

Elaboración y caracterización de una suspensión oleosa de omeprazol para su administración en pediatría.

Cano Corral C¹, González Rodríguez ML², Pérez Martínez JI², Alarcón-Payer C³, Martínez López I⁴, Rabasco Álvarez A².

1. Servicio de Farmacia, Hospital SAS Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz (España); 2. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Sevilla, (España). Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (España); Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (España).

Original Paper

Artículo Original

Correspondence/Correspondencia:

Cano Corral C.

C/Mar Negro 18, Portal 2,2ºB. CP:11407.

Jerez de la Frontera (Cádiz - España).

Tel: +34 649739949

Email: cmcc1983@hotmail.com

Competing interest / Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses

Fundings / Financiación:

Los autores declaran que este trabajo no ha sido financiado.

Received: 29/02/2012

Accepted: 29/03/2012

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar una suspensión de omeprazol oral destinada a la población pediátrica.

Métodos: Para el desarrollo de la formulación se empleó el principio activo en polvo en lugar de pellets, que es lo que habitualmente se utiliza. Por la inestabilidad del fármaco en medio ácido, se desarrolló una preparación de carácter oleoso. Se realizaron estudios para caracterizar el vehículo oleoso, características organolépticas, volumen de sedimentación y se utilizó la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para los estudios de viscosidad y compatibilidad fármaco-excipientes.

Resultados: Los porcentajes donde la fórmula no emulsionó fueron: 1,54% de viscosizante y 4,1% de tensioactivo. En el termograma se observó que la temperatura de fusión de pico y los valores de ΔH_f entalpía de omeprazol se vieron disminuidos por la presencia de aspartamo y también un cambio en el pico de fusión igual a 10 °C, indicando una posible interacción entre omeprazol y aspartamo.

Conclusiones: Hasta donde llegó el estudio se consiguió estabilizar todos los componentes de la fórmula, salvo el edulcorante que debe ser sustituido por otro de potencia similar para llegar a la fórmula deseada.

PALABRAS CLAVE: Omeprazol, Suspensión oleosa, Fórmula pediátrica.

ABSTRACT

Aim: Develop an oral omeprazole suspension for use in the pediatric population.

Methods: For the development of the formulation was used active ingredient in powder instead of pellets, which is usually used. By instability of the drug in acid medium, we developed a preparation of an oily character. Studies were conducted to characterize the oil vehicle, organoleptic characteristics, sedimentation volume and used the technique of differential scanning calorimetry (DSC) for studies of viscosity and drug-excipient compatibility.

Results: The percentages in which the emulsified non formula were 1,54% and 4,1% surfactant agent. In the thermogram was observed that the peak melting temperature and enthalpy values of omeprazole were diminished by the presence of aspartame and also a change in the melting peak equal to 10°C, indicating a possible interaction between omeprazole and aspartame.

Conclusions: As far as the study did managed to stabilize all components of the formula, except the sweetener should be replaced by another similar power to reach the desired formula.

KEY WORDS: Omeprazole, Oily Suspension, Pediatric formula

INTRODUCCIÓN

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) son los agentes farmacológicos más eficaces para el tratamiento de niños con esofagitis por reflujo gastroesofágico (ERGE). El uso empírico en pediatría en casos de regurgitación, negativa de la alimentación, tos crónica, etc.. es frecuente sin un estudio aleatorizado y controlado.¹ En niños de 1 mes hasta 16 años se ha usado eficazmente para tratar la esofagitis por reflujo. La experiencia pediátrica tan reducida del omeprazol es un gran limitante a la hora de conocer, exactamente, las reacciones adversas que el omeprazol pueda tener propiamente en niños.

El tratamiento de la enfermedad por reflujo implica medidas higiénicas-dietéticas y farmacológicas para proteger la mucosa esofágica. Habitualmente se comienza con medidas conservadoras antirreflujo como la posición corporal y la dieta, dejando los IBP para la ERGE moderada o grave, especialmente en presencia de esofagitis. El tratamiento farmacológico debe mantenerse durante 8 semanas.

En niños mayores, el tratamiento se asemeja más al de los adultos con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico o quirúrgico.² La detección y tratamiento precoz de la ERGE en niños puede prevenir complicaciones como: rechazo alimentario, complicaciones pulmonares y otorrinolaringológicas, esofagitis erosiva, esófago de Barrett y estenosis esofágica.

Es importante diferenciar entre ERGE y el reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico del lactante, porque el tratamiento de este último es sólo higiénico-dietético y se autolimita, remitiendo antes de los dos años de vida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:

Omeprazol

Excipientes:

- Aceite de sésamo (*Acofarma, Barcelona*): vehículo.
- Compritol (*Gattefossé, Francia*): viscosizante.
- Lecitina de soja (*Acofarma, Barcelona*): emulsionante y estabilizante.
- Carbonato cálcico (*Acofarma, Barcelona*): antiácido protector.
- Aspartamo (*Fabrón, Barcelona*): edulcorante potente, de declaración obligatoria, por su descomposición en fenilalanina.
- Labrafac (*Gattefossé, Francia*): vehículo de la suspensión oleosa de omeprazol. Aromas (*Symrise, Barcelona*): vainilla y caramelo

Diseño y elaboración de la fórmula final

El presente trabajo de investigación está centrado en el desarrollo de una formulación oleosa, en forma de suspensión, para la administración oral de omeprazol en pediatría. Teniendo en cuenta las características de estabilidad de este fármaco, en cuanto a su labilidad en medio ácido, se propuso formular un preparado de carácter oleoso, procediéndose a la optimización de la composición del vehículo oleoso, con el fin de proteger la molécula activa de la acción degradativa del HCl gástrico.

- Como vehículos oleosos se ensayaron los siguientes aceites: aceite de sésamo, aceite de soja y labrafac.

Los primeros lotes contenían aceite de sésamo en su composición (65 - 70 %), pero sus propiedades organolépticas eran desagradables y se optó por reducir su contenido hasta un 20 % y añadir este mismo porcentaje de aceite de soja. El preparado obtenido presentaba un sabor rancio que hizo descartar el aceite de soja. Para intentar corregir el sabor del sésamo de los primeros lotes, se decidió introducir el aceite sintético Labrafac. El lote definitivo contenía las proporciones de 41 - 42 % de Labrafac y 37 % de aceite de sésamo.

- Como agentes viscosizantes se emplearon las siguientes sustancias: compritol y cera de abejas.

Inicialmente se incorporó un porcentaje de cera de abeja del 6,7 %, pero por mal sabor se sustituyó por compritol (10 % p/p), reduciendo progresivamente su concentración hasta conseguir la fluidez deseada para su correcta administración (1,54 % p/p).

- Como antiácido protector: carbonato cálcico

La concentración inicial del carbonato cálcico le confería un aspecto harinoso y denso, por lo que se redujo hasta la porción final del 14 %.

- Como emulgente: lecitina de soja

Inicialmente se empleó lecitina de soja al 8 %, con la que aparecía fenómeno de sedimentación, por lo que se redujo a la mitad.

Dado que el preparado final iba destinado a la población infantil, hubo que introducir en la fórmula un excipiente edulcorante, que aportara dulzor a la formulación. Se seleccionó para tal fin: aspartamo. Se partió de un porcentaje del 0,1% aumentando al 0,13 % para hacerlo más dulce.

Finalmente, se realizaron diversas pruebas de aromatización a las formulaciones, añadiendo esencias de distinta naturaleza, todas ellas de los laboratorios Symrise:

Inicialmente se empleó el aroma de leche condensada, pero su sabor no era muy adecuado para pacientes pediátricos, se realizaron las siguientes fórmulas con aromas como toffe, avellana, limón, chocolate, varios aromas de vainilla, y caramelo Finalmente se seleccionó el sabor vainilla 345805 añadido en un 0,11 % y caramelo 651978 en un 0,05 %, ya que altas concentraciones de caramelo desestabilizaba la suspensión.

Ensayos de caracterización del vehículo oleoso

Características Organolépticas

Unas características organolépticas agradables con un sabor, olor y color adecuados y coordinados, son indispensables en este tipo de formulación dirigida a pediatría, para que favorezca la máxima aceptabilidad por parte del paciente, y por tanto, la correcta dosificación del niño.

El color de la suspensión es amarillo pálido correspondiéndose con el olor y sabor a vainilla (la vainilla siempre la asociamos al color amarillo) caramelizada. Desde un principio se apostó siempre porque la fórmula tuviera un sabor dulce pensando que sería más fácilmente aceptado por la población pediátrica.

Volumen de sedimentación

El método de la probeta era el más simple y el más utilizado por numerosos autores.³⁻⁵ Consistía, en observar la altura del sedimento en función del tiempo. El estudio se llevó a cabo durante 30 días. Se utilizaron probetas de 100 ml con un diámetro inferior a 1,4 mm, para que no se produjera el frenado de la sedimentación debido a una relación diámetro/altura demasiado pequeña.^{6,7} Para medir el volumen de sedimentación se utilizaron las marcas de calibrado de las probetas y la relación $F=H_u/H_o$ propuesta por Robinson, Wadd y Kammavmeyer como valor adecuado para cuantificar la floculación (F).⁸ Siendo H_u la altura aparente de los sólidos después de sedimentar y H_o la altura total de la suspensión antes de sedimentar.

Viscosidad

Esta prueba se ha llevado a cabo utilizando un reómetro modelo el Bolhim CS 25, que controla el esfuerzo cortante al que se somete la muestra, aplica una fuerza de torsión y mide el desplazamiento resultante. Consta de un motor que origina la fuerza de torsión y un sensor de la posición angular, que detecta el movimiento del sistema de medida. El software convierte automáticamente los valores aplicados de fuerza de torsión y las lecturas del sensor en esfuerzos cortantes y deformaciones, respectivamente. A través de la monitorización del cambio de la deformación en función del tiempo se obtiene la velocidad de deformación. La geometría de medida elegida fue de cilindros coaxiales y el

portamuestras una célula CSS25 con 25 mm de diámetro y una capacidad de 2,5 ml.

Estudios de compatibilidad fármaco-excipientes mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Estos estudios se realizaron empleando un aparato Mettler, compuesto por un horno FP85, una unidad de control de temperatura FP80 HT y software de control FP89 HT. Muestras de pesos comprendidos entre 8 y 10 mg se colocaron en crisoles de aluminio. La tapadera de estos crisoles fue agujereada para permitir la salida del gas durante el proceso de calentamiento. Este análisis térmico se llevó a cabo bajo atmósfera de aire estática, a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, en un intervalo máximo de temperaturas de 30 a 300 °C.

RESULTADOS

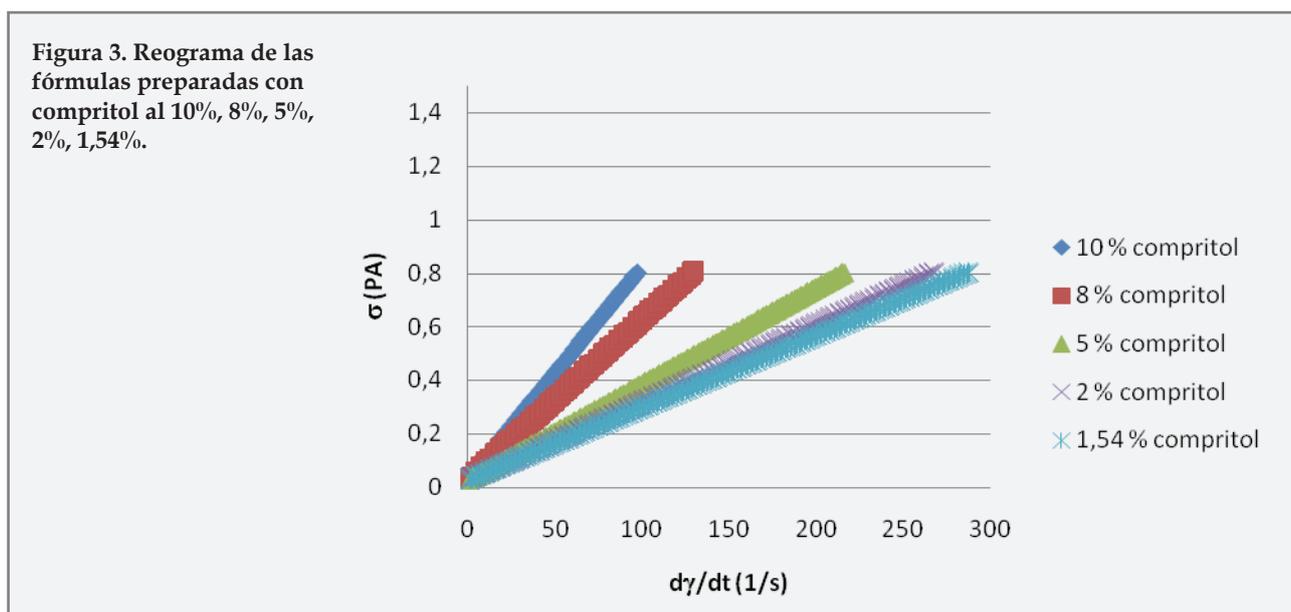
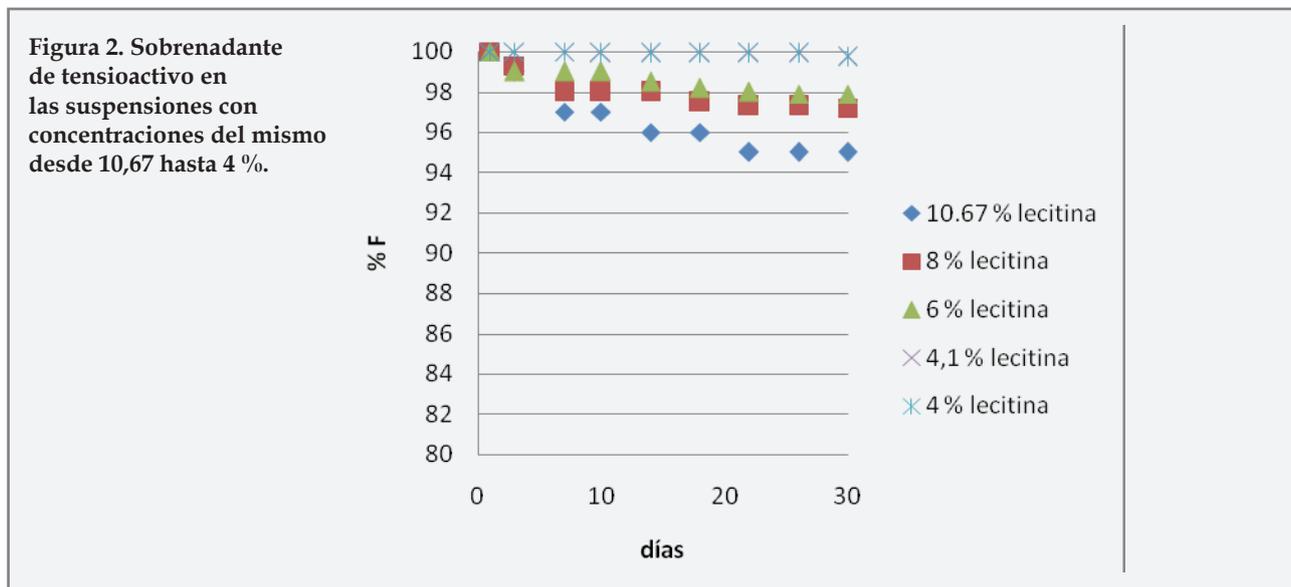
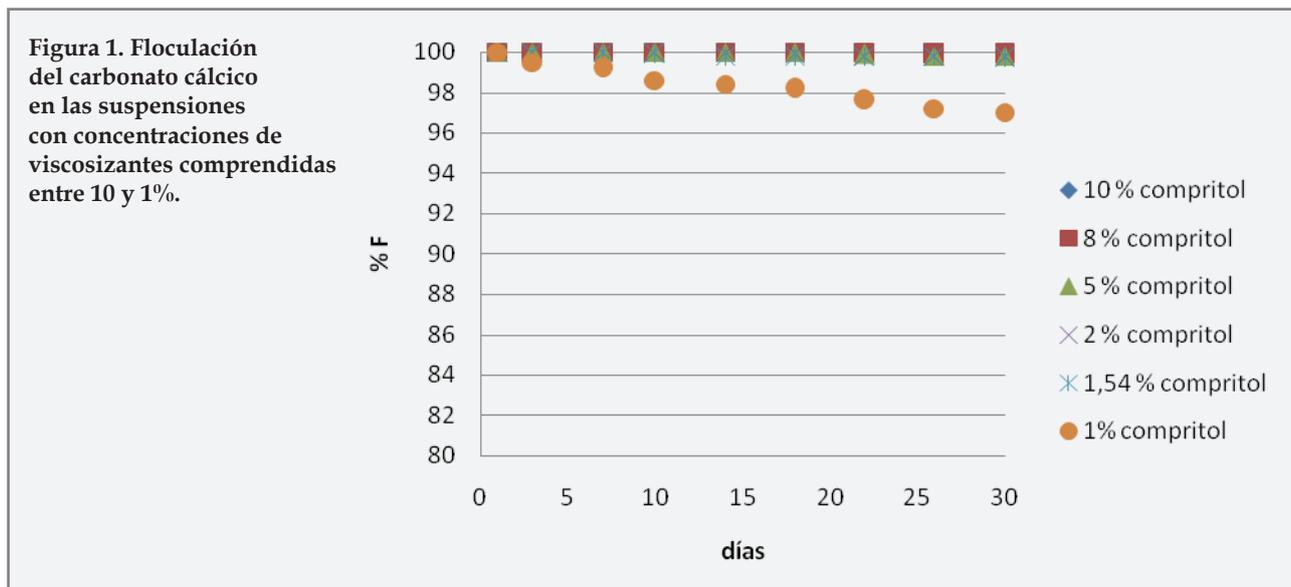
Estudios de sedimentación

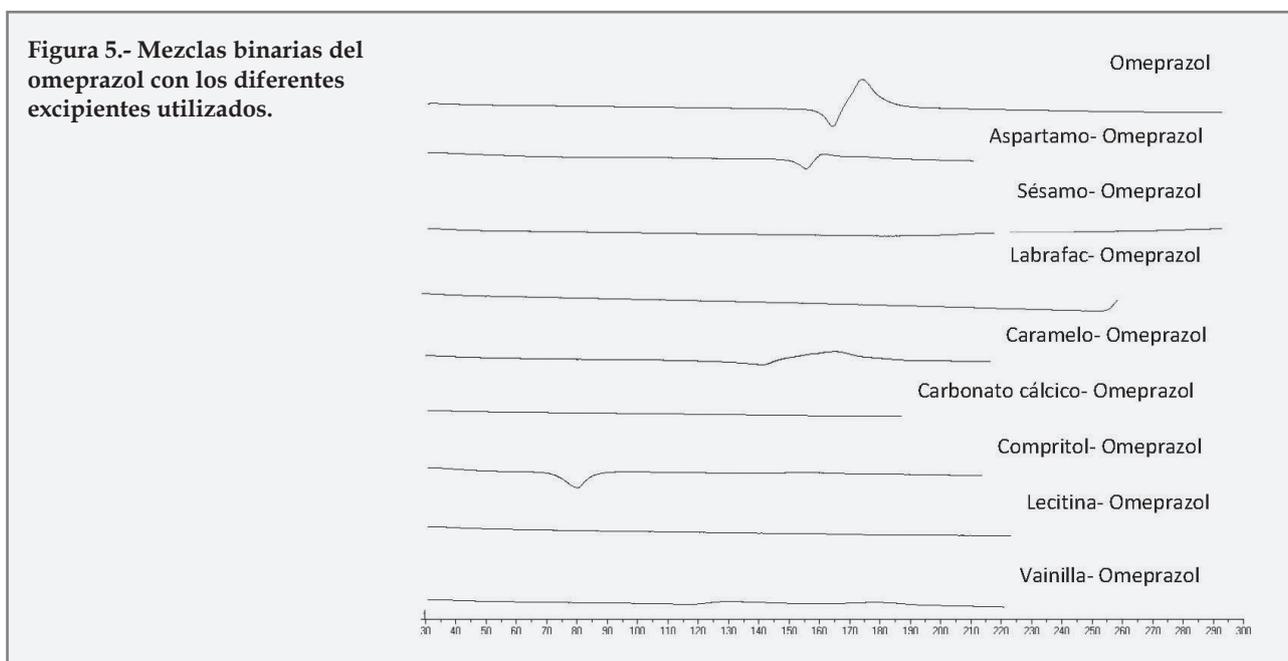
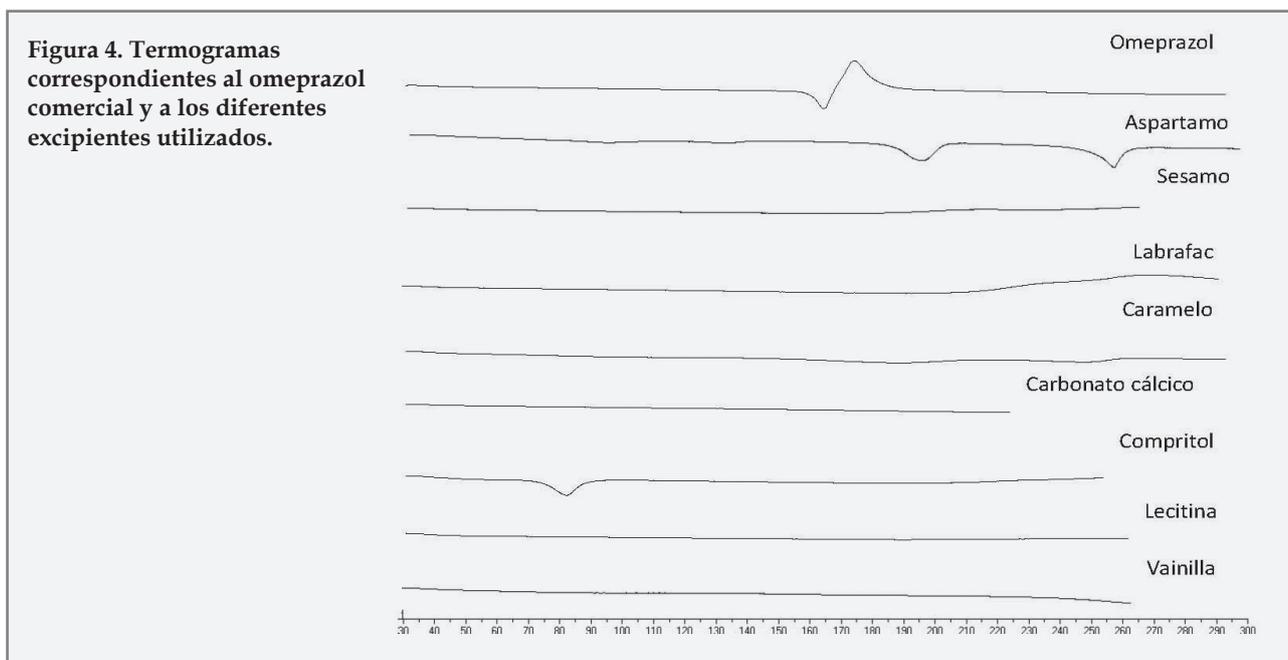
Se observaron dos tipos de efectos: La aparición de flóculos de carbonato cálcico relacionado con la cantidad de viscosizante y la aparición de un sobrenadante en la suspensión dependiente de la cantidad de tensioactivo empleada. Para las distintas formulas ensayadas donde el compritol variaba desde un 10 % al 1 % se dio una sedimentación característica. Para ello se seleccionaron las concentraciones (10%), (8%), (5%), (2%), (1,54%) y (1%). Estos flóculos sedimentaban formando un sedimento muy poco voluminoso y poco coherente que se rompía distribuyéndose de manera uniforme con una ligera agitación. De esta manera, se puede afirmar que este tipo de formulación presenta un alto grado de estabilidad a todas las concentraciones (Figura 1), aunque la fórmula que presenta una mayor redispersabilidad (R) es la que lleva el viscosizante al 1,54 % porque al día 30, presentó igual volumen de sedimento que al inicio del ensayo.

Se estudió el efecto que la concentración de tensioactivo presentaba en la formulación. El rango de concentraciones estudiadas fue desde el 10,67% hasta el 4 %. Se seleccionaron las concentraciones (10,67%), (8%), (6%), (1,50 %) y (1,54%). A concentraciones elevadas de tensioactivo apareció un sobrenadante sin emulsionar, pero se ajustó hasta el valor 4,1 % y el sobrenadante no aparecía en función del tiempo (Figura 2).

Estudio de la viscosidad

Todas las muestras fueron sometidas a las mismas condiciones previas: Un esfuerzo determinado ($\sigma = 3,5$ Pa) durante un tiempo concreto ($t = 30s$) para romper la estructura del sistema, comenzándose a formar para un tiempo de espera fijo ($t = 120 s$). Las muestras se





sometieron a un esfuerzo de barrido a intervalos regulares, observando como variaba la viscosidad (η) y el esfuerzo (σ) frente a la velocidad de deformación ($d\gamma/dt$). Las fórmulas presentaban un comportamiento newtoniano (Figura 3), ya que existía una proporcionalidad directa entre el deslizamiento de tensión y velocidad de deslizamiento, su viscosidad era constante y las curvas de flujo eran líneas rectas que pasaban por el origen, siendo la viscosidad la pendiente de dichas rectas o la tangente del ángulo que formaban con el eje horizontal.

Estudio compatibilidad fármaco-excipiente por calorimetría diferencial de barrido (DSC)

En la Figura 4 se muestra los termogramas para el

omeprazol comercial y otros excipientes utilizados. En el termograma DSC para el omeprazol comercial se puede observar que este producto mostró pico agudo endotérmico de temperatura máxima 172,4 ° C y una entalpía (ΔH_f) de -42 J / g, correspondiente a la fusión del fármaco seguido de un pico exotérmico donde la temperatura máxima fue 174,3 ° C y una entalpía (ΔH_f) de 139 J / g.

En termograma de aspartamo: Dos efectos endotérmicos a 99 ° C y 135 ° C con una entalpía (ΔH_f) de -5,5 J / g y -7,5 J / g atribuibles a la desolvatación de agua de cristalización de aspartamo, seguida de dos picos endotérmicos a 200 ° C y 263 ° C con una entalpía de fusión (ΔH_f) de -73,9 J / g, y -65,6 J / g.

En la Figura 5 cabe destacar la mezcla binaria

Tabla1.- Composición de las muestras preparadas para el estudio de compatibilidad omeprazol/aspartamo.

	% Omeprazol	% Aspartamo
Muestra 1	0	100
Muestra 2	30	70
Muestra 3	50	50
Muestra 4	70	30
Muestra 5	100	0

omeprazol:aspartamo, donde se aprecia un desplazamiento del pico de fusión del fármaco a 10 °C. Para estudiar más en profundidad este efecto se realizó un estudio de las mezclas binarias de omeprazol: aspartamo.

Las 5 muestras preparadas se detallan en la Tabla 1.

DISCUSION

Los estudios de sedimentación mostraron que para las distintas formulas ensayadas donde la concentración de viscosizante (compritol) variaba desde el 10 % al 1 % se daba una sedimentación característica.^{9,10}

La calorimetría diferencial de barrido (DCS) permite desde la caracterización de diferentes fármacos y excipientes hasta estudios de sus interacciones, evaluando la desaparición de los picos endo- o exotérmicos o las posibles variaciones en las entalpías de fusión del fármaco.¹¹ En el termograma del omeprazol comercial y los excipientes utilizados, gracias a la DSC, se confirmó que el pico exotérmico se correspondía con la descomposición del fármaco.¹²

En el termograma de aspartamo se pueden apreciar dos picos endotérmicos a 200 ° C y 263 ° C con una entalpía de fusión (ΔH_f) de -73,9 J / g y -65,6 J / g atribuibles a la descomposición del mismo.¹³ Al igual que se apreció en el estudio en el que se evaluó la compatibilidad, mediante termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido, entre el acetoaminofeno y otros excipientes, entre ellos el aspartamo en varias de las formulaciones farmacéuticas más comercialmente disponibles y en las mezclas binarias de sólidos.

En la Figura 5, el desplazamiento del pico de fusión del fármaco a 10 °C podría ser indicativo de una posible interacción.¹⁴ Como se comprobó en el estudio de interacciones en estado sólido entre ácido esteárico y povidona y su efecto sobre la estabilidad de las cápsulas. Se presume que la sustancia que se forma cuando dos moléculas interaccionan pueden reducir la porosidad, por tanto, reducir la entrada del medio de disolución que conduce a una disolución más lenta, reflejándose en el

desplazamiento del pico de fusión.

En la relación aspartamo:omeprazol 70:30 aparecen nuevos picos de fusión, no pudiendo atribuirlos a ninguno de los componentes de la mezcla por separado, lo que sería indicativo de una interacción en estado sólido fármaco: excipiente.¹⁵ Este efecto se observó también en los estudios de compatibilidad para el desarrollo de formulaciones tópicas.

CONCLUSIONES

Se concluye que el compritol al 1,54 % es el viscosizante que mayor estabilidad confiere a las fórmulas de todas las concentraciones ensayadas, ya que presenta una muy buena redispersabilidad y muy poca floculación. De igual manera la cantidad óptima de lecitina ensayada fue del 4,10 % lo que le confería al vehículo una mayor estabilidad en base a los estudios de sedimentación. Si bien en el presente trabajo pone a punto la elaboración y caracterización de una suspensión oleosa destinada para fines pediátricos, cabe señalar que en función de la fórmula final propuesta, el edulcorante aspartamo debería ser sustituido por otro de similar potencia edulcorante y que no presente ningún tipo de interacción con el fármaco para el que está destinado dicho vehículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romano C, Chiaro A, Comito D, Loddo I, Ferrau V. Proton pump inhibitors in pediatrics: evaluation of efficacy in GERD therapy. *Curr Clin Pharmacol*. 2011; 6(1): 41-7.
2. Cury EK, Schraibman V, Faintuch S. Eosinophilic infiltration of the esophagus: gastroesophageal reflux versus eosinophilic esophagitis in children—discussion on daily practice. *J Pediatr Surg*. 2004; 39 (2): e4-7.
3. Koo S. Sedimentation velocity of bidisperse suspensions. *The Journal of Industrial and Engineering Chemistry* [online]. 2008 Oct [10 Ene 2012]; 14(5): [679-86] Available in: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226086X08001238>
4. Arias JL, López-Viota M, Clares B, Ruiz MA. Stability of fenbendazole suspensions for veterinary use: Correlation between zeta potential and sedimentation. *Eur J Pharm Sci*. 2008; 34 (4-5): 257-62.
5. Vesaratchanon JS, Nikolov A, Darsh T, Wasan C. Sedimentation of concentrated monodisperse colloidal suspensions: Role of collective particle interaction forces. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2008; 322 (1): 180-9.
6. Vanderhoff JW, El-Aasser MS, Ugelstad J, inventors; Polymer Emulsification Process. United States patent US 4177177. 1979 Dec 4.

7. Llacer JM, Ruiz MA, Parera A, Gallardo V. Adsorption-desorption of ondansetron of latex particles. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000; 26: 237-42.
8. Agatonovic-Kustrin S, Glass BD, Mangan M, Smithson J. Analysing the crystal purity of mebendazole raw material and its stability in a suspension formulation. *Int j pharm.* 2008; 361 (1-2): 245-50.
9. Agatonovic-Kustrin S, Markovic N, Ginic-Markovic M, Mangan M, Glass BD. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers. *J pharm biomed anal.* 2008; 48 (2):356-60.
10. Markovic N, Agatonovic-Kustrin S, Glass B, Prestidge CA. Physical and thermal characterisation of chiral omeprazole sodium salts. *J pharm biomed anal.* 2006; 42 (1):25-31.
11. Agatonovic-Kustrin S, Markovic N, Ginic-Markovic M, Mangan M, Glass BD. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers. *J pharm biomed anal.* 2008; 48 (2): 356-60.
12. Markovic N, Agatonovic-Kustrin S, Glass B, Prestidge CA. Physical and thermal characterisation of chiral omeprazole sodium salts. *J pharm biomed anal.* 2006; 42 (1): 25-31.
13. Tomassetti M, Catalani A , Rossi V , Vecchio S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. *J pharm biomed anal.* 2005; 37 (5): 949-55.
14. Desai D , Kothari S , Huang M. Solid-state interaction of stearic acid with povidone and its effect on dissolution stability of capsules. *Int j pharm.* 2008; 354 (1-2): 77-81.
15. Lira AM, Araújo AAS, Basílio IDJ, Santos BLL, Santana DP, Macedo RO. Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations. *Thermochim Acta.* 2007; 457 (1-2): 1-6.