

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE CÁPSULAS
DE OMEPRAZOL REENVASADAS EN DOSIS
UNITARIAS PARA USO HOSPITALARIO**

MANUEL V. APARICI DEALBERT

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701849081

**Se agradece la colaboración de los Laboratorios Boehringer
Manheim.**

**Se agradece la colaboración del Servicio de Farmacia del
Hospital de Barcelona.**

OBJETIVO

OBJETIVO

Una de las misiones de la farmacia hospitalaria consiste en preparar las dosis unitarias de los medicamentos, a partir de las especialidades farmacéuticas que proporcionan los laboratorios farmacéuticos. Este reenvasado efectuado bajo las condiciones que puede reunir un servicio de farmacia hospitalaria, y aún con el criterio que proporciona el farmacéutico especialista, no deja de ser un cambio relevante en cuanto a tipo de envase primario utilizado. La estabilidad del medicamento en el envase unitario no tiene por qué ser la misma que en el envase original, por lo que se hace necesario el estudio de estabilidad del medicamento en el nuevo envase, sobre todo teniendo en cuenta que la preparación de la dosis unitaria no implica que en realidad su consumo vaya a ser inmediato.

Uno de los medicamentos que últimamente han sido introducidos en el arsenal terapéutico hospitalario con gran difusión, son las cápsulas con minigránulos de omeprazol. El principio activo, muy inestable frente a agentes externos, es protegido en envases primarios constituidos por frascos de vidrio color topacio o bien por blisters aluminio-aluminio. Dichas cápsulas suelen ser reenvasadas en el servicio de farmacia del hospital, empleando el típico blister de papel-PVC. Este cambio a un envase primario transparente, permeable al oxígeno y vapor de agua, es de suponer que implicará un cambio en la estabilidad del medicamento considerado. Dado el interés que existe sobre este producto en concreto, se plantea el desarrollo de la presente memoria de grado cuyo objetivo es estudiar la estabilidad a tiempo real de las cápsulas reenvasadas en dosis unitarias en diferentes condiciones de humedad y de exposición a luz, manteniendo como referencia la especialidad farmacéutica OMPRANYT (Lab. Boehringer Mannheim), la cual presenta en su envase primario numerosas características de una dosis unitarias.

Para cuantificar el contenido de omeprazol de las diferentes muestras se plantea poner a punto una técnica analítica por cromatografía líquida de alta eficacia que consiga aislar al principio activo, el omeprazol, de los productos de degradación o excipientes, que pueden interferir en una técnica analítica puramente espectrofotométrica.

ÍNDICE

<u>1.- PARTE BIBLIOGRÁFICA</u>	1
<u>1.1.- DISTRIBUCIÓN HOSPITALARIA DE MEDICAMENTOS: DOSIS UNITARIAS</u>	3
<u>1.1.1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA</u>	5
<u>1.1.2.- DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS EN HOSPITALES CON SERVICIO DE FARMACIA</u>	8
<u>1.1.2.1.- Sistema de “stock” completo en planta</u>	9
<u>1.1.2.2.- Sistema de prescripción individualizada</u>	10
<u>1.1.2.3.- Sistema combinado</u>	10
<u>1.1.2.4.- Distribución hospitalaria en dosis unitarias</u>	11
<u>1.1.3.- CARACTERÍSTICAS DE LAS DOSIS UNITARIAS</u>	17
<u>1.2.- PRINCIPIO ACTIVO: OMEPRAZOL</u>	21
<u>1.2.1.- INTRODUCCIÓN AL GRUPO TERAPÉUTICO</u>	23
<u>1.2.1.1.- Antiácidos</u>	24

1.2.1.1.1.- Antiácidos no sistémicos	26
1.2.1.1.2.- Antiácidos sistémicos	27
<u>1.2.1.2.- Antisecretores</u>	27
1.2.1.2.1.- Antihistamínicos	28
1.2.1.2.2.- Anticolinérgicos	29
1.2.1.2.3.- Inhibidores de la H ⁺ -K ⁺ -ATPasa	29
<u>1.2.1.3.- Protectores de la mucosa</u>	30
1.2.1.3.1.- Sucralfato	30
1.2.1.3.2.- Derivados prostaglandínicos	31
1.2.1.3.3.- Acexamato de zinc.....	31
1.2.1.3.4.- Carbenoxolona.....	31
1.2.1.3.5.- Sales de bismuto	32
<u>1.2.14.- Antibióticos</u>	32
<u>1.2.2.- NOMBRE</u>	35
<u>1.2.3.- CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS</u>	36
<u>1.2.3.1.- Aspecto</u>	36
<u>1.2.3.2.- Identificación</u>	36
<u>1.2.3.3.- Aspecto de la solución</u>	39

<u>1.2.3.4.- Absorbancia</u>	39
<u>1.2.3.5.- Pérdida por desecación</u>	39
<u>1.2.3.6.- Cenizas sulfúricas</u>	39
<u>1.2.3.7.- Humedad</u>	39
<u>1.2.3.8.- Metales pesados</u>	39
<u>1.2.3.9.- Valoración acidimétrica</u>	40
<u>1.2.3.10.- Conservación</u>	40
<u>1.2.3.11.- Constante de disociación</u>	40
<u>1.2.1.12.- Solubilidad de la sustancia</u>	40
<u>1.2.1.13.- Higroscopicidad</u>	41
<u>1.2.4.- FARMACOCINÉTICA</u>	42
<u>1.2.4.1.- Absorción</u>	42
<u>1.2.4.2.- Distribución</u>	43
<u>1.2.4.2.1.- Paso a través de la barrera hematoencefálica</u>	44
<u>1.2.4.2.2.- Paso a través de la barrera placentaria</u>	44
<u>1.2.4.3.- Metabolismo y eliminación</u>	44
<u>1.2.4.3.1.- Eliminación por la leche materna</u>	46

<u>1.2.4.3.2.- Eliminación en caso de insuficiencia renal</u>	46
<u>1.4.3.3.3.- Eliminación en caso de insuficiencia hepática</u>	47
<u>1.4.3.3.4.- Estudio cinético en pacientes de edad avanzada</u>	47
<u>1.4.3.3.5.- Estudio cinético en enfermos con úlcera duodenal</u>	47
<u>1.2.5.- FARMACOLOGÍA</u>	48
<u>1.2.5.1.- Introducción</u>	48
<u>1.2.5.2.- Actividad de las células mucosas</u>	49
<u>1.2.5.3.- La célula parietal</u>	49
<u>1.2.5.4.- La H⁺-K⁺-ATPasa</u>	54
<u>1.2.5.5.- Mecanismo de acción del omeprazol</u>	55
<u>1.2.5.6.- Concentración terapéutica eficaz en suero</u>	58
<u>1.2.5.7.- Concentración terapéutica eficaz en tejidos</u>	58
<u>1.2.5.8.- Efecto del omeprazol sobre la secreción ácida</u>	59
1.2.5.8.1.- Efecto del omeprazol sobre la secreción ácida basal	59
1.2.5.8.1.- Efecto del omeprazol sobre la secreción ácida estimulada	60

<u>1.2.5.9.- Efecto del omeprazol sobre la acidez intragastrica</u>	62
<u>1.2.5.10.- Efecto del omeprazol sobre la secreción de pepsina</u>	63
<u>1.2.5.11.- Efecto del omeprazol sobre la secreción de factor intrínseco</u>	63
<u>1.2.5.12.- Efecto del omeprazol las hormonas gastrointestinales</u>	64
<u>1.2.5.12.1.- Efecto sobre la gastrina</u>	64
<u>1.2.5.12.2.- Efecto sobre otras hormonas gastrointestinales</u>	64
<u>1.2.5.13.- Efecto del omeprazol sobre la función endocrina</u> ..	65
<u>1.2.5.14.- Efecto del omeprazol sobre el vaciado gástrico</u>	65
<u>1.2.5.15.- Efecto del omeprazol sobre la función renal</u>	65
<u>1.2.5.16.- Efecto del omeprazol sobre la población bacteriana gástrica</u>	66
<u>1.2.6.- TOXICIDAD</u>	67
<u>1.2.6.1.- Toxicidad aguda</u>	67
<u>1.2.6.2.- Toxicidad crónica</u>	67
<u>1.2.6.3- Teratogenicidad</u>	69

<u>1.2.6.4.- Intoxicidad y sobredosis</u>	69
<u>1.2.6.5.- Acostumbramiento o dependencia</u>	69
<u>1.2.7.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS</u>	70
<u>1.2.7.1.- Úlcera duodenal</u>	70
<u>1.2.7.2.- Úlcera gástrica</u>	75
<u>1.2.7.3.- Esofagitis de reflujo</u>	79
<u>1.2.7.4.- Síndrome de Zollinger-Ellison</u>	80
<u>1.2.8.- REACCIONES ADVERSAS</u>	82
<u>1.2.9.- INTERACCIONES</u>	83
<u>1.2.9.1.- Interacción sobre la absorción de otros fármacos</u>	83
<u>1.2.9.1.1.- Amoxicilina y bacampicilina</u>	84
<u>1.2.9.1.2.- Digoxina</u>	84
<u>1.2.9.1.3.- Nifedipino</u>	85
<u>1.2.9.1.4.- Antiácidos y metoclopramida</u>	85
<u>1.2.9.2.- Interacción con el metabolismo de otros fármacos</u>	85
<u>1.2.9.2.1.- Warfarina</u>	86

1.2.9.2.2.- Diazepam	87
1.2.9.2.3.- Fenitoina	87
<u>1.2.10.- FORMAS FARMACÉUTICAS</u>	88
<u>1.3.- ESTABILIDAD</u>	91
<u>1.3.1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA</u>	93
<u>1.3.2.- TIPOS DE INESTABILIDADES</u>	95
<u>1.3.3.- FACTORES DE INESTABILIDAD</u>	97
<u>1.3.3.1.- Incompatibilidades</u>	98
<u>1.3.3.2.- Desarrollo microbiológico</u>	98
<u>1.3.3.3.- Humedad</u>	99
1.3.3.3.1.- Origen	99
1.3.3.3.2.- Efecto de la humedad sobre los principios activos	99
1.3.3.3.3.- Efecto sobre las características físicas	100
1.3.3.3.4.- Humedad relativa	100
1.3.3.3.5.- Estudio experimental de la influencia de la humedad	102

<u>1.3.3.4.- Temperatura</u>	103
<u>1.3.3.4.1.- Efecto de la temperatura sobre la estabilidad química</u>	103
<u>1.3.3.4.2.- Efecto de la temperatura sobre las características galénicas</u>	103
<u>1.3.3.4.3.- Efecto de la temperatura sobre el material de envasado</u>	103
<u>1.3.3.4.4.- Estudio experimental de la influencia de la temperatura</u>	104
<u>1.3.3.4.5.- Temperatura de conservación</u>	105
<u>1.3.3.5.- Oxígeno</u>	105
<u>1.3.3.6.- Dióxido de carbono</u>	106
<u>1.3.3.7.- Luz y otras radiaciones</u>	106
<u>1.3.3.7.1.- Efecto de la luz sobre los principios activos</u>	106
<u>1.3.3.7.2.- Estudio experimental de la influencia de la luz</u>	107
<u>1.3.3.7.3.- Otras radiaciones</u>	107
<u>1.3.3.8.- Transporte</u>	108
<u>1.3.3.9.- Material de acondicionamiento</u>	108
<u>1.3.4.- ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO: OMEPRAZOL</u>	110

<u>1.3.4.1.- Estabilidad al calor</u>	110
<u>1.3.4.2.- Estabilidad a la luz</u>	110
<u>1.3.4.3.- Estabilidad en solución</u>	110
<u>1.3.4.4.- Estabilidad a la humedad</u>	111
<u>2. PARTE EXPERIMENTAL</u>	113
<u>2.1.- DISEÑO EXPERIMENTAL</u>	115
<u>2.2.- MATERIAL Y REACTIVOS</u>	119
<u>2.2.1.- MATERIAL</u>	121
<u>2.2.2.- REACTIVOS</u>	122
<u>2.3.- PRINCIPIO ACTIVO: OMEPRAZOL</u>	123
<u>2.3.1.- NOMBRE</u>	125
<u>2.4.- SUSTANCIAS RELACIONADAS</u>	127
<u>2.4.1.- SUSTANCIA RELACIONADA A</u>	129
<u>2.4.2.- SUSTANCIA RELACIONADA B</u>	130
<u>2.4.3.- SUSTANCIA RELACIONADA C</u>	131

<u>2.4.4.- SUSTANCIA RELACIONADA D</u>	132
<u>2.4.5.- SUSTANCIA RELACIONADA E</u>	133
<u>2.4.6.- SUSTANCIA RELACIONADA F</u>	134
<u>2.5.- MEDICAMENTO</u>	135
<u>2.6.- CONDICIONES EXPERIMENTALES</u>	139
<u>2.7.- MÉTODOS</u>	145
<u>2.7.1.- TÉCNICA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE OMEPRAZOL</u>	147
<u>2.7.2.- VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA</u>	149
<u>2.7.2.1.- Selectividad</u>	150
<u>2.7.2.2.- Linealidad</u>	155
<u>2.7.2.2.- Exactitud</u>	169
<u>2.7.2.3.- Repetibilidad</u>	171
<u>2.7.3.- ENSAYO DE CONTENIDO MEDIO</u>	178

<u>2.7.3.1.- Reactivos</u>	178
<u>2.7.3.2.- Soluciones necesarias</u>	178
<u>2.7.3.3.- Utillaje</u>	179
<u>2.7.3.4.- Procedimiento</u>	180
<u>2.7.3.5.- Requisitos</u>	180
<u>2.7.4.- ENSAYO DE GASTORRESISTENCIA</u>	181
<u>2.7.4.1.- Reactivos</u>	181
<u>2.7.4.2.- Soluciones necesarias</u>	182
<u>2.7.4.3.- Utillaje</u>	182
<u>2.7.4.4.- Procedimiento</u>	183
<u>2.7.4.5.- Requisitos</u>	184
<u>2.7.5.- ENSAYO DE DISOLUCIÓN</u>	185
<u>2.7.5.1.- Reactivos</u>	185
<u>2.7.5.2.- Soluciones necesarias</u>	185
<u>2.7.5.3.- Utillaje</u>	187
<u>2.7.5.4.- Procedimiento</u>	187
<u>2.7.5.5.- Requisitos</u>	188

<u>2.7.6.- DETECCIÓN DE SUSTANCIAS RELACIONADAS</u> ..	189
<u>2.7.6.1.- Identificación por HPLC</u>	189
<u>2.7.6.1.1.- Reactivos</u>	189
<u>2.7.6.1.2.- Soluciones necesarias</u>	189
<u>2.7.6.1.3.- Utillaje</u>	190
<u>2.7.6.1.4.- Procedimiento</u>	190
<u>2.7.6.2.- Detección por cromatografía en capa fina</u>	198
<u>2.7.6.2.1.- Reactivos</u>	198
<u>2.7.6.2.2.- Soluciones necesarias</u>	198
<u>2.7.6.2.3.- Utillaje</u>	199
<u>2.7.6.2.4.- Procedimiento</u>	199
<u>2.8.- RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIONES</u>	203
<u>2.9.- DISCUSIÓN GLOBAL</u>	235
<u>2.9.1.- DISCUSIÓN DE LA METÓDICA ANALÍTICA POR HPLC PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE OMEPRAZOL</u>	237

<u>2.9.2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD</u> ..	239
<u>2.10.- CONCLUSIONES</u>	243
<u>3.- BIBLIOGRAFÍA</u>	247

1.- PARTE BIBLIOGRÁFICA

**1.1. - DISTRIBUCIÓN HOSPITALARIA DE
MEDICAMENTOS: DOSIS UNITARIAS**

1.1.- DISTRIBUCIÓN HOSPITALARIA DE MEDICAMENTOS: DOSIS UNITARIAS

1.1.1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

La introducción de criterios cuantitativos en relación con los medicamentos responde a una larga y compleja tradición centrada fundamentalmente en la Baja Edad Media, pero que tiene sus planteamientos originarios en la obra de Galeno (1).

Galeno definía al medicamento (phármakon) como cualquier sustancia que, al contrario de los alimentos, producen alteraciones en el organismo. Galeno consideraba que se debía aplicar la ciencia del razonamiento sobre los medicamentos y por ello creó una farmacología racional en la cual se ordenaron los medicamentos y sus respectivas acciones (2). Galeno clasificó los medicamentos en tres clases: a la primera pertenecen los que representan las cualidades elementales de frío, calor, humedad, sequedad; la segunda clase, la forman los medicamentos que tienen una actividad principal y una secundaria, así por ejemplo los medicamentos dulces y amargos que al mismo tiempo son fríos; a la tercera clase, pertenecen los medicamentos específicos, como vomitivos, purgantes, etc. (2). Sobre esta ordenación introdujo diferenciaciones aplicando, entre otras cosas, una complicada doctrina sobre los grados de actuación de cada medicamento simple. Galeno introdujo una escala de cuatro grados de la virtud de los fármacos más el grado cero o temperado. Un medicamento temperado es aquel que no produce ningún efecto sobre el cuerpo, un medicamento de primer grado tiene un efecto tan imperceptible que no puede ser reconocido más que por el razonamiento, un medicamento de segundo grado tiene un efecto manifiesto, el de tercer grado un efecto notable y el de cuarto grado un efecto extremo. Este razonamiento será, en definitiva, el punto de partida de la doctrina de los grados (1).

Galeno consideraba al medicamento como resultado de una formulación en la que se distingue el principio activo (parte que tiene la virtud medicinal), los coadyuvantes de esa actividad, los correctivos de los

aspectos desagradables del medicamento y los excipientes en que se incorpora el principio activo para que pueda ser administrado (3).

En el mundo árabe del siglo IX se desarrolló más ampliamente la doctrina de los grados. La medicina árabe, en lo que a la farmacología se refiere, desarrolló una síntesis peculiar que se basa en las obras de Dioscórides y de Galeno, enriquecidas notablemente con remedios hindúes y de otras tierras. Los árabes fueron los principales innovadores y reconocedores de la farmacia matemática, estableciendo polémicas alrededor de la acción de los medicamentos y la relación entre la acción terapéutica y los grados de cualidad de que dependen. De aquí la celebre polémica entre Averroes y Al-Kindi. El médico-filósofo árabe Al-Kindi y Averroes fueron los principales responsables del desarrollo de los aspectos teóricos de la doctrina de los grados. Si Galeno ya había dividido los medicamentos simples en determinados grados, Al-Kindi y Averroes aplicaron esta doctrina también a los productos compuestos. Al-Kindi fijó una fórmula que relacionaba el temperamento de los fármacos con los grados de acción o virtudes farmacológicas de los medicamentos e indicó que la relación entre la intensidad de una cualidad compleja y el grado de la virtud farmacológica exigía un crecimiento geométrico, siendo la medida del primer grado el doble de la mezcla, la del segundo grado el cuádruple, etc. Por lo contrario, Averroes interpretaba que esta relación exigía un crecimiento aritmético (1).

Esta tradición farmacológica fue introducida en el mundo latino por Salerno, y llegó a la máxima expresión en Montpellier por parte de Arnau de Vilanova (1240-1311) que escribió la obra "Aphorismi de Gradibus", en la cual fusionó las dos tradiciones árabes: la alkindiana y la averroista. Planteó el problema de la determinación del temperamento de los compuestos en el método de Al-Kindi, mientras que el temperamento de los simples se basó en el pensamiento de Averroes (1).

Arnau de Vilanova estableció, por primera vez en la historia, criterios cuantitativos en la administración de los medicamentos: puede en ello vislumbrarse la aparición de la dosis unitaria (1).

Sin embargo, lo que hoy en día se conoce como dispensación de medicamentos en dosis unitarias, se originó en los Estados Unidos a partir de los años cincuenta. En el más puro sentido ortodoxo, el concepto del envasado de los medicamentos en dosis unitarias presupone que este proceso de acabado se haga bajo supervisión farmacéutica y que el medicamento, en todo momento identificable, esté listo para su administración al enfermo sin manipulación galénica previa significativa (1).

1.1.2.- DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS EN HOSPITALES CON SERVICIO DE FARMACIA

En las instituciones sanitarias, los servicios de farmacia desempeñan un papel relevante en la distribución de medicamentos, pero no son los únicos responsables de su distribución en el hospital ya que el proceso de distribución interrelaciona constantemente los principales estamentos sanitarios. El servicio de farmacia en la función de distribución se correlaciona con la dirección y la administración, y en su trabajo quedan implicados los 3 estamentos sanitarios esenciales: el médico, el de enfermería y el farmacéutico (4).

La distribución se inicia con la prescripción cuya acción recae específicamente sobre el médico. El siguiente paso es la dispensación, función que debe ser competencia exclusiva del farmacéutico, el cual la realizará bien personalmente o bajo su supervisión directa. El último paso de la distribución es la administración, papel realizado por el personal de enfermería.

Los métodos de distribución hospitalaria de medicamentos han evolucionado mucho desde su inicio, en el cual el papel del farmacéutico no existía, hasta hoy en día, en que existe un verdadero servicio de farmacia y donde el farmacéutico está considerado como un estamento sanitario esencial.

Se pueden destacar 4 tipos de distribución hospitalaria de medicamentos, que son:

1.1.2.1.- Sistema de "stock" completo en planta.

1.1.2.2.- Sistema de prescripción individualizada.

1.1.2.3.- Una combinación de las dos últimas, con existencias en planta y prescripción individualizada.

1.1.2.4.- Sistema en **dosis unitarias**.

Los 3 primeros sistemas de distribución son llamados genéricamente sistemas de distribución tradicionales.

1.1.2.1.- Sistema de "stock" completo en planta

En este sistema todos los medicamentos necesarios están almacenados en las unidades de enfermería de cada planta. De este modo el personal de enfermería tiene acceso a los medicamentos las 24 horas del día. La farmacia repone los medicamentos que el personal de enfermería va solicitando para sustituir los que han sido administrados.

Este sistema está totalmente orientado hacia el personal de enfermería y relega al farmacéutico a tener un papel de simple expendedor detrás de un mostrador (4).

Los inconvenientes más destacados de este sistema son (5):

- 1.- El personal de enfermería debe componer y preparar la mayoría de estos medicamentos en dosis sencillas antes de su administración.
- 2.- Las incidencias en las órdenes de medicación aumentan, ya que los farmacéuticos no revisan las órdenes del médico de antemano. De este modo, el personal de enfermería prepara medicaciones complicadas sin la asistencia del farmacéutico.
- 3.- El personal de enfermería dedica excesivo tiempo a actividades que son más de naturaleza farmacéutica que de enfermería.
- 4.- Aumenta el peligro de deterioro del medicamento, desconociéndose la estabilidad del mismo.
- 5.- Disminuye el control del medicamento en todo el hospital.
- 6.- Aumenta la necesidad de inventariar los medicamentos en el hospital.
- 7.- No se da rotación suficiente a los medicamentos.

1.1.2.2.- Sistema de prescripción individualizada

En este sistema, los servicios de farmacia reciben la receta de cada paciente y el farmacéutico prepara una serie de dosis para cada uno en particular, siendo normalmente la medicación para varios días. Esta se dispone en un envase y es enviada a la planta correspondiente. Este sistema está más orientado hacia la farmacia que el sistema de "stock" completo en planta (5).

Este sistema se considera ligeramente mejor que el anterior, pero tiene importantes inconvenientes entre los que se pueden destacar (5) :

- 1.- La posibilidad de errores de medicación sigue siendo elevada debido a la falta de control farmacéutico en la preparación y dispensación de dosis individuales que es realizada por el personal de enfermería.
- 2.- El personal de enfermería dedica excesivo tiempo a actividades que son más de naturaleza farmacéutica que a las de enfermería. De este modo disponen de menos tiempo para desarrollar otras actividades propias del personal de enfermería.
- 3.- La posibilidad de pérdida del medicamento por alteración, rotura o sustracción indebida sigue siendo elevada.

1.1.2.3.- Sistema combinado

Este sistema consiste en una combinación del sistema con existencias en planta y prescripción individualizada. Sigue teniendo los inconvenientes inherentes a cada uno de los dos sistemas.

En los sistemas tradicionales (los tres citados anteriormente), es evidente que la responsabilidad y el trabajo de la distribución de medicamentos recae sobre el personal de enfermería, mientras que el papel del farmacéutico queda relegado a ser un simple dependiente detrás de un

mostrador donde es obvio que el farmacéutico no tiene oportunidad de aplicar los conocimientos adquiridos a lo largo de su formación (4).

1.1.2.4.- Distribución hospitalaria en dosis unitarias

El sistema de distribución en dosis unitarias representó un significativo cambio conceptual frente a los sistemas tradicionales de distribución de medicamentos. El punto más novedoso de este sistema de distribución fue la introducción del concepto de dosis unitarias, el cual se puede definir como el envase que contiene un medicamento con la dosis adecuada de fármaco prescrita a un paciente determinado y que está listo para su administración sin necesidad de una manipulación galénica significativa por parte del personal de enfermería. Una dosis unitaria puede contener, por ejemplo, un comprimido o dos comprimidos que cumplen con la prescripción del médico (5).

El sistema de distribución en dosis unitarias va a permitir que el medicamento prescrito listo para administrar, llegue al paciente en el momento oportuno con todas las garantías de estabilidad.

Las principales fases del sistema de distribución en dosis unitarias son:

Fase 1.- Todos los sistemas de distribución empiezan por la prescripción, acto realizado por el médico.

Fase 2.- La prescripción del médico o una copia directa de ella debe llegar al servicio de farmacia (6), si bien en servicios informatizados se recibe la orden médica a través del ordenador (Figura 1). El farmacéutico interpreta la orden y la registra en el perfil farmacoterapéutico del enfermo, donde se puede detectar la existencia de dosis incorrectas, de duplicidad de medicamentos para la misma indicación, de interacciones, de reacciones adversas, etc. El farmacéutico puede contactar con el médico para posibles aclaraciones o apreciaciones sobre la medicación.



Figura 1.- Unidad de dispensación de dosis unitarias (1)

Fase 3.- Es la correspondiente a la dispensación de la medicación en dosis unitarias. La medicación prescrita al enfermo se deposita en el interior de unos cajetines etiquetados con el nombre del paciente y número de habitación correspondiente (figura 2). Este proceso suele realizarlo el personal auxiliar de farmacia pero bajo la supervisión del farmacéutico. La medicación que se dispensa es para un período de tiempo no superior a veinticuatro horas (1).

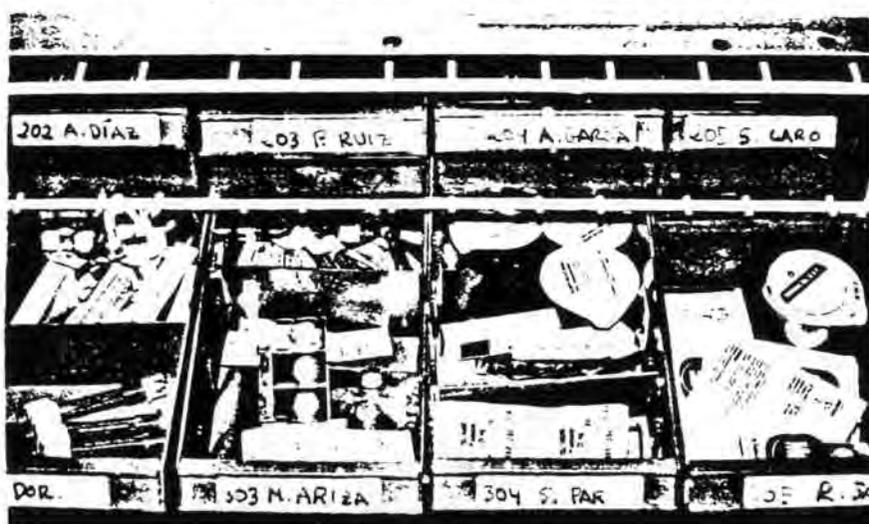


Figura 2.- Visión de los cajetines donde se deposita las dosis unitarias, todos ellos etiquetados con el nombre del paciente y la habitación (1).

Fase 4.- Todos los cajetines son trasladados a unos carros especiales para transportarlos a la planta correspondiente (figura 3). Una vez en la unidad de enfermería, los cajetines son trasladados al carro de la medicación.



Figura 3.- Carro de medicación para el transporte de los medicamentos a las plantas del hospital (1).

Fase 5.- Esta fase corresponde a la administración del medicamento por parte del personal de enfermería. Antes de la administración deberán comprobar la historia médica del paciente y deberá registrar la administración del medicamento. Si por algún motivo la administración no se realiza, entonces se debe devolver la medicación a la farmacia y se deberá aclarar el motivo de la no administración (1) .

El cambio de los sistemas tradicionales de distribución hacia la distribución en dosis unitarias comporta una serie de beneficios, que son:

- 1.- Reducción en la incidencia de errores de medicación.
- 2.- Ahorrar tiempo al personal de enfermería, con lo que tienen más tiempo para realizar otras actividades (6).

- 3.- Aumentar el control farmacéutico sobre las características, estabilidad y la propia dispensación del medicamento.
- 4.- Reducción de las sustracciones y disponibilidad no autorizada de medicamentos en el hospital.
- 5.- Su operatividad es más simple y económica que los sistemas tradicionales, dando la posibilidad de mecanizar el proceso.
- 6.- Ayuda a elevar la contribución del farmacéutico en el uso seguro, preciso y racional de los medicamentos.
- 7.- La facturación de los gastos de medicamentos es más real.
- 8.- Eliminación de los botiquines de planta y reducción de los niveles de almacenamiento en la farmacia.
- 9.- Mayor accesibilidad del farmacéutico al personal médico y de enfermería, pudiendo participar en la medicación de los pacientes y así poder aplicar sus conocimientos.

El sistema de distribución en dosis unitarias permite al farmacéutico comprobar la adecuación de la prescripción médica de la dosis y de la forma adecuada de administración para cada paciente. Además en todo momento el medicamento está identificado, por lo que el personal de enfermería e incluso el médico pueden efectuar una última comprobación sobre la adecuación del medicamento antes de que éste sea administrado. Al existir esta posibilidad de doble comprobación se disminuyen los errores en la medicación (1).

Existe numerosas experiencias que muestran los errores que conlleva los sistemas de distribución clásicos y las mejoras que ha supuesto la introducción del sistema de distribución en dosis unitarias. Los clásicos trabajos de Barker y Mac Conell (7) en la Universidad de Florida en 1962 y los de Barker y Heller (8) en la de Arkansas en 1964, mostraron que se cometía una media de un error por cada seis dosis administradas siguiendo

los sistemas clásicos de dispensación y distribución de medicamentos en el hospital. Por otra parte el trabajo llevado a cabo por Hynniman C. E. y colaboradores en 1970 constituye un documento inestimable para mostrar los errores en la medicación de forma cuantitativa y cualitativa en función del sistema de distribución (9) (tabla 1).

HOSPITALES	HOSPITAL MUNICIPAL	HOSPITAL MUNICIPAL	HOSPITAL UNIVERSIT	HOSPITAL UNIVERSIT.
SISTEMA DISTRIBUCIÓN	PRESCRIP. INDVAL.	PRESCRIP. INDVAL.	STOCK EN PLANTA	DOSIS UNITARIAS
CAMAS	305	406	450	365
TIPOS DE ERRORES	PORCENTAJE DE ADMINISTRACIONES ERRÓNEAS			
Omisiones.	2,81	8,23	6,35	2,67
Error en la dosis, forma o vía administración.	2,76	1,16	3,14	0,59
Frecuencia errónea.	0,83	0,38	1,12	0,03
Administrado después de ser suspendido.	0,57	0,13	0,56	0,05
Otros.	1,37	-----	0,28	0,18
TOTAL	8,34	9,90	11,45	3,52

Tabla 1.- Estudio comparativo sobre errores de medicación en tres hospitales (7).

El error total que se observa en la columna de distribución de dosis unitarias es significativamente menor que el obtenido en el caso de los sistemas de distribución tradicionales, por lo que se confirman las ventajas de la instauración del sistema en dosis unitarias.

En un experiencia realizada en Estados Unidos (10) se evaluaron las capacidades del personal médico, de enfermería y farmacéutico para calcular la correcta dosificación de medicamentos partiendo de envases multidosis. Los resultados reflejaron que una de cada doce dosis calculadas por el personal de enfermería contenía un error que era diez veces superior o inferior a la dosis prescrita. Los resultados obtenidos por el personal médico reflejan que una de cada veintiséis dosis eran diez veces superior o inferior. Mientras que el personal farmacéutico realizaron la dosificación exacta en más de un 96% de los casos y ninguno de sus errores fueron superiores al 1% de la dosis prescrita. Esta experiencia demuestra que el estamento sanitario más cualificado para la manipulación galénica del medicamento y el cálculo de dosificaciones es, lógicamente, el farmacéutico.

Los estudios anteriormente seleccionados son unos ejemplos de la amplia literatura médica, farmacéutica y de enfermería que documentan el hecho de que hay una significativa incidencia de errores de medicación en hospitales de todo el mundo. Estos tipos de errores pueden conllevar implícitamente una amenaza a la vida de los pacientes y añaden una inapropiada carga financiera a los costes sanitarios (11). La incidencia de errores no se debe achacar al personal de farmacia, ni al de enfermería ni al médico, sino a características intrínsecas del sistema de distribución tradicional. Al adoptarse la distribución hospitalaria en dosis unitarias se pone en práctica un sistema de control y dispensación de medicamentos completo y seguro, que disminuye el riesgo de error.

1.1.3.- CARACTERÍSTICAS DE LAS DOSIS UNITARIAS.

El sistema de distribución en dosis unitarias implica que todos los medicamentos dispensados por el servicio de farmacia deben estar en forma de dosis unitarias. Sin embargo no todos los medicamentos comercializados se encuentran disponibles en dosis unitarias. Por ello los servicios de farmacia deben dedicarse a reenvasar los medicamentos en forma de dosis unitarias (figura 4).

El envase en dosis unitaria debe cumplir como mínimo una serie de características, que son:

1.- El contenido de la dosis unitaria debe estar claramente y en todo momento identificado. Como mínimo se debe indicar la denominación común internacional del fármaco, dosis, lote, fecha de caducidad, vía de administración y cualquier información que se crea necesaria como, por ejemplo, condiciones de almacenamiento (frío, luz, humedad,...).



Figura 4.- Ejemplos de medicamentos envasados en dosis unitarias.

- 2.- Proteger el contenido de cualquier alteración.
- 3.- Protección contra la posible extravasación o rotura.
- 4.- Poseer una forma normalizada o al menos compacta.

5.- El contenido se debe poder utilizar con rapidez, facilidad y seguridad.

6.- No encarecer excesivamente el coste del medicamento.

Como ventajas de la dosis unitarias se pueden destacar las siguientes:

1.- El medicamento está identificado hasta el momento de su administración.

2.- Supone una conservación más higiénica del medicamento.

3.- Se reducen al mínimo las roturas y los sobrantes.

4.- El medicamento está dispuesto para su administración de forma cómoda y sin necesidad de transferencias ni cálculos.

El farmacéutico es el responsable de indicar la fecha de caducidad del medicamento reenvasado, si bien ello se contradice con el hecho de que el medicamento preparado en dosis unitarias debe ser administrado antes de las 24 horas de su preparación; sin embargo, es práctica habitual debido a la falta de personal y recursos, el reenvasar en dosis unitarias gran cantidad de unidades de un mismo medicamento, que son convenientemente almacenados y distribuidos cuando se necesitan. Por tanto, puede ser necesario establecer una fecha de caducidad del medicamento reenvasado, para lo cual se debe tener en cuenta la naturaleza del medicamento a reenvasar, las características del material de reenvasado y las condiciones de almacenaje. La fecha de caducidad del medicamento reenvasado no debe sobrepasar la fecha de caducidad del medicamento en el envase comercial (12). Es recomendable mantener el medicamento reenvasado en condiciones de temperatura y humedad controlados, evitándose así en todo lo posible la degradación causada por la humedad y la temperatura.

Si el servicio de farmacia dispone de los medios adecuados para hacer en el mismo hospital un envasado unitario aceptable, se tiene la ventaja de que se puede influir directamente en el tiempo entre la preparación y el consumo. Sin embargo no hay que pensar por ello que sea lo más deseable,

pues existen diferentes e importantes razones que recomiendan que sea la industria farmacéutica quien comercialice medicamentos ya preparados en dosis unitarias:

- 1.- La industria farmacéutica está continuamente al día sobre las últimas novedades en materiales y sistemas de envasado.
- 2.- La industria farmacéutica dispone de más medios y personal que pueden realizar más amplios estudios de estabilidad y protección frente a la humedad, temperatura y luz.
- 3.- Las normas de calidad son más estrictas en la industria farmacéutica que en los servicios de farmacia hospitalarios.
- 4.- Existe menos riesgos de contaminación cruzada, tanto química como microbiológica.
- 5.- Desde el punto de vista económico, los grandes lotes de los procesos industriales permiten abaratar los costes.
- 6.- Los servicios de farmacia tiene que destinar muchas horas de trabajo de su personal al envasado, además de las dificultades que conlleva a veces adquirir y mantener el utillaje necesario.

A causa de las razones nombradas anteriormente, la industria farmacéutica se está concienciando de la necesidad de comercializar más especialidades farmacéuticas que cumplan con las necesidades de los servicios de farmacia de los hospitales, es decir, que cumplan con el concepto de dosis unitarias.

1.2.- PRINCIPIO ACTIVO: OMEPRAZOL

1.2.- PRINCIPIO ACTIVO: OMEPRAZOL

1.2.1.- INTRODUCCIÓN AL GRUPO TERAPÉUTICO

La acción irritante del ácido clorhídrico desempeña un papel principal en una serie de enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal (esofagitis por reflujo, úlcera gástrica, úlcera péptica y síndrome de Zollinger-Ellison) que tienen un enfoque terapéutico similar independientemente de su distinta etiopatogenia y localización anatómica (13). Desde un punto de vista tradicional, los principios activos utilizados en el tratamiento de las enfermedades ulcerativas se pueden englobar en dos grupos diferenciados por su mecanismo de acción, que puede estar encaminado a disminuir la concentración de hidrogeniones (antiácidos y antisecretores) o aumentar la capacidad protectora de la mucosa frente a los agentes irritantes (sucralfato, sales de bismuto, prostaglandinas, carbenoxolona) (figura 5).

Durante muchas décadas la terapéutica antiulcerosa se ha basado en la neutralización del ácido gástrico con la ingestión de antiácidos. El desarrollo posterior de los antagonistas de los receptores histaminérgicos tipo H_2 proporcionó un tratamiento más específico para las enfermedades ulcerosas digestivas. Más recientemente, la aparición de los inhibidores de la enzima $H^+-K^+-ATPasa$ ha ofrecido un bloqueo aún más selectivo de la secreción ácida gástrica..

Actualmente, se establece una relación causal entre la infección de una bacteria *Helicobacter pylori* y el proceso de ulceración, tanto gástrica como duodenal. Este hecho ha dado como resultado un enfoque terapéutico totalmente distinto al tratamiento de estas enfermedades. La erradicación de esta bacteria con antibióticos proporciona la curación de la úlcera y reduce los casos de recurrencia de la enfermedad ulcerosa (tanto gástrica como duodenal).

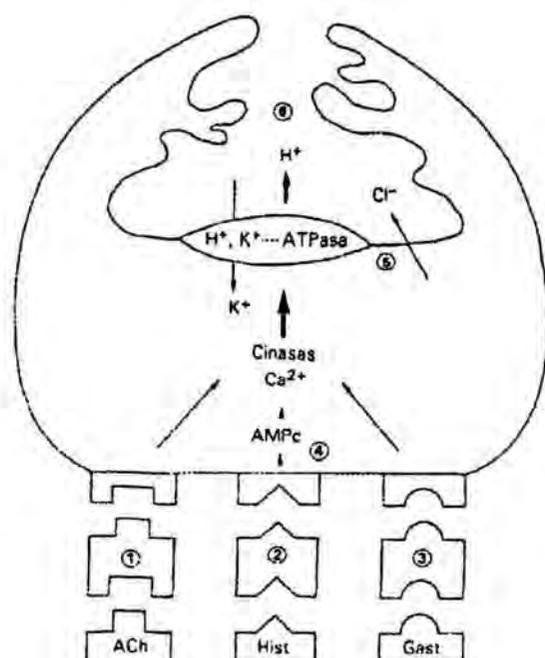


Figura 5.- Esquema de los procesos involucrados en la secreción de ácido por la célula parietal y la posible actuación farmacológica. 1: Anticolinérgicos. 2: Antihistamínicos H_2 . 3: Antigastrínicos. 4: Prostaglandínicos. 5: Inhibidores de la bomba de hidrógeno. 6: Antiácidos y protectores de la mucosa (13).

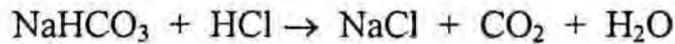
1.2.1.1.- Antiácidos

Los antiácidos son un grupo de compuestos cuya característica común y base de su acción terapéutica es la capacidad de neutralizar el ácido clorhídrico y así reducir la acción irritante de éste sobre la mucosa gástrica (15). Según la capacidad de neutralización se puede llegar a valores de pH incluso superiores a 7, pero se consideran más eficaces aquellos antiácidos que consiguen un pH entre 3 y 4 con lo que se tiene una disminución de la acidez sin afectar considerablemente a la actividad proteolítica (16). El tratamiento con los antiácidos es claramente de tipo sintomático.

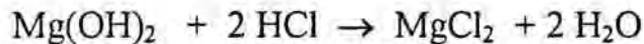
Desde el punto de vista químico son combinaciones de bases más o menos fuertes (Na, Ca, Mg, Al, etc.) con ácidos más o menos débiles

(carbonatos, silicatos, etc.), o bien hidróxidos que consiguen neutralizar el ácido gástrico. Ejemplos de estas reacciones son las siguientes:

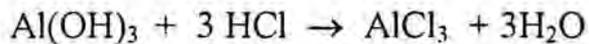
a).- Bicarbonato sódico:



b).- Hidróxido de Magnesio.



c).- Hidróxido de aluminio:



Las nuevas sales formadas pueden ser solubles o insolubles. Las solubles serán reabsorbidas y podrán influir sobre el equilibrio ácido-base del organismo y corresponden al grupo de los antiácidos sistémicos (bicarbonato sódico, carbonato cálcico, etc.). Las sales insolubles no se podrán absorber y corresponden al grupo de los antiácidos no sistémicos (sales de Mg, Al, etc.) (14). Para evitar los efectos sistémicos de los antiácidos es recomendable el consumo de los antiácidos no sistémicos como las sales de magnesio y de aluminio antes que el consumo de antiácidos sistémicos (14).

La actividad de los antiácidos requiere la presencia permanente del compuesto en el estómago, de ahí que el efecto de una sola dosis sea pasajero y dependiente de la velocidad de vaciamiento del estómago. El efecto del antiácido tomado en ayunas se mantiene durante 15 a 20 minutos, mientras que administrado después de las comidas se mantiene de 3 a 4 horas.

1.2.1.1.1.- Antiácidos no sistémicos

Los antiácidos no sistémicos más destacados son :

1.- El **hidróxido de magnesio**, antiácido potente, de acción rápida y completa, capaz de elevar el pH hasta valores de 8-9. El ion magnesio es capaz de retener osmóticamente agua, por lo que tiende a provocar diarrea (14). Un 15 % del magnesio administrado puede ser absorbido excretándose por vía renal (13). Su acumulación en el caso de pacientes con insuficiencia renal puede provocar complicaciones cardiovasculares y neurológicas (14).

2.- El **trisilicato de magnesio** es la sal magnésica del ácido mesotrisilícico. Su capacidad neutralizante comparada con la del hidróxido de magnesio es sólo un tercio y su velocidad de reacción mucho más lenta (13). La administración del trisilicato de magnesio consigue elevar el pH intragástrico a valores de 2,5-3; por ello a menudo se asocia a otros compuestos (14). El Mg^{2+} puede ser absorbido y, a la larga, pueden formarse cálculos renales. Las sales de Mg^{2+} pueden llegar a interferir en la absorción intestinal de algunos fármacos, reduciendo la velocidad o la absorción del fármaco (14).

3.- El **hidróxido de aluminio** es un antiácido poco potente. Presenta efectos protectores de la mucosa gástrica independientes de su capacidad antiácida (13). En el intestino forma sales con los fosfatos impidiendo la absorción de ellos y por lo tanto tiende a provocar hipofosfatemias.

4.- El **carbonato sódico de dihidroxialuminio** presenta propiedades propias del bicarbonato y del hidróxido de aluminio. No tiene ventajas especiales sobre los demás.

5.- El **almagato** es el hidroxicarbonato hidratado de aluminio y magnesio. Posee una capacidad neutralizante rápida y prolongada. Neutraliza también la pepsina y los ácidos biliares. Los iones aluminio y magnesio no se absorben (14).

6.- El **magaldrato** es un complejo hidróxido magnésico-alumínico. tiene propiedades neutralizantes superiores a la simple mezcla de ambos.

1.2.1.1.2.- Antiácidos sistémicos

Los antiácidos sistémicos más destacados son:

1.- El **bicarbonato sódico** tiene un intenso y rápido poder neutralizante, pero debe administrarse a dosis elevadas y repetidas. Tanto el ión bicarbonato como el catión sodio son muy solubles y absorbibles, por lo que pueden originar alcalosis e hipernatremia. Su administración provoca un efecto rebote que consiste en un aumento reflejo de la secreción ácida por parte de la mucosa gástrica a causa de la alcalinización sistémica (17). Poco empleado en clínica pero con un uso popular todavía elevado.

2.- El **carbonato cálcico** es un antiácido potente y de acción rápida, pero existe posibilidad de alcalosis e incremento de la secreción ácida (efecto rebote) asociado a la absorción del Ca^{2+} . El efecto rebote es debido a la capacidad del Ca^{2+} de estimular la secreción ácida por parte de la mucosa gástrica.

Los antiácidos están siendo desplazados por los antisecretores como agentes principales de tratamiento, pero siguen teniendo un papel importante en el control de los síntomas; prueba de ello es el gran consumo que existe actualmente de antiácidos.

1.2.1.2.- Antisecretores

Estos fármacos inhiben la secreción ácida por diferentes mecanismos, según el cual pueden clasificarse en tres grupos:

1.2.1.2.1.- Antihistamínicos H_2 .

1.2.1.2.2.- Anticolinérgicos.

1.2.1.2.3.- Inhibidores de la H^+ - K^+ -ATPasa

1.2.1.2.1.- Antihistamínicos H₂

La introducción de los antihistamínicos tipo H₂ a mediados de los años setenta cambió de forma radical la terapéutica de las enfermedades digestivas relacionadas con la secreción ácida, convirtiéndose este grupo en el patrón de referencia para comparar cualquier nuevo principio activo de mismo uso terapéutico.

Todos ellos son moléculas constituidas por un anillo aromático unido mediante una cadena flexible a un grupo polar no ionizado a pH fisiológicos y de estructura planar (18). Los antiácidos más utilizados en la actualidad son:

- Serie imidazólica: cimetidina
- Serie furánica: ranitidina.
- Serie guanidinothiazólica: famotidina, nizatidina.

Sus mecanismos de acción median a través del bloqueo de forma reversible, selectiva y competitiva de los receptores histaminérgicos tipo H₂ (19). Estos receptores se encuentran en numerosas estructuras del organismo (útero, vasos, bronquios, etc.) pero la actuación primordial de los receptores H₂ consiste en regular la secreción ácida a nivel gástrico, siendo escasa la actividad de estos receptores en las otras estructuras (13).

Al inhibir la secreción ácida se acelera el proceso de cicatrización de las úlceras gastroduodenales y se reduce la incidencia de sus recaídas. Poseen una mayor eficacia sobre las úlceras duodenales que sobre las gástricas (14). Los fármacos antihistaminérgicos H₂ provocan un descenso en el grado de la acidez gástrica que teóricamente puede influir en la absorción de algún fármaco.

La eficacia de los distintos antihistamínicos H₂ es similar, pero su potencia es distinta: la menos potente es la cimetidina, y la más potente la famotidina; la ranitidina y la nizatidina poseen una potencia intermedia (14).

1.2.1.2.2.- Anticolinérgicos

Su mecanismo general de acción cursa por el bloqueo de los receptores muscarínicos de acetilcolina a nivel de la mucosa gástrica y así inhiben la influencia neurogénica sobre la secreción ácida consiguiendo una reducción del volumen de secreción de ácido (20).

A pesar de acelerar la cicatrización de los procesos erosivos de la mucosa gastroduodenal, se emplean poco en terapéutica a causa de no superar la eficacia clínica de los antagonistas antihistamínicos H_2 , tener poca incidencia sobre la evolución del cuadro doloroso y presentar efectos secundarios típicos de los anticolinérgicos clásicos: sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, etc. (21).

Actualmente se han desarrollado fármacos, como la pirenzepina y telencepina, que interactúan específicamente con el receptor M_1 disminuyendo los efectos colaterales (19).

La pirenzepina es un fármaco que como mucho presenta igual tasa de cicatrización que los antihistamínicos H_2 pero con mayores efectos secundarios. La telencepina es un análogo de la pirenzepina que provoca menos efectos secundarios y es más potente que la telencepina (22).

1.2.1.2.3.- Inhibidores de la H^+K^+ -ATPasa

El descubrimiento de la existencia de la “bomba de protones” en 1973 (23) y la elucidación de su mecanismo de acción en los siguientes años ha proporcionado a la terapéutica una nueva diana donde actuar.

Estos principios activos actúan inhibiendo de forma no competitiva la H^+K^+ -ATPasa. Esta enzima es la responsable de la etapa final de la liberación de ácido y está localizada casi exclusivamente en la membrana de la célula parietal, por lo que la actividad de los inhibidores de la H^+K^+ -ATPasa es más selectiva que la de los demás principios activos con el mismo uso terapéutico (24).

Los resultados clínicos y experimentales describen una mayor selectividad, mayor potencia, mayor alivio sintomático y mayor eficacia clínica que los antagonistas histamínicos, perfilándose los inhibidores de la $H^+-K^+-ATPasa$ como los candidatos ideales desde el punto de vista farmacológico para las patologías digestivas relacionadas con la secreción ácida gástrica (25).

El **omeprazol** es el primer representante de esta nueva familia farmacológica de inhibidores de la secreción ácida. Recientemente han surgido nuevos principios activos que pertenecen a este grupo terapéutico como son el lansoprazol, timoprazol y picoprazol.

1.2.1.3.- Protectores de la mucosa

Estos fármacos protegen la mucosa gástrica a través de distintos mecanismos, siendo los principales principios activos de este grupo los siguientes:

1.2.1.3.1.- Sucralfato

El sucralfato es la sal básica de aluminio de la sacarosa sustituida con ocho grupos sulfato (26). Este compuesto tiene escaso poder antiácido (22), y debe su actividad antiulcerosa a la capacidad de unirse de forma selectiva a los tejidos de la zona ulcerosa. En medio ácido la molécula adquiere carga negativa y adopta un aspecto de masa viscosa que precipita sobre la zona ulcerada protegiéndola de la acción ulcerativa del ácido (20). En el ser humano este gel permanece adherido más de seis horas a la zona ulcerada (26).

1.2.1.3.2.- Derivados prostaglandínicos

Las prostaglandinas endógenas, sobre todo la PGE₂ y la prostaciclina, desempeñan un importante papel en la protección de la mucosa frente a las agresiones de diferentes agentes. Administradas a dosis farmacológicas (µg/kg) inhiben la secreción ácida, regulan el flujo sanguíneo y ejercen actividad citoprotectora sobre la mucosa mediante la estimulación de secreción de bicarbonato y moco y así proporcionan protección frente a los efectos agresivos de diferentes agentes (ácido, AINES, alcohol, etc.) (13).

Se han sintetizado una serie de análogos sintéticos como el enprostil y el arbaprostil de duración de acción más larga que las prostaglandinas naturales (19). Estas sustancias conducen a la cicatrización de las úlceras pépticas duodenales con eficacia similar a los antagonistas H₂. Sin embargo no tienen la misma potencia sobre la úlcera gástrica o la úlcera gastroesofágica. Además su administración no mejora la sintomatología dolorosa a corto plazo.

1.2.1.3.3.- Acexamato de Zinc

Este principio activo posee una potencia antiulcerosa similar a la mostrada por los antagonistas H₂ (13). Su mecanismo de acción es múltiple: inhibe la secreción de ácido de forma moderada, protege la mucosa de los efectos lesivos de diferentes agentes (HCl, AINES, etc.) mediante la estimulación de la producción de moco y la modulación de la respuesta vascular (13).

1.2.1.3.4.- Carbenoxolona

Es un compuesto esteroide derivado del ácido glicirricico extraído de la raíz del regaliz. Por mecanismos desconocidos aumenta la secreción mucosa de la pared gástrica y promueve su protección. Además actúa indirectamente aumentando los niveles de las prostaglandinas protectoras (26).

1.2.1.3.5.- Sales de bismuto

Las sales de bismuto no poseen capacidad neutralizante. Su acción es más bien de protección de la mucosa, sobre la que pueden formar una película de protección. También posee una acción antibactericida sobre *Helicobacter pylori*. Los compuestos de bismuto proporcionan una erradicación de alrededor del 27 % pacientes tratados y una disminución de las tasas de recidivas.

El **tripotasio dicitrato bismuto** o bismuto coloidal es una compleja preparación coloidal que posee poco bismuto y es poco absorbible. A un pH ácido (<4) se combina con proteínas y precipita sobre el tejido necrótico de la úlcera, protegiéndola de la acción del ácido y la pepsina. Su eficacia disminuye en presencia de otros antiácidos que elevan el pH.

1.2.1.4.- Antibióticos

El tratamiento con antibióticos de las enfermedades ulcerativas tiene la finalidad de erradicar la bacteria *Helicobacter pylori* de la mucosa gastroduodenal. La erradicación de esta bacteria es difícil por una serie de factores (27):

1. Determinados antibióticos difunden mal, llegando insuficientemente al lugar donde se encuentra la bacteria.
2. Algunos antibióticos son destruidos por el medio muy ácido de la zona.
3. La bacteria tiene una capacidad elevada de desarrollar resistencias.

Los tratamientos monoterápicos con un antibiótico permiten obtener tasas de curación de un 20 % a un 40 % de los pacientes tratados; si se utiliza un antibiótico conjuntamente con un antisecretor las tasas de curación se sitúan por encima del 60 %; y cuando se combinan más de un antibiótico, las tasas de curación se sitúan por encima del 85 %. El uso de un

antisecretores provoca una disminución del pH de estómago que favorece la acción de los antibióticos (27) y proporciona un alivio del dolor gástrico más rápidamente que en el monoterapia con antibióticos (28). Los inhibidores de la enzima H^+K^+ -ATPasa son los antisecretores de referencia, siendo los estudios con omeprazol los más numerosos.

La bacteria *Helicobacter pylori* desarrolla con facilidad resistencias a algunos antibióticos, especialmente a metronidazol y tinidazol. En estos casos de resistencia, el tratamiento con más de un antibiótico está recomendado con frecuencia (29).

Entre los antibióticos más eficaces se encuentran la amoxicilina, nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol) y macrólidos (claritromicina, ...). La bacteria *Helicobacter pylori* es especialmente sensible a la amoxicilina (CMI 0,1 mg/l) (27). Esta actividad de la amoxicilina aumenta considerablemente cuando el pH intragástrico está alrededor de 7. Hasta el momento no se ha detectado resistencia de la bacteria a este antibiótico. La posología recomendada es de 2 g/día en dos tomas durante 2 semanas (27).

El tratamiento recomendado en el caso del metronidazol y el tinidazol es de 1g/día durante 2 semanas (27). Se produce con frecuencia resistencia de la bacteria al tratamiento. La actividad de los dos antibióticos no se ve influenciada con el pH intragástrico (27).

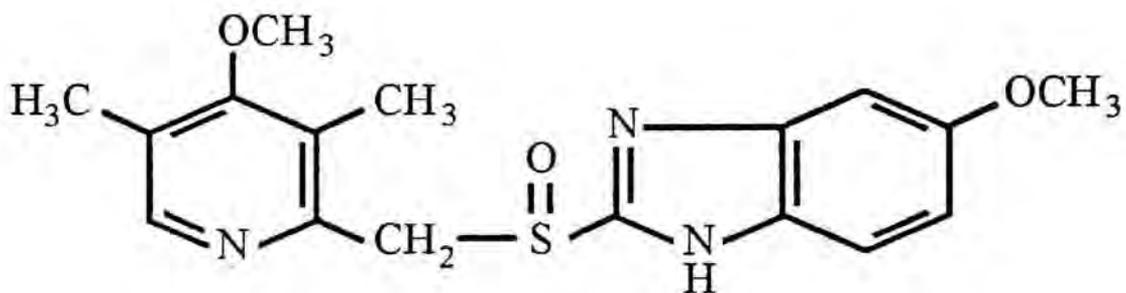
La claritromicina es el macrólido más estudiado, la posología más adecuada se ha determinado en 500 mg , dos veces al día durante 2 semanas (27).

La pluriterapia consiste en la combinación de dos antibióticos o tres combinadas con antisecretores: Este tratamiento es muy efectivo consiguiendo tasas de erradicación superiores en el 90 % de los pacientes tratados combinada con tasas de erradicación elevadas y con tasas de remisión pequeñas. El pluritratamiento posee tres inconvenientes principales que son: una pauta de dosificación difícil de cumplir, un alto coste económico y la aparición de numerosos efectos secundarios.

Un ejemplo frecuente de un pluriterapia lo tenemos en la combinación de: metronidazol (250 mg, tres veces al día), compuestos de bismuto (4 veces al día), amoxicilina (500 mg tres veces al día) durante 2 semanas y 40 mg de omeprazol (20 mg, 2 veces al día) durante cuatro semanas (29).

1.2.2.- NOMBRE

- Denominación común internacional (DCI): OMEPRAZOL
- Nombre químico: 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazol.
- Fórmula empírica: $C_{17} H_{19} N_3 O_3 S$
- Fórmula desarrollada:



- Peso molecular: 345,42 g/mol

1.2.3.- CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS

1.2.3.1.- Aspecto

Polvo de color blanco o ligeramente rosado.

1.2.3.2.- Identificación

Identificación A: Disolver 2,0 mg de omeprazol con hidróxido sódico 0,1 N y completar hasta 100,0 ml con la misma solución alcalina. Examinar esta solución en el intervalo de 230 nm hasta 350 nm . La solución debe presentar 2 máximos de absorción, respectivamente a 276 nm y a 305 nm. La relación entre la absorción medida al máximo de 305 nm y la absorción al máximo de 276 nm debe estar comprendida entre 1,6 y 1,8. (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30). En la figura 6 se observa el espectro UV obtenido con el omeprazol (materia prima) utilizado en la parte experimental del trabajo.

Identificación B: Examinar el omeprazol por espectrofotometría de rayos infrarrojos. Los máximos de absorción del espectro obtenido con la sustancia a examinar coinciden en posición y en intensidad relativa a los obtenidos con el omeprazol de referencia (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30). En la figura 7 se adjunta el IR obtenido con el omeprazol (materia prima) utilizado en la parte experimental del trabajo.

Identificación C: Realizar una cromatografía en capa fina utilizando una placa recubierta con gel de sílice HF₂₅₄ . La mancha principal del cromatograma obtenido con la solución a examinar coincide en cuanto a posición y sus dimensiones con la mancha principal del cromatograma obtenido con la solución de omeprazol de referencia.

----> WAVELENGTH SCAN REPORT <----

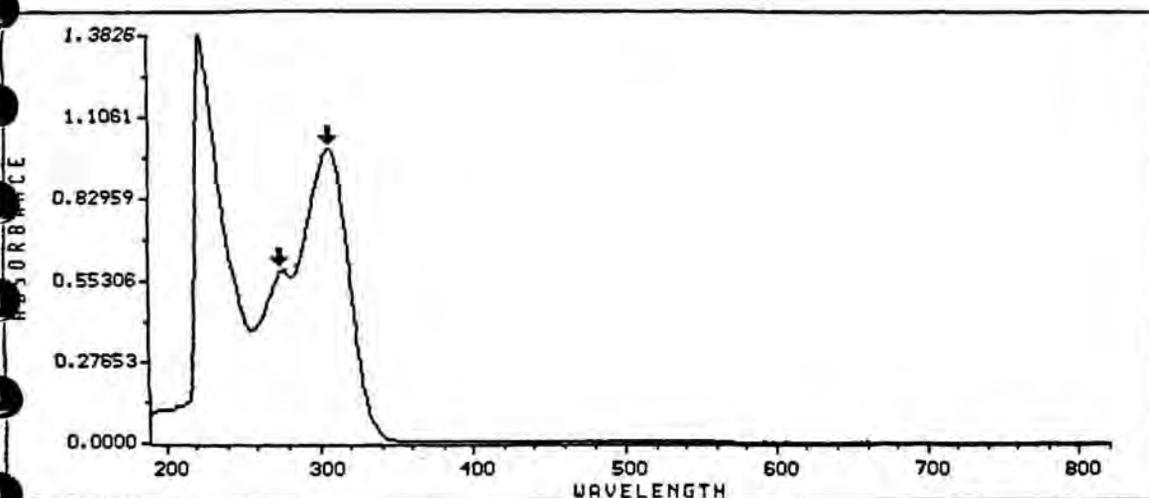
Date : 08-17-1995
Time : 17:29:17
Operator : Not Entered

File Name :

Register: A

Sample Name : patrón omeprazol
Solvent Name : NaOH 0.1 M
Concentration : 0.02180
Units : mg/ml

Function : Absorbance
Wavelength Range : 190 to 820 nm
Integration Time : 10 s
Std Deviation : Off



Marked Wavelengths

Reg A: L 306 = 0.99763

Reg A: L 276 = 0.58882

Figura 6: Espectro UV del omeprazol (materia prima) utilizado en la parte experimental del trabajo (Espectrofotómetro HP)

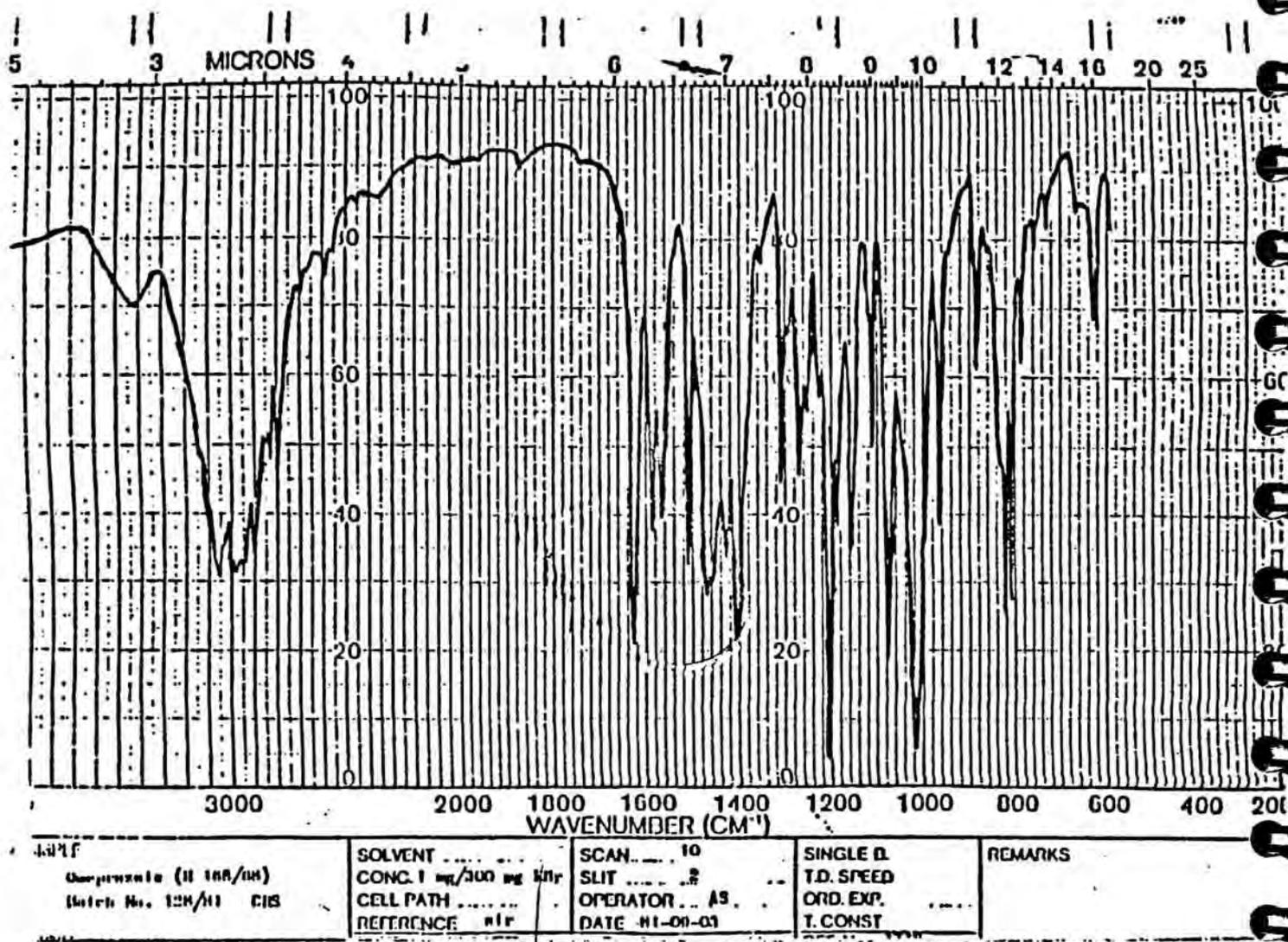


Figura 7: Espectro IR del omeprazol (materia prima) utilizado en la parte experimental del trabajo (IR Hitachi).

1.2.3.3.- Aspecto de la solución

Disolver 0,5 g de omeprazol con cloruro de metileno y completar hasta 25 ml con el mismo disolvente. La solución debe ser límpida (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30).

1.2.3.4.- Absorbancia

La absorbancia de una solución al 2% en cloruro de metileno, en cubeta de 1 cm, no debe exceder de 0,10 medida a 440 nm (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30).

1.2.3.5.- Pérdida por desecación

Someter 1,000 g de omeprazol en una estufa de vacío a 60 °C durante 4 horas. Determinar la pérdida por desecación, la cual no debe ser superior al 0,2 % (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30).

1.2.3.6.- Cenizas sulfúricas

Determinando las cenizas sulfúricas sobre 1,0 g de omeprazol, no deben ser superior al 0,1 % (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30).

1.2.3.7.- Humedad

Determinada bajo alto vacío a 60 °C durante 4 horas utilizando 1,000 g de sustancia, no es superior a 0,2 % (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30).

1.2.3.8.- Metales pesados

No más de 20 mcg de pb/g

1.2.3.9.- Valoración acidimétrica

Disolver 1,100 g de omeprazol en una mezcla de 10 ml de agua y 40 ml de alcohol R. Valorar con hidróxido sódico 0,5 N y determinar el punto final de la valoración por potenciometría (Farmacopea Europea 3^{era} Edición) (30).

1 ml de hidróxido sódico 0,5 N corresponde a 0,1727 g de $C_{17}H_{19}N_3O_3S$

1.2.3.10.- Conservación

Conservar en un recipiente hermético al abrigo de la luz y protegido de la humedad entre una temperatura de 2 °C a 8 °C .

1.2.3.11.- Constantes de disociación

pKa = 8,80 (grupo bencimidazol)

pKa = 3,97 (grupo ión piridinio)

1.2.3.12.- Solubilidad de la sustancia

La solubilidad del producto no ionizado en agua es de 0,13 g/l a temperatura ambiente (22 °C). La solubilidad de omeprazol aumenta al incrementar el pH.

Disolventes	Solubilidad
Hidróxido sódico 0.1 M	Muy soluble
Etilenglicol	Fácilmente soluble
Etanol (95%)	Fácilmente soluble
2- propanol	Fácilmente soluble
Propilenglicol	90 g/l
Metanol	90 g/l
Diclorometano	Muy poco soluble

1.2.3.13.- Higroscopicidad

El omeprazol anhidro es higroscópico. El dihidrato es estable a 66 % y 76 % de humedad relativa pero delicuescente a 94 % de humedad relativa a 25 °C.

1.2.4.- FARMACOCINÉTICA

1.2.4.1.- Absorción

La absorción del omeprazol se produce en el intestino delgado, siendo variable en función de la formulación administrada. La absorción es rápida en suspensión tamponada, obteniéndose el pico máximo de concentración plasmática en menos de veinte minutos y una biodisponibilidad entre 40-60% respecto a la misma dosis administrada por vía intravenosa (25). Cuando se administra en forma farmacéutica de cápsula de gelatina dura, la cual contiene gránulos de omeprazol con recubrimiento entérico, la absorción es más lenta y variable.

Al estudiar la variabilidad interindividual de la concentración máxima plasmática y del área bajo la curva (AUC) en un grupo de hombres sanos, a los cuales se les administró dosis orales de 10, 30 y 60 mg diarios, se encontró que el pico máximo de concentración plasmática se daba entre 1 y 3 horas. No obstante se observó una gran variabilidad en la concentración máxima plasmática alcanzada y en la área bajo la curva (AUC) calculada 8 horas después de la dosis por el método de los trapecoides (AUC_{0-8h}) (31) (tabla 2).

DOSIS	CONCENTRACIÓN MÁXIMA ($\mu\text{g/l}$)	AUC_{0-8h} ($\mu\text{g/l h}$) (por trapecoides)
10 mg	58 a 154	156 a 428
30 mg	223 a 1160	328 a 2170
60 mg	860 a 3830	1380 a 5000

Tabla 2.- Relación entre diferentes dosis y la concentración sanguínea máxima y AUC conseguidas (31).

Después de siete días de tratamiento diario, se observó que la AUC aumentaba con respecto a la de la primera dosis. El aumento medio respecto

a la inicial era del 45 % después de 10 mg diarios; 86 % para 20 mg diarios y 128% después 60 mg diarios (32). La duración de su efecto antisecretor es amplia (33) y se mantiene incluso 3 ó 4 días después de la administración de una dosis única (34).

La biodisponibilidad no se ve influida significativamente por la ingestión simultánea de antiácidos ni de alimentos, ni tampoco por la hora de la administración (35, 36).

1.2.4.2.- Distribución.

El volumen de distribución en equilibrio es pequeño, de 0.37- 0.4 l/kg (37). Este hecho sugiere una distribución tisular débil y una localización esencialmente en el espacio extracelular (24). Después de su absorción, el omeprazol se liga a las proteínas plasmáticas en un 95 %, principalmente a albúmina y α -ácido glicoproteínas (38).

La distribución fue estudiada en ratones, administrándoles [C^{14}] - omeprazol por vía intravenosa a una dosis de 15 μ mol/kg. Un minuto después de la administración, el omeprazol se identificó en su gran mayoría en el estómago, hígado, riñones y pulmones. Cinco minutos después, se confinó en el estomago e hígado. A las 16 horas, el [C^{14}] - omeprazol se localizaba en la pared gástrica (39). En cambio a las 48 horas después de la administración no se hallaba en la pared gástrica. Exámenes al microscopio electrónico de la mucosa a las 16 horas post-administración de [H^3]-omeprazol revelaban que prácticamente todo el omeprazol se confinaba en las células parietales y sobre todo en las tubulovesículas y en los canalículos secretores de las células parietales, localización exacta de la H^+ - K^+ -ATPasa o “bomba de protones” (diana del principio activo) (40).

1.2.4.2.1.- Paso a través de la barrera hematoencefálica

El omeprazol traspasa la barrera hematoencefálica de una forma rápida, aunque su concentración en el líquido cefalorraquídeo es escasa. En el perro, el 90% del omeprazol se liga a proteínas plasmáticas por lo que tan sólo un 10% del omeprazol quedará libre para atravesar esta barrera. Una vez alcanzado el equilibrio entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo, la proporción de omeprazol libre entre el líquido encefálico y la sangre es de 1 a 10. En el ser humano el 95% del omeprazol está unido a proteínas, por lo que tan solo un 5% está libre para poder difundir a través de la barrera. Las concentraciones en el líquido encefálico disminuyen paralelamente con las concentraciones plasmáticas (24, 31, 32, 34, 38).

1.2.4.2.2.- Paso a través de la barrera placentaria

Los estudios realizados en animales han demostrado que el omeprazol atraviesa la barrera placentaria, aunque las concentraciones plasmáticas del feto son menores que las concentraciones plasmáticas maternas. En el caso de ovejas gestantes, la concentración plasmática total de omeprazol (libre + unido a proteínas) en el feto fue 1/5 de la existente en la madre, mientras que la concentración de omeprazol libre era la mitad que la concentración materna. El omeprazol en los tejidos del feto no se concentra en ningún lugar en especial y no tiene efectos sobre la secreción gástrica ni sobre los niveles plasmáticos de gastrina en el feto (24, 31, 32, 34, 38).

1.2.4.3.- Metabolismo y eliminación

El omeprazol es casi completamente metabolizado por metabolismo hepático mediante el sistema enzimático citocromo P450, por lo que prácticamente no se excreta como tal (41). Posee un valor medio de aclaramiento renal de 658 ml/min (25). El principal metabolito en el ser humano es la sulfona; también se detectan el sulfuro y el hidroxí-omeprazol pero en menor cantidad (figura 8).

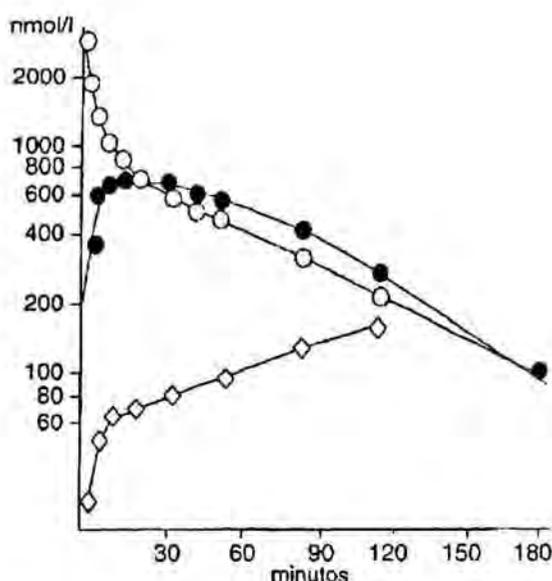


Figura 8.- Niveles plasmáticos medios de omeprazol (O), sulfona (◊) y otros metabolitos no identificados (●) después de la administración intravenosa de una dosis 20 mg de omeprazol (39).

La sulfona y el sulfuro no poseen actividad antisecretora, mientras que el hidroxioimeprazol tiene solamente un débil carácter antisecretor. Ninguno de ellos se ha asociado hasta el momento a ninguna reacción adversa (34).

Después de la administración oral o intravenosa de $[C^{14}]$ - omeprazol, aproximadamente el 60 % de la dosis se recoge en la orina en forma de metabolitos durante las primeras horas y el 80 % antes de cuatro días; el resto de la dosis es eliminado en las heces, probablemente por excreción biliar. En cambio se administró una dosis baja de $[C^{14}]$ -omeprazol por vía intravenosa a voluntarios, resultando que el 16 % de la dosis fue recuperada en la bilis dentro de las primeras 4 horas (42).

El omeprazol inalterado no se encuentra en cantidad significativa ni en heces ni en orina (0.1% de la dosis) (33, 43). La vida media plasmática se estima aproximadamente en cuarenta minutos (44). El omeprazol es casi

aclarado totalmente del plasma cuatro horas después de la dosis oral (34). Sin embargo el efecto antiselector del omeprazol es mucho más duradero. No se encuentra correlación entre la inhibición de la secreción ácida y la concentración plasmática del omeprazol, pero existe una asociación entre el área bajo la curva (AUC) y el efecto antiselector (34, 45).

1.2.4.3.1.- Eliminación por la leche materna

Se ha estudiado la excreción de omeprazol a través de la leche materna después de la administración de dosis elevadas de omeprazol por vía oral, encontrándose cantidades más bien bajas de omeprazol en la leche. La proporción entre el pico máximo de la concentración plasmáticas y la concentración en la leche materna es de 1:100-200, por lo que al recién nacido le llega una pequeña cantidad. No obstante debido a la inestabilidad del omeprazol en medio ácido, la pequeña cantidad de omeprazol que pueda llegar al bebé con la leche materna será degradada e inactivada por la acción del ácido gástrico del lactante (39). En conclusión, se puede decir que es improbable que la ingesta de omeprazol por parte de la madre pueda llegar a inhibir la secreción ácida del lactante.

1.2.4.3.2.- Eliminación en caso de insuficiencia renal

Existe una disminución del aclaramiento renal de valores medios de 660 ml/min en sujetos sanos hasta valores aproximados de 560 ml/min en pacientes con insuficiencia renal (25). En pacientes con alteración de la función renal, el 52% de la dosis de omeprazol se excreta durante los primeros cuatro días, siendo excretado el 24% como metabolitos urinarios en las primeras 6 horas (46). Este retraso en la eliminación no ha demostrado tener relevancia clínica, por lo que no es preciso ajustar la dosis en este tipo de pacientes.

1.2.4.3.3.- Eliminación en caso de insuficiencia hepática

Los pacientes con cirrosis hepática excretan alrededor del 33% de una dosis de omeprazol durante las primeras 6 horas y el 76 % como metabolitos urinarios durante los cuatro días siguientes. Este retraso no ha demostrado tener efectos adversos, por lo que no es necesario ajustar la dosis en este tipo de pacientes (47).

1.2.4.3.4.- Estudio cinético en pacientes de edad avanzada

En estos pacientes en comparación con los pacientes jóvenes, se encuentra: un aumento en la biodisponibilidad del 58-76 %, una reducción de aclaramiento plasmático y una prolongación aproximadamente del 50 % de la vida media de eliminación. Existe grandes variaciones interindividuales y en la práctica la dosis óptima para obtener el efecto inhibitorio no es diferente a la dosis óptima para los pacientes jóvenes (48).

En pacientes de edad avanzada con insuficiencia hepática la vida media plasmática del omeprazol, aún en los casos más graves, no llega a superar las cuatro horas; sin embargo no se considera preciso ajustar la dosis (25).

1.2.4.3.5.- Estudio cinético en enfermos con úlcera duodenal

Todos los parámetros farmacocinéticos de pacientes con úlcera activa resultan ser iguales a los parámetros de personas sanas (37).

1.2.5.- FARMACOLOGÍA

1.2.5.1.- Introducción

Determinadas partes del sistema digestivo están expuestas a la acción de agentes irritantes que pueden ser de origen endógeno o exógeno. Entre los agentes irritantes de origen endógeno destacan la secreción ácida, las enzimas proteolíticas y los ácidos biliares. A los agentes irritantes endógenos se debe añadir la frecuente presencia de agentes irritantes exógenos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), cafeína, etanol, la infección de *Helicobacter pylori*, etc. El sistema digestivo contra estos agentes irritantes pone en marcha unos mecanismos protectores, de los cuales los más destacados son la secreción de moco y la secreción de bicarbonato (figura 9). Junto a estos factores protectores, la integridad de la mucosa queda asegurada por la gran capacidad de regeneración y la alta vascularización que posee la mucosa gástrica. En la mucosa existen ciertos eicosanoides endógenos, en concreto la PGE_2 y la PGI_2 que influyen sobre la secreción del moco, del bicarbonato y mantienen el flujo sanguíneo; por lo tanto tienen un carácter protector de la mucosa (14).

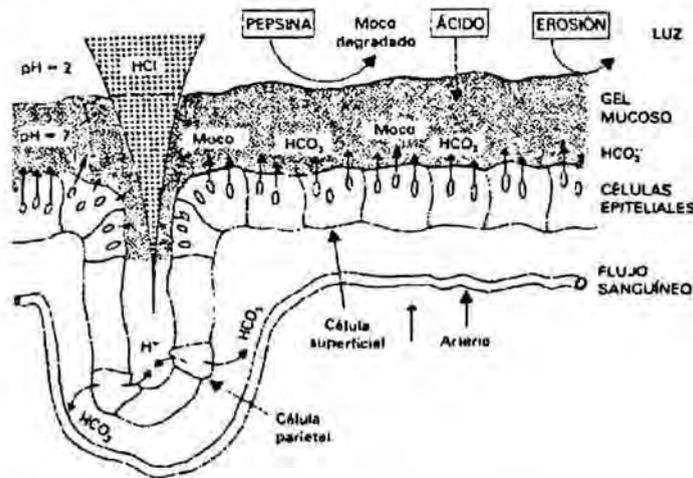


Figura 9.- Mecanismos de defensa y agresión que ocurren en la mucosa gástrica (14).

Cualquier motivo tanto interno (disminución de la secreción de moco, de bicarbonato, etc.) como externo (ingestión de AINES, alcohol, etc.) que pueda modificar el equilibrio entre los factores irritantes y protectores podrá conllevar al desarrollo de enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal (esofagitis por reflujo, úlcera gástrica, úlcera gastroduodenal). A causa de un desequilibrio entre los agentes irritantes y protectores, alrededor de un 10 % de la población sufre enfermedades ulcerativas gastrointestinales (49).

1.2.5.2.- Actividad de las células mucosas

La secreción de moco y de bicarbonato está producida por las células mucosas del estómago y del duodeno. La secreción de ambos constituye la primera defensa contra la acción irritativa de ácido clorhídrico y de las enzimas proteolíticas.

El moco está formado por glicoproteínas de peso molecular elevado, siendo el 80 % carbohidratos situados alrededor de un núcleo proteico. El moco forma una cubierta protectora continua de gel insoluble en agua sobre toda la superficie gastrointestinal. El grosor de la cubierta es aproximadamente de unos 200 micrómetros (14). El gel es permeable tanto al bicarbonato como al ácido clorhídrico, lo que provoca un gradiente de pH desde un pH neutro (pH=7) en la superficie de las células del epitelio hasta un pH muy ácido (pH=1-2) en la luz gastrointestinal. La eficacia protectora del moco depende de la cantidad de gel mucoso secretado, de su continuidad a lo largo de la superficie y de su estructura.

La secreción de bicarbonato es favorecida por los agonistas colinérgicos y las prostaglandinas, mientras que los antagonistas muscarínicos la inhiben.

1.2.5.3.- La célula parietal

El ácido gástrico es secretado por la célula parietal que está localizada en las glándulas oxínticas de la mucosa gástrica (figura 10).

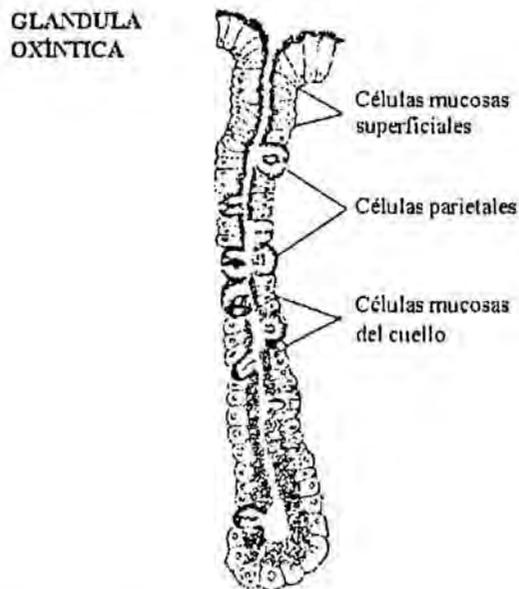


Figura 10.- Localización de las células parietales en la glándula oxíntica (39).

La célula parietal está especializada en la secreción ácida y cuenta con una red desarrollada de canaliculos estrechos (1 micrómetro de diámetro) que se extienden a través de la mayor parte del citosol de la célula (50). En la célula parietal existen unas estructuras de membrana lisa llamadas tubulovesículas. Además se encuentran un gran número de mitocondrias en el lumen de la célula parietal lo cual le da a la célula parietal una gran capacidad oxidativa (50) (figura 11).

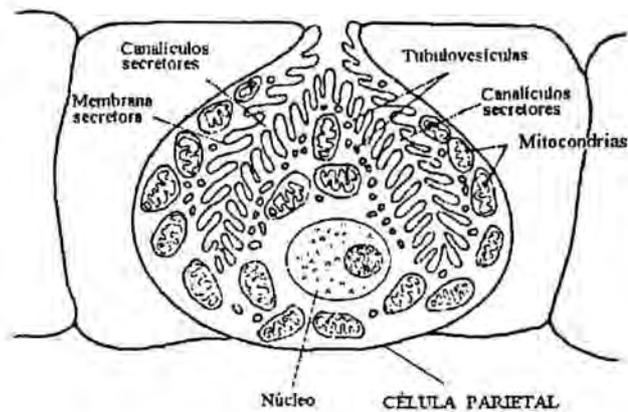


Figura 11.- La célula parietal está especializada en la secreción ácida. Posee unas estructuras llamadas tubulovesículas, un sistema de canaliculos secretores y numerosas mitocondrias (39).

La célula parietal es estimulada a través de los receptores situados en su membrana basolateral. Después de la activación del receptor, los mensajeros intracelulares secundarios tales como el AMP cíclico y el calcio transmiten el estímulo a la membrana secretora de la célula parietal donde se origina la secreción de ácido. Hasta hoy se han podido identificar, por lo menos, tres tipos diferentes de receptores en la célula parietal que se activan por la histamina, la acetilcolina o la gastrina (51). También existen otros factores, como por ejemplo: el factor de crecimiento epidérmico, la somatostatina y las prostaglandinas que pueden ejercer acción por vía endocrina o paracrina (figura 12).

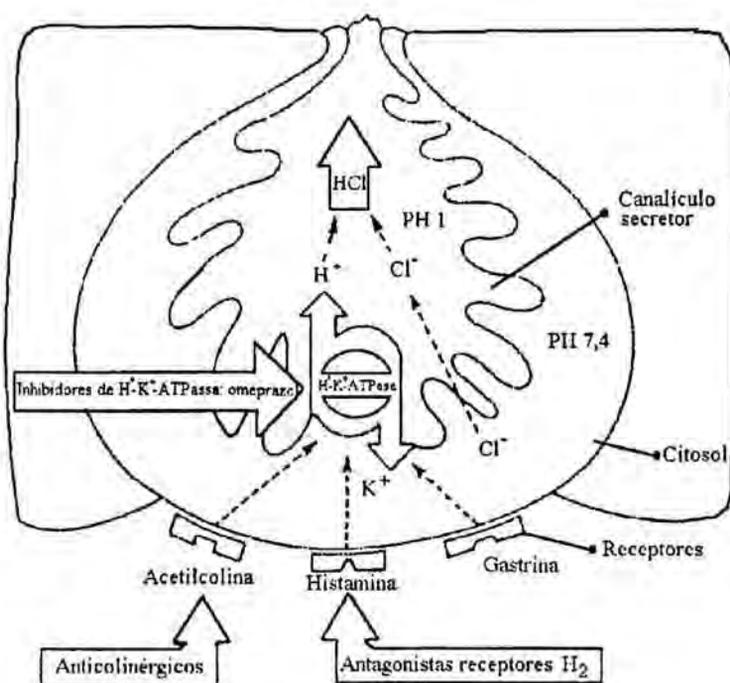


Figura 12.- Los diferentes receptores existentes en la membrana basolateral de la célula parietal (39).

Receptor de histamina. El receptor de la histamina se ha estudiado ampliamente durante largo tiempo. La activación de estos receptores histaminérgicos de tipo H₂ es la vía principal mediante la cual se inicia la secreción ácida. Mediante el bloqueo de estos receptores se puede inhibir la secreción ácida. Los fármacos bloqueadores H₂ son ampliamente usados en la terapia de enfermedades ulcerativas del tracto gastroduodenal.

Receptor de la acetilcolina. Se ha identificado un receptor muscarínico que activa la célula parietal de forma dependiente del Ca²⁺. Los antagonistas del receptor afectan a otros receptores colinérgicos de otros sistemas del organismo, dando lugar a los clásicos efectos secundarios anticolinérgicos, tales como sequedad de boca, visión borrosa, etc.

Receptor de la gastrina. El receptor de la gastrina es el menos conocido de los tres, pero no hay duda de que desempeña un papel

importante en el control de la secreción ácida gástrica. Hay evidencias de que la estimulación por la gastrina activa un segundo mensajero intracelular independiente del Ca^{2+} , pero aún no se ha desarrollado ningún inhibidor para uso terapéutico.

La estimulación de la célula parietal provoca una serie de transformaciones morfológicas y procesos de transporte en la célula parietal que dan como resultado final la secreción ácida (52, 53). Las transformaciones morfológicas consisten en un aumento de la superficie de la membrana apical, la cual en estado de máxima estimulación de la célula puede llegar a ser hasta diez veces superior a la superficie en el estado de reposo (50). Estudios morfométricos han mostrado que la expansión de la membrana va acompañada de la desaparición de las tubulovesículas (54, 55) lo cual apoya la idea de que las tubulovesículas se fusionan con la membrana de los canaliculos secretores y de esta forma se consigue el aumento de la superficie (56). Al retirarse el estímulo, la célula parietal vuelve a la morfología del estado de reposo, disminuyendo la superficie secretora y apareciendo de nuevo las tubulovesículas (52, 54) (figura 13).

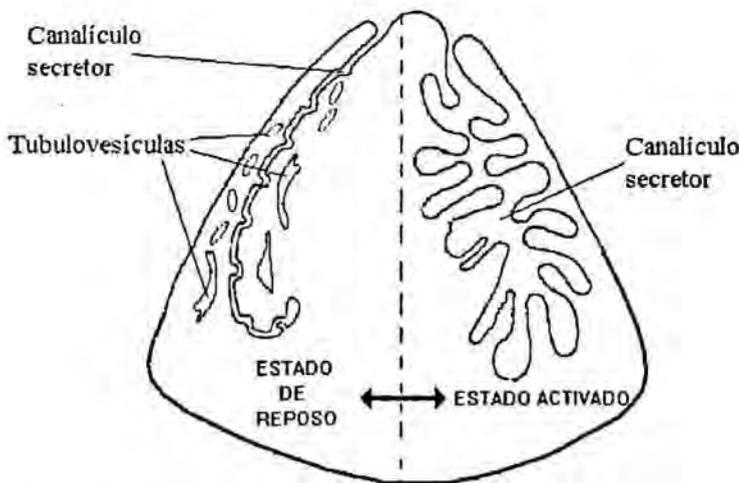


Figura 13.- Diferencias morfológicas entre la célula parietal en estado reposo y estado activado.

Los procesos de transporte consisten en la secreción de iones hidrógeno (H^+) por la célula parietal a través de su superficie apical y se intercambia por iones potasio de la luz de los canaliculos. Después los iones hidrógeno pasan a los canaliculos secretores y desde ahí a la luz gástrica (57).

1.2.5.4.- La H^+ - K^+ - ATPasa

Al existir un gradiente de pH entre el citosol celular (aproximadamente $pH = 7,4$) y la luz de los canaliculos (aproximadamente $pH = 1$), la secreción ácida por parte de la célula parietal se realiza contra un elevado gradiente de aproximadamente 6,4 unidades logarítmicas, es decir, de 2,5 millones de veces (58). Para poder superar este elevado contragradiante debe existir una poderosa fuerza protono-motriz, la cual está localizada en la membrana apical de la célula parietal en forma de una “bomba de hidrógeno” (59). Esta consiste en un sistema enzimático ATPasa que intercambia protones del citosol de la célula parietal por iones potasio (K^+) de los canaliculos secretores. Este intercambio es precedido por un movimiento pasivo de salida del potasio y del cloro desde el citoplasma celular hacia a los canaliculos secretores en el momento de la estimulación de la célula parietal (figura 14).

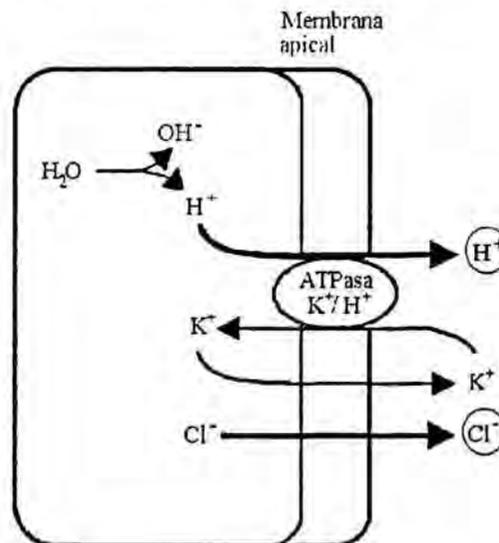


Figura 14.- Mecanismos de secreción del ácido clorhídrico en la célula parietal.

El resultado final de este proceso es la formación de ácido clorhídrico en los canalículos secretores. Este intercambio conlleva un gasto de energía en forma de ATP, puesto que trabaja en contragradiante. El gran número de mitocondrias, 34 % del volumen de la célula, proporciona la energía necesaria para vencer el elevado contragradiante (58).

La enzima H^+K^+ -ATPasa, descubierta en 1973 (23), es considerada como el estadio final del proceso de secreción ácida. La enzima está localizada en la membrana de las tubulovesículas cuando la célula parietal está en reposo (57) y cuando la célula es estimulada la enzima se transfiere progresivamente hacia la membrana del canalículo, pero siempre conservando una localización intracelular (60). Cuando cesa el estímulo, la localización de la enzima vuelve a ser la del reposo (49, 61).

La enzima H^+K^+ -ATPasa ha sido aislada de numerosas especies examinadas, tales como: el cerdo (62), el conejo (63), el ser humano (64), el perro (65), la rana (23), la rata (66), etc. Las pruebas aportadas por ensayos con técnicas de anticuerpos monoclonales indicaban que esta enzima estaba localizada exclusivamente en la mucosa gástrica, aunque se han hallado evidencias de la existencia de la H^+K^+ -ATPasa en el colon (67), yeyuno (68), esófago (58), células renales (69, 70) y en las células del músculo liso vascular (71). Este hecho podría tener relevancia clínica, ya que esta situación de la enzima podría provocar lesiones ulcerativas a causa de la secreción de ácido (58).

1.2.5.5.- Mecanismo de acción del omeprazol

El omeprazol es un potente inhibidor de la enzima H^+K^+ -ATPasa o “bomba de protones” en todas las especies estudiadas: cerdo, conejo, ser humano, perro, rata, etc. La inhibición del omeprazol se caracteriza por ser no competitiva e irreversible, a la cual la enzima sólo puede responder con la síntesis de nuevas moléculas de enzima (72). El omeprazol ejerce un control preciso de la secreción ácida con escaso o ningún efecto sobre los demás sistemas del organismo e independiente de cuál sea el estímulo activador de la secreción ácida (histamina, pentagastrina, acetilcolina) (73, 74).

El omeprazol corresponde químicamente a un grupo benzimidazol y un grupo piridin, unidos por un radical sulfóxido, sustituidos con grupos metilo y metoxi. Ello le confiere una naturaleza lipofílica que le facilita un paso rápido desde el citosol de la célula parietal al canalículo secretor donde por ser una base débil ($pK_a = 4,3$) (75) y encontrarse a un pH inferior a su pK_a , la molécula adoptará fundamentalmente una forma protónica por lo que y debido a la dificultad que tienen las moléculas con carga para difundir a través de las membranas biológicas, no podrá volver a entrar en el citosol y se producirá una acumulación sustancial de la misma en el canalículo secretor (25).

El omeprazol en medio ácido (catálisis ácida) sufre una compleja serie de reacciones reversibles que lo transforma en un ácido sulfónico o una sulfonamida (76). Ambas moléculas tienen la capacidad de reaccionar con el grupo sulfhidrilo de un residuo de cisteína del sector luminal de la enzima $H^+-K^+-ATPasa$ (77), formando un puente disulfuro con la enzima dando como resultado la inhibición irreversible de la enzima (figura 15).

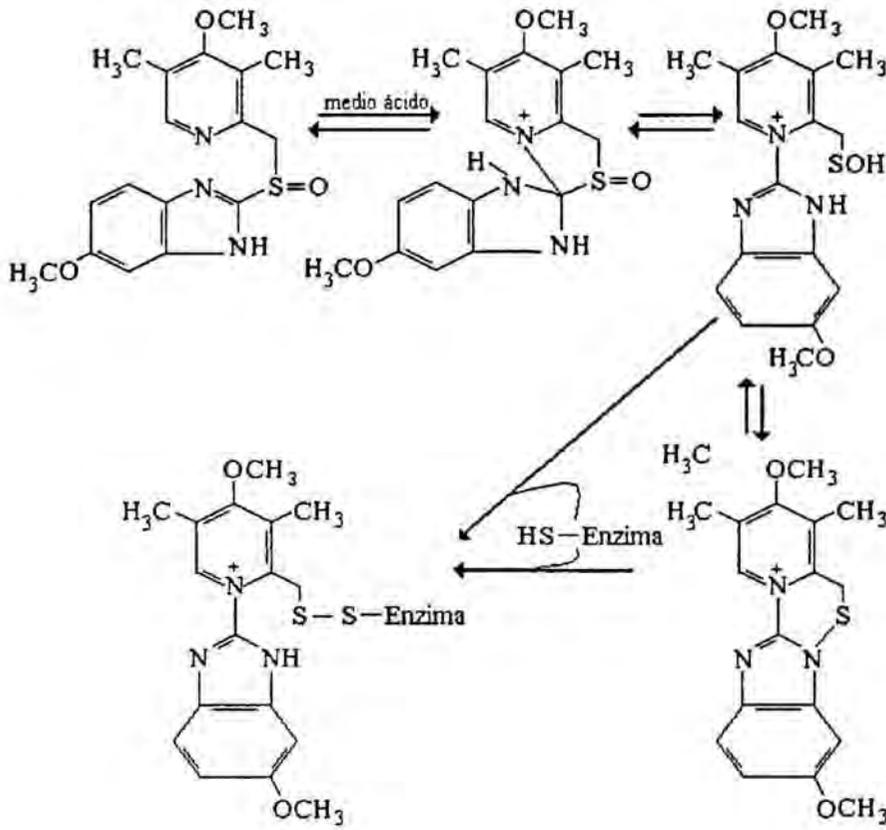


Figura 15.- Catálisis ácida e inactivación de la enzima H^+K^+ -ATPasa (76).

Las evidencias de este mecanismo se obtuvieron por análisis radiográficos, comprobándose que se produce una correlación estrecha entre la fijación del inhibidor a la enzima y el grado de modificación de los grupos sulfhidrilo. La inhibición máxima se obtiene cuando la estequiometría de esta reacción es aproximadamente de 2 moles de inhibidor por cada mol de enzima (78, 79).

La actividad farmacológica del omeprazol es muy selectiva. Hay tres factores principales que explican la alta selectividad que posee el omeprazol para inhibir la secreción gástrica ácida:

- 1.- La localización casi exclusiva de la H^+K^+ -ATPasa en la membrana secretora de la célula parietal (49).

2.- La generación en el canalículo gracias al pH muy ácido del inhibidor activo cerca de su diana, la H^+K^+ -ATPasa (78). En ningún otro sistema del organismo se puede encontrar un pH tan ácido como en el canalículo.

3.- El omeprazol es una base débil con un pKa de 4.3 (75), por ello en el canalículo secretor altamente ácido el omeprazol se encuentra en su mayor parte en forma protonada. En estado protonado el omeprazol no podrá difundir dentro de la célula parietal, lo cual provoca su acumulación en el canalículo, lugar donde puede interactuar con la “bomba de protones”.

1.2.5.6.- Concentración terapéutica eficaz en suero

La potencia del efecto antisecretor está correlacionado con la cantidad de omeprazol que llega a la mucosa gástrica tras la administración de una dosis. Sin embargo, su acumulación selectiva en la célula parietal y la necesidad de génesis enzimática para reponer la enzima inutilizado, determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la secreción ácida, inhibición que una vez producida no necesita de una concentración plasmática sostenida (45).

1.2.5.7.- Concentración terapéutica eficaz en tejidos

Estudios realizados sobre glándulas gástricas aisladas y H^+K^+ -ATPasa humanas han mostrados una IC50 (concentración inhibitoria del 50% de la población de la enzima) de omeprazol de 0.5 micromoles y 4 micromoles respectivamente (45).

1.2.5.8.- Efecto del omeprazol sobre la secreción ácida

1.2.5.8.1.- Efecto del omeprazol sobre la secreción ácida basal

Una dosis única oral de 30 mg de omeprazol administrada a 6 sujetos sanos provocó una inhibición de la producción ácida basal del 66% como valor medio. Después de la administración diaria de la misma dosis oral, se obtiene una reducción de la secreción basal casi del 100 % (80). A un grupo similar de sujetos se les administró una dosis oral diaria de 60 mg de omeprazol, llegándose a una inhibición de la secreción ácida basal del 91,7 % después de la primera dosis y se llega hasta el 99,1 % después de la séptima dosis (24). La administración de una dosis única de 20 mg, 40 mg y 80 mg a pacientes con úlcera duodenal provoca una inhibición de la producción ácida basal de 43 %, 75 % y 91 %, respectivamente (81).

En pacientes que sufren el síndrome Zollinger-Ellison, una dosis oral única de 70 mg consigue una reducción de la secreción basal del 50 % a las 3 horas después de la administración y del 70 % después de las 4 horas (82).

La administración de una dosis oral única de 10 mg no afectó significativamente la producción basal ácida mientras que la administración de la misma dosis durante 7 días provoca una reducción de la producción basal que llegó a alcanzar valores del 93 %, si bien se encontró un alto grado de variabilidad interindividual como respuesta a esta dosis baja (32).

Estos estudios muestran un efecto dosis-dependiente del omeprazol sobre la inhibición de la producción basal de ácido, un aumento del efecto antisecretores con la administración de dosis repetidas y una variabilidad en la respuesta inhibitoria a dosis bajas.

1.2.5.8.2.- Efecto sobre la secreción ácida estimulada

El omeprazol ejerce una actividad inhibitoria de la secreción ácida gástrica independientemente del estímulo (histamina, pentagastrina, acetilcolina, insulina, etc.) que haya activado la secreción ácida (83). Esta propiedad ha sido verificada tanto en personas sanas como en personas con úlcera duodenal. El efecto del omeprazol en una toma única a diferente dosis sobre la secreción ácida estimulada por diferentes agentes se muestra en la tabla 3.

PACIENTES	ESTÍMULO	PORCENTAJE DE INHIBICIÓN (mg administrados por vía oral)							REF.
		10	20	30	40	60	80	90	
Sanos	Basal	----	33	----	82	97	----	----	84
Sanos	Comida	17	----	42	----	81	----	92	85
Sanos	Betazol	----	39	79	97	----	----	----	45
Sanos	Pentagastrina	----	36	----	65	91	99	----	45
U.D.	Basal	----	43	----	75	----	91	----	81
S.Z.E.	Hipergastrinemia endógena	----	----	----	----	----	97		86

U.D.: Úlcera duodenal
S.Z.E.: Síndrome de Zollinger-Ellison

Tabla 3.- Porcentaje de inhibición ácida media después de una dosis única oral de 10, 20, 30, 40, 60, 80, 90 mg

El omeprazol posee una larga duración de acción que ha sido confirmada en:

- 1.- Sujetos voluntarios sanos 24 horas después de la ingestión de dosis de 20 y 40 mg de omeprazol (45).
- 2.- Pacientes con úlcera gastroduodenal 15-24 horas después de la administración de 20, 40 y 80 mg de omeprazol (81).

3.- Pacientes con SZE 24 horas después de una dosis de 80 mg de omeprazol (86).

En el caso del omeprazol no se aprecia una relación entre el efecto antisecretor y la concentración plasmática en un momento dado (34). En el momento de la inhibición máxima, 4 a 6 horas postdosis, la concentración plasmática es casi nula (85). Existe por contra una relación entre el AUC y el efecto antisecretor obtenido (45).

Después de una administración oral diaria de una dosis cualquiera, el grado de inhibición aumenta durante los 4 primeros días de administración (80, 87). Este aumento de la inhibición durante los primeros días podría deberse más a la persistencia del omeprazol en la célula parietal (superior a 24 horas) (84) que a un aumento en la absorción del omeprazol debida a la disminución de la degradación ácida por la propia inhibición ácida que induce el omeprazol. Al finalizar un tratamiento de 2 a 4 semanas la capacidad secretora vuelve a sus niveles normales sólo después de una semana de haber cesado la ingesta de omeprazol (88).

Para poder establecer la dosis mínima que consigue una inhibición estable y uniforme de la secreción ácida, se procedió a valorar el grado de inhibición ácida producida por una cierta dosis de omeprazol mediante la medición del pH intragástrico a cada hora (89) o por registro continuo del pH (90). Estas dos técnicas permiten apreciar el efecto antisecretor en condiciones próximas a la realidad y comparar diferentes dosis de un mismo antisecretor o diferentes antisecretores.

Cuando se realiza una comparación entre las dosis de 5, 10, 20, 30 mg de omeprazol, se encuentra una relación neta entre la dosis y el efecto tanto en un sujeto sano como en el caso del paciente con úlcera duodenal (91). Las respuestas inhibitorias de la secreción ácida obtenidas para las dosis de 5 y 10 mg de omeprazol dan lugar a importantes variaciones interindividuales (92), no ligadas con la edad (93). Ciertos sujetos no responden del todo y otros presentan una importante inhibición. Con una dosis mínima de omeprazol de 20 mg se puede llegar a conseguir en todos los sujetos tratados un efecto inhibitorio significativo durante la totalidad de las 24 horas (94).

En resumen, la inhibición ácida después de la administración oral repetida de omeprazol es dosis dependiente y varía durante las 24 horas después de la administración. Una dosis cotidiana mínima de 20 mg de omeprazol es necesaria para obtener una respuesta inhibitoria significativa de la secreción gástrica ácida en todos los sujetos durante las 24 horas siguientes a la administración.

1.2.5.9.- Efecto del omeprazol sobre la acidez intragástrica

La medida de la acidez intragástrica durante 24 horas es un factor utilizado con éxito para observar los efectos que provoca la administración de un antisecretores sobre la secreción ácida (90, 95). Este valor es de utilidad a la hora de comparar diferentes dosis de un mismo antisecretores o la actividad de diferentes antisecretores.

En un grupo de pacientes con úlcera duodenal en remisión, una pauta terapéutica de 30 mg omeprazol diaria durante una semana consigue casi eliminar completamente la acidez intragástrica. El pH intragástrico sube desde un pH de 1.4 hasta un pH de 5.3 (95). Este aumento es más intenso que el conseguido con las dosis usuales de los fármacos antihistamínicos tipo H₂.

La administración de una dosis diaria de 20 mg de omeprazol durante 28 días a pacientes con úlcera duodenal, provocó una disminución de la secreción ácida del 97% (96). Una pauta terapéutica de 5 mg diarios durante 7 días no tuvo efecto significativo sobre la acidez intragástrica (94) y con un aumento de la dosis a 60 mg diarios no se consigue mayor disminución de la acidez intragástrica (97).

En conclusión se puede afirmar que la dosis cotidiana de 20 mg es la más idónea para mantener el pH gástrico alrededor de 5.

1.2.5.10.- Efecto del omeprazol sobre la secreción gástrica de pepsina

A pesar del efecto drástico que tiene el omeprazol sobre la secreción gástrica ácida no afecta de forma significativa a la secreción de pepsina (24). Así no se encuentra ninguna variación significativa con la administración de dosis bajas de omeprazol diarias de 10 (32) ni 20 mg (98) y tampoco se ha encontrado variación con dosis altas de 60 mg (80). Este hecho se ha observado tanto en sujetos sanos (99, 100) como en pacientes con úlcera duodenal (101).

El omeprazol no afecta significativamente la secreción de pepsina, pero sí reduce la actividad de la pepsina a causa de la elevación del pH intragástrico por encima de valores de 4, lo que provoca indirectamente la reducción en la activación del pepsinógeno a pepsina (37). Esta reducción de la actividad de la pepsina también se puede encontrar durante el tratamiento con antiácidos y antiseoretos (13, 14).

1.2.5.11.- Efecto del omeprazol sobre la secreción del factor intrínseco

El omeprazol administrado en dosis únicas o repetidas no modifica de forma significativa la secreción del factor intrínseco (102). Sin embargo la administración concomitante de omeprazol y ácido clorhídrico conlleva una reducción marcada de la secreción estimulada del factor intrínseco, lo cual apunta hacia la posibilidad de que el omeprazol posea un efecto directo sobre la secreción del factor intrínseco. Esta inhibición en la situación terapéutica normal no tiene lugar debido a la falta de acidez inducida por el omeprazol (103). Así las modificaciones en la secreción del factor intrínseco inducida por el omeprazol son poco significativas y sin consecuencias terapéuticas tangibles (104).

1.2.5.12.- Efecto del omeprazol sobre las hormonas gastrointestinales

1.2.5.12.1.- Efecto sobre la gastrina

El tratamiento con omeprazol provoca una elevación en la concentración plasmática de gastrina. Esta elevación parece ser proporcional al grado de inhibición ácida obtenida (105) y se observa tanto en el sujeto sano como en el paciente con úlcera duodenal o gástrica (37). El aumento de la concentración sérica de gastrina se consigue tanto con una dosis única como con dosis repetidas, pero el aumento es mayor en el último caso (102). El aumento de la gastrinemia se ha observado con dosis diarias de 20, 30, 60 mg de omeprazol (88, 92, 102) mientras que con dosis diarias de 5 ó 10 mg de omeprazol no se observan cambios significativos en la tasa plasmática de gastrina (92). El aumento en las tasas plasmáticas de gastrina es dosis-dependiente (24). Una vez retirada la medicación, el valor de la concentración plasmática de gastrina disminuye hasta el valor normal de forma paralela a la disminución de la inhibición de la secreción ácida gástrica (91). El aumento en la concentración plasmática de gastrina también aparece durante el tratamiento con los antiseoretos tipo H_2 (106-108) y con soluciones de bicarbonato sódico (109).

En resumen, un tratamiento de corta duración de omeprazol a dosis iguales o superiores a 20 mg conlleva una elevación moderada de los niveles plasmáticos de gastrina que vuelven a los niveles normales una vez retirado el tratamiento. El aumento de la tasa plasmática de gastrina es sólo causa de la prolongada e intensa inhibición de la acidez gástrica que provoca el omeprazol y no a un efecto directo sobre la liberación o síntesis de gastrina (37).

1.2.5.12.2.- Efecto sobre otras hormonas gastrointestinales

En el caso de las tasas basales y postprandiales de hormonas gastrointestinales tales como: secretina, insulina, somastotina, glucagon,

enteroglucagon, polipéptico pancreático, motilina, neurotensina y secretina, no se encuentran afectadas de forma significativa durante el tratamiento con omeprazol (110).

1.2.5.13.- Efecto del omeprazol sobre la función endocrina

El omeprazol administrado a dosis terapéuticas no afecta de forma significativa a los niveles plasmáticos basales de las siguientes hormonas: hormona folicular, hormona luteizante, prolactina, testosterona, estradiol (104).

El omeprazol administrado a dosis elevadas inhibe de forma significativa la secreción de cortisol (111) y también inhibe la conversión de tiroxina a triyodotironina (112).

1.2.5.14.- Efecto del omeprazol sobre el vaciado gástrico

El omeprazol administrado por vía oral a dosis terapéuticas (113) y a dosis elevadas (114) produce una ralentización de la evacuación gástrica tanto en sujetos sanos como en pacientes con úlcera duodenal. La ralentización es mínima y no comporta ninguna consecuencia clínica que sea significativa (37).

1.2.5.15.- Efecto del omeprazol sobre la función renal

El omeprazol administrado tanto a dosis terapéuticas como a dosis elevadas no afecta a la secreción urinaria de electrolitos ni a la acidificación de la orina por respuesta a la administración oral de cloruro de amonio (115).

1.2.5.16.- Efecto del omeprazol sobre la población bacteriana gástrica

Durante el tratamiento con omeprazol tanto en personas sanas como en pacientes con úlcera gastroduodenal se ha descrito una proliferación del número de bacterias intragástricas viables y un aumento en la concentración de nitritos y nitrosaminas debido a la actividad del elevado número de bacterias (116). La proliferación bacteriana intragástrica es consecuencia directa de la inhibición de la secreción ácida que provoca el tratamiento con omeprazol (116). Este aumento no tiene significación clínica en tratamientos cortos, si bien en tratamientos largos puede conllevar algún problema. Por ello, en el caso de tratamientos prolongados, es conveniente obtener el efecto inhibitorio mínimo que de el efecto clínico deseado (37). El patrón de especies bacterianas no se modificó y fue similar al encontrado en la saliva. Estas variaciones se normalizan después de tres días de finalizar el tratamiento con omeprazol (25, 37, 97).

En tratamientos con otros antisecretores como los antiH₂ también se describe un aumento de las bacterias gástricas (86, 117-119). Los estudios clínicos después de 10 años de experiencias con antagonistas H₂ han mostrado que el aumento de las bacterias intragástricas no tiene ninguna repercusión clínica; por ello en el caso del omeprazol el aumento tampoco tiene relevancia clínica significativa.

1.2.6.- TOXICIDAD

1.2.6.1.- Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de omeprazol es muy baja. No ha sido posible obtener valores precisos de DL50 (dosis letal para la muerte del 50 % de la población) para la administración oral en ratas y ratones, debido a que las dosis más elevadas que pudieron ser administradas (4 g/kg) no causaron la muerte a ningún espécimen (112). De forma similar, las dosis intravenosas más elevadas que se pudieron administrar a ratas (50 mg/kg) y a ratones (100 mg/kg) tampoco causaron la muerte a ningún espécimen (39).

1.2.6.2.- Toxicidad crónica

Se han llevado a cabo extensos estudios de toxicidad crónica del omeprazol en ratas, ratones y perros (112). Los resultados de los estudios de toxicidad crónica han demostrado que los tratamientos con omeprazol son bien tolerados. Sin embargo en los estudios de toxicidad en ratas de la especie *Mastomys natalensis* (112), el omeprazol condujo al desarrollo de una hiperplasia de las células “enterocromafinicas” y carcinoides, fundamentalmente en las hembras de la citada especie.

Como consecuencia de estos hallazgos se estudió el origen de las mencionadas alteraciones en las ratas de dicha especie y se llegaron a las siguientes conclusiones:

- 1.- La inhibición de la secreción ácida con omeprazol u otros antiseoretos produce un aumento en las concentraciones sanguíneas de gastrina (25).
- 2.- Una hipergastrinemia mantenida conlleva a una proliferación de las células gástricas, debido a que la gastrina ejerce un efecto trófico directo sobre estas células. Este efecto trófico puede dar lugar a una hiperplasia de las células gástricas independiente del antisecretor administrado (omeprazol, ranitidina, famotidina, etc.) (120).

3.- No se encontró ningún efecto trófico directo del omeprazol u otros antiseoretos sobre las células gástricas (120) .

Las mencionadas alteraciones no se produjeron en las otras especies de ratas ni ratones. Existen 3 causas por las que las ratas de la especie *Mastomys natalensis* (112) y no de otra especie sufren estas alteraciones, que son:

1.- Las ratas de la citada especie ofrecen una respuesta más pronunciada al aumento de las concentraciones séricas de gastrina.

2.- Las ratas de dicha especie tienen una densidad superior de células gástricas “enterocromafínicas”.

3.- Las células gástricas “enterocromafínicas” de la citada especie son más sensibles a la hiperplasia inducida por la hipergastrinemia.

Estos resultados permiten concluir que "el mecanismo de la gastrina" fue el proceso que originó el desarrollo de la hiperplasia de las células “enterocromafínicas” gástricas en la citada especie de rata.

Durante el tratamiento con omeprazol en el ser humano no se han encontrado cambios histológicos en la mucosa gástrica (97). El tratamiento con elevadas dosis de omeprazol diarias (60-70 mg), durante casi 5 años, en pacientes con el síndrome Zollinger-Ellison no provocó ningún cambio en la citología de la mucosa gástrica (121).

Se ha descrito un caso de hiperplasia en un tratamiento realizado a un paciente con dosis elevadas de ranitidina durante más de tres años. Es lógico pensar que también podría darse en el caso del omeprazol, pero no hay constancia de ello (122).

1.2.6.3.- Teratogenicidad

En el estudio teratogénico en ratas y conejos no se produjeron evidencias de efectos embriotóxicos, teratógenos o fetotóxicos relacionados con el tratamiento con omeprazol (112). No se ha recogido ninguna notificación de toxicidad fetal o efectos teratogénicos en la experiencia clínica en humanos.

1.2.6.4.- Intoxicación y sobredosis

Debido a la baja toxicidad del omeprazol no han sido detectados síntomas ni signos de sobredosis. Dosis orales únicas de hasta 160 mg y dosis intravenosas únicas de hasta 80 mg han sido bien toleradas por el hombre. Se han administrado dosis intravenosas de hasta 200 mg en un solo día y de hasta 520 mg durante un período de 3 días sin efectos secundarios graves (39).

1.2.6.5.- Acostumbramiento o Dependencia

Durante tratamientos prolongados (más de un año) se mantuvo estable el nivel de inhibición ácida sin que se encontrasen evidencias de necesidad de aumentar la dosis (39).

1.2.7.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El omeprazol es el más efectivo de los fármacos antisecretores que son utilizados hoy en día: una sola dosis oral provoca un pronunciado y largo efecto inhibitorio sobre la secreción ácida tanto basal como estimulada. Por ello sus indicaciones terapéuticas están relacionadas con enfermedades en las cuales la secreción ácida tenga un papel relevante.

Actualmente el omeprazol está indicado para la terapia de:

1.2.7.1.- Úlcera duodenal

1.2.7.2.- Úlcera gástrica

1.2.7.3.- Esofagitis de reflujo

1.2.7.4.- Síndrome de Zollinger-Ellison

1.2.7.1.- Úlcera duodenal

La tasa de curación o cicatrización de la úlcera duodenal está directamente relacionada con la disminución de la acidez intragástrica-24 horas (123), por lo que no debe sorprender que el omeprazol tenga una efectividad realmente elevada en el tratamiento de la úlcera duodenal.

Se han realizado numerosas experiencias con diferentes cantidades de omeprazol con el fin de conocer la dosis oral del mismo más idónea para el tratamiento de la úlcera duodenal (Tabla 4).

EXPERIENCIA	Nº PACIENTES	DOSIS (oral)	TASA CICATRIZACIÓN		REF.
			2 Semanas	4 Semanas	
Abierta	43 (10)	20 mg/día	—	90 %	124
	(12)	30 mg/día	—	100 %	
	(10)	40 mg/día	—	90 %	
	(11)	60 mg/día	—	100 %	
Doble-ciego	66 (30)	10 mg/día	50 %	83 %	125
	(36)	30 mg/día	78 %	84 %	
Doble-ciego	115 (58)	20 mg/día	79 %	97 %	126
	(57)	30 mg/día	73 %	93 %	
Doble-ciego	170 (83)	10 mg/día	77 %	95 %	127
	(87)	20 mg/día	86 %	96 %	
Doble-ciego	76 (38)	30 mg/día	74 %	100 %	128
	(38)	60 mg/día	58 %	97 %	
Doble-ciego	44 (22)	80 mg inicio y 40 mg/día	91 %	100 %	129
	(22)	40 mg/día	95 %	100 %	
Doble-ciego	105 (34)	20 mg/día	83 %	97 %	130
	(36)	40 mg/día	83 %	100 %	
	(35)	Ranitidina 2x150mg/día	53 %	82 %	

Tabla 4: Efecto del omeprazol sobre la cicatrización de la úlcera duodenal. Estudios clínicos comparativos con diferentes dosis orales.

Todos los estudios revelan que la dosis mínima eficaz de omeprazol es de 20 mg/día, con la cual se obtiene unas tasas de curación de más del 79 % a las dos semanas y de más del 90% a las cuatro semanas mientras que una dosis más elevada obtiene sólo unas tasas de cicatrización ligeramente superiores. La dosis oral de 10 mg/día de omeprazol da lugar a grandes variaciones interindividuales (125). Los pacientes no fumadores tienen una tasa de cicatrización más elevada que los pacientes fumadores (131).

En todos los estudios el omeprazol alivia rápidamente los síntomas dolorosos de la úlcera duodenal. En las dos primeras semanas de tratamiento

estos síntomas dolorosos desaparecen en gran parte de los pacientes tratados (132). No se observa ninguna diferencia sustancial en la supresión de los síntomas dolorosos entre las dosis de 20 y 60 mg de omeprazol (37, 133).

En conclusión, el tratamiento general recomendado para la úlcera duodenal es de 20 mg de omeprazol diarios (37, 97, 134).

Los antihistamínicos H₂ han sido hasta hoy el patrón para comparar la efectividad de nuevos fármacos antisecretores. Existen numerosos ensayos que comparan la eficacia del tratamiento con omeprazol frente a la eficacia del tratamiento convencional con ranitidina o cimetidina. Todos los ensayos comparativos realizados muestran que el omeprazol proporciona unas tasas de cicatrización superiores a las tasas obtenidas con los antihistamínicos H₂ (Tabla 5).

TRATAMIENTO (oral)	Nº PACIENTES	TASA DE CICATRIZACIÓN		REF.
		2 Semanas	4 Semanas	
Omeprazol, 20 mg/día	144 pacientes	65 %	91 %	135
Cimetidina, 2x 400 mg/día	154 pacientes	44 %	79 %	
Omeprazol, 20 mg/día	85 pacientes	58 %	94 %	136
Cimetidina, 2x 600 mg/día	84 pacientes	46 %	80 %	
Omeprazol, 20 mg/día	98 pacientes	62 %	85 %	137
Cimetidina, 800 mg/noche	91 pacientes	33 %	61 %	
Omeprazol 20 mg/día	168 pacientes	72 %	95 %	138
Ranitidina, 2x150 mg/día	166 pacientes	60 %	91 %	
Omeprazol 20 mg/día	81 pacientes	78 %	97 %	139
Ranitidina 300 mg/noche	79 pacientes	45 %	82 %	
Omeprazol 20 mg/día	34 pacientes	83 %	97 %	140
Ranitidina, 2x 150 mg/día	35 pacientes	53 %	82 %	

Tabla 5: Efecto del omeprazol, vía oral, sobre la cicatrización de úlceras duodenales. Estudio clínico comparativo frente a la cimetidina y ranitidina.

El número de pacientes en los que desaparecen los síntomas dolorosos en las dos primeras semanas de tratamiento es significativamente más elevado en el grupo de pacientes tratados con omeprazol que en el grupo tratado con cimetidina (140) o ranitidina (141).

En resumen, el tratamiento de la úlcera duodenal con omeprazol es más eficaz que el tratamiento convencional con los antisecretores antihistamínicos H₂. El omeprazol obtiene unas tasas de cicatrización más elevadas y los síntomas dolorosos remiten más rápidamente en comparación a tratamientos con antihistamínicos H₂. Las tasas de curación mayores obtenidas con el tratamiento con omeprazol no se acompañan con tasas de recaídas más elevadas que las observadas en el tratamiento con cimetidina (140) o ranitidina (130).

La úlcera duodenal es una enfermedad crónica que se caracteriza por periodos de remisión y de recidivas. El omeprazol produce una cicatrización de la úlcera duodenal en pocas semanas, pero se ha observado que en un alto porcentaje de pacientes la úlcera duodenal vuelve a abrirse (142). Las recidivas se observan independientemente del fármaco antisecretor usado.

Se ha observado que el índice de recidivas es más elevado en pacientes que tienen el tracto gastroduodenal colonizado por la bacteria *Helicobacter pylori*. Aunque la relación etiológica entre esta bacteria y la úlcera duodenal esté por definir, sí que es evidente la existencia de una relación epidemiológica entre la presencia de *Helicobacter pylori* y la úlcera péptica (144, 145).

Para disminuir las recidivas surge el concepto de terapia de mantenimiento. Para el tratamiento de mantenimiento con omeprazol se sugieren dos modelos terapéuticos:

1. El modelo terapéutico fin de semana, es decir, tratar únicamente viernes, sábado y domingo a dosis usuales de 20 mg . Con este modelo la tasa de recidiva de la úlcera duodenal a los 6 meses varía entre el 23 y el 31 % de los casos (146, 147).
2. El modelo de dosis-mitad que consiste en la administración oral de dosis de 10 mg de omeprazol diarios, cuya tasa de recidiva varía entre el 19 y el 27 % a los seis meses (91).

Debido a la evidente la relación existente entre la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* y la úlcera duodenal surgió la terapia antibiótica con el fin de erradicar la bacteria. En la tabla siguiente 6 se muestra diferentes terapias (antisecretores junto antibióticos o sólo terapia antibiótico) y su eficacia en el tratamiento antiulceroso.

PACIENTES nº , HP,úlcera	TRATAMIENTO fármaco,dosis (mg), veces día, días	CURACIÓN (% pacientes)	ERRADIC. (% pacientes)	RECIDIVAS (% pacientes)	REF.
154, HP+ Úlcera duodenal	Omeprazol,40,1,28 Claritromicina,500,3,14	100	83	6	148
	Omeprazol,40,1,28 Placebo	97	1	76	
100, HP + Úlcera dodenal	Amoxicilina,500,3,28 Metronidazol,250,3,28 Bismuto subsalicilato,524,3,28 Omeprazol,20,4,28	99	82	5	149
	Omeprazol,20,4,28	91	0	79	
183,HP+ Úlcera duodenal	Omeprazol,20,1,28 Amoxicilina,3000,-,14 Metronidazol,1000,-,14	98	90	6	150
	Omeprazol,20,1,28 Placebo	93	1	80	
35, HP+ Úlcera duodenal sangrante	Omeprazol,20,2,14 Amoxicilina,750,3,14	100	87,9	3,4	151

tabla 6 :Diferentes tratamientos antibióticos y su respectiva tasa de curación , tasa de erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*, tasa de recidivas.En la columna de pacientes se indica el número de pacientes, el tipo de úlcera y si existe colonización por *Helicobacter pylori* (HP+).

En todas las experiencias mostradas se observa que la terapia con antibióticos consigue una curación semejante a la monoterapia con omeprazol, en cambio consigue una tasa de recidiva inferiores en los pacientes que se ha conseguido la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*. La elección de la terapia antibiótica parece no ser relevante, pero la combinación con varios antibióticos resulta una pauta de dosificación difícil de cumplir y son más frecuentes la aparición de efectos secundarios indeseables. La adición en la terapia antibiótica del omeprazol optimiza el tratamiento y consigue una remisión de los síntomas dolorosos de la úlcera más rápida que la terapia solamente antibiótica.

El Ministerio de Sanidad reconoce el tratamiento concomitante de omeprazol y amoxicilina o claritromicina en el tratamiento de la úlcera duodenal asociada a la colonización de la bacteria *Helicobacter pylori*.

1.2.7.2.- Úlcera gástrica

La existencia de una relación entre la úlcera gástrica y la acidez intragástrica 24-h está bien demostrada. Por ello el omeprazol tiene una eficacia elevada en el tratamiento de la úlcera gástrica y prepilórica debido a la capacidad que posee de disminuir la acidez intragástrica 24 horas (24). Existen varias experiencias para encontrar la dosis de omeprazol más idónea para el tratamiento de la úlcera gástrica (Tabla 7).

TRATAMIENTO (vía oral)	TASA DE CURACIÓN (% pacientes)			REF.
	<u>2 Semanas</u>	<u>4 Semanas</u>	<u>8 Semanas</u>	
Omeprazol, 20 mg/día	-----	74 %	96 %	152
Omeprazol, 30 mg/día	22 %	72 %	100 %	153
Omeprazol, 40 mg/día	-----	93 %	100 %	154

Tabla 7.- Tasa de curación en el tratamiento con omeprazol.

Las tasas de cicatrización obtenidas son menos elevadas que las obtenidas en los tratamientos de la úlcera duodenal. Puede afirmarse que el omeprazol es menos eficaz en el tratamiento de la úlcera gástrica que en el tratamiento de la úlcera duodenal (37).

La dosis oral recomendada para el tratamiento de la úlcera gástrica es de 20 mg de omeprazol al día, si bien en pacientes con úlcera gástrica con mala respuesta terapéutica se recomienda aumentar la dosis hasta 30 ó 40 mg/día.

La eficacia del tratamiento de la úlcera gástrica con omeprazol se ha comparado con la eficacia del tratamiento convencional con los antihistamínicos H₂ (Tabla 8).

TRATAMIENTO (vía oral)	TASA DE CURACIÓN (% pacientes curados)			REF.
	<u>2 Semanas</u>	<u>4 Semanas</u>	<u>8 Semanas</u>	
Omeprazol, 20 mg/día	35 %	74 %	96 %	152
Ranitidina, 2 x 150mg/día	9 %	53 %	85 %	
Omeprazol, 20 mg/día		69 %	89 %	155
Ranitidina, 2 x 150mg/día		59 %	84 %	
Omeprazol, 20 mg/día		73 %	84 %	156
Cimetidina, 2 x 400mg/día		55 %	74 %	
Omeprazol, 20 mg/día		73 %	84 %	132
Cimetidina, 800 mg/noche		56 %	76 %	
Famotidina, 2x 40 mg/día	48 %	83 %	85 %	157

Tabla 8.- Tasa de curación durante el tratamiento con omeprazol o antagonistas de los receptores H₂: estudios comparativos.

En todas las experiencias, el tratamiento con omeprazol muestra una efectividad superior que el tratamiento con antihistamínicos H₂. La efectividad del tratamiento con omeprazol comparada con el tratamiento con ranitidina (158) es ligeramente superior, mientras que la comparación de la efectividad frente a la cimetidina es notablemente superior. En todos los casos el omeprazol obtiene un alivio de los síntomas en un período de

tiempo más corto que el obtenido con los tratamientos con cimetidina o ranitidina (158).

Se considera que en el 70 % de los casos de úlcera gástrica existe una infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. Esta incidencia es inferior a la observada en las úlcera duodenales (90-95 %). Una de las etiológicas frecuentes de la úlcera gástrica es la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Si los casos de úlcera gástrica por antiinflamatorios no esteroideos se excluyen, entonces la prevalencia de las infecciones de *Helicobacter pylori* en los pacientes con úlcera gástrica aumenta hasta el 96 % lo que sugiere una fuerte relación entre ambos.

En la siguiente tabla 9 se muestra diferentes tratamientos antibióticos y su respectiva efectividad (curación, erradicación de la bacteria y tasa de recidivas).

PACIENTES nº , HP,úlcera	TRATAMIENTO fármaco,dosis (mg), veces día, días	CURACIÓN (% pacientes)	ERRADIC. (% pacientes)	RECIDIVAS (% pacientes)	REF.
85, HP+ Úlcera gástrica	Dicitratobismuto tripotásico,120,4,7 Tetraciclina,500,4,7 Metronidazol,400,4,7	5 sem. 9sem. 84,4 95,5	5 sem. 91,1	1 año 4,5	28
	Omeprazol,20,1,28	72,5 92,5	12,5	52,5	
83, HP+ Úlcera gástrica	Omeprazol,20,2,14 Amoxicilina,500,4,14	84,9	> 80	3,1	159
70, HP + Úlcera gástrica	Omeprazol,20,2,14 Amoxicilina,1000,2,14	6 sem. 10sem. 79,1 92,5 *	88,1*	-----	160
	Omeprazol,40,2,14 Amoxicilina,1000,2,14				

* valor medio sin diferencias significativas entre los dos tratamientos

Tabla 9: Comparación de diferentes tratamientos para la úlcera gástrica asociada a *Helicobacter pylori*

En las experiencias mostradas se observa que la terapia con antibióticos consigue una curación semejante a la monoterapia con omeprazol, en cambio consigue una tasa de recidiva inferiores en los pacientes que se ha conseguido la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*. La elección de la terapia antibiótica parece no ser relevante, pero la combinación con varios antibióticos resulta una pauta de dosificación difícil de cumplir y son más frecuentes la aparición de efectos secundarios indeseables. La adición en la terapia antibiotica del omeprazol optimiza el tratamiento y consigue una remisión de los síntomas dolorosos de la úlcera más rápida que la terapia solamente antibiótica.

El tratamiento más adecuado en los pacientes con úlcera gástrica asociada a *Helicobacter pylori* es la terapia de omeprazol (20 mg/día) completada con la administración de amoxicilina.

Los tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar úlceras gástricas. El tratamiento de la úlcera gástrica simultáneamente a la aplicación de una pauta terapéutica con estos antiinflamatorios tiende a ser más difícil. (Tabla 10)

TRATAMIENTO (vía oral)	TASAS DE CURACIÓN (% pacientes curados)	
	<u>4 semanas</u>	<u>8 semanas</u>
Omeprazol, 40 mg/día	81 %	95 %
Omeprazol 20 mg/día	61 %	82 %
Ranitidina, 2 x 150 mg/día	32 %	53 %

Tabla 10.- Tasas de curación de la úlcera gástrica en pacientes tratados simultáneamente con antiinflamatorios no esteroideos (158).

En estos pacientes, la efectividad del tratamiento con omeprazol tanto en dosis de 20 mg como en dosis de 40 mg es significativamente superior a la obtenida con el tratamiento con ranitidina. La diferencia en la efectividad del tratamiento con omeprazol frente al tratamiento con ranitidina es

superior en estos pacientes que en los pacientes que no se tratan con antiinflamatorios no esteroideos (158).

1.2.7.3.- Esofagitis de reflujo

La esofagitis de reflujo ocurre por aumento del reflujo de los contenidos gástricos ácidos hacia el esófago, donde puede llegarse a formar una lesión ulcerativa (134). La esofagitis por reflujo tiene en común con la úlcera duodenal su vinculación patológica con la secreción ácida y su carácter crónico y recidivante. La importancia del ácido en esta enfermedad es magna y por ello los fármacos que tienen la mayor efectividad son los antisecretores, siendo más eficaz cuanto mayor es la potencia inhibitoria del fármaco.

El omeprazol administrado a dosis de 20 ó 40 mg ha mostrado una elevada efectividad con una ligera diferencia en la tasa de curación entre las dos dosis (161). Ambas dosis obtienen después de 8 semanas de tratamiento tasas de curación de cerca del 90 % (162).

El omeprazol no afecta al esfínter inferior esofágico (163), hecho que indica que el omeprazol es efectivo en el tratamiento de la esofagitis de reflujo solamente debido a la supresión de la secreción ácida (164).

Los antagonistas H₂ son poco eficaces en el tratamiento de la esofagitis de reflujo con tasas de curación alrededor del 65% (165, 166), disminuyendo su eficacia según aumenta la gravedad de la esofagitis. Todas las experiencias comparativas entre la efectividad del omeprazol y la de los antagonistas de los receptores H₂ revelan que el tratamiento con omeprazol es más efectivo que el tratamiento convencional con antagonistas de los receptores H₂ (167-172). El tratamiento con omeprazol se muestra particularmente efectivo en el tratamiento de los casos más severos de esofagitis de reflujo donde los antiH₂ son marcadamente menos efectivos.

El tratamiento oral recomendado para la esofagitis de reflujo es de 20 mg/día.

El omeprazol produce un alivio de los síntomas en pocas semanas, pero se ha observado que una vez retirado el tratamiento en un alto porcentaje de pacientes la esofagitis por reflujo vuelve a manifestarse en un plazo muy corto de tiempo (3 a 6 semanas) (142). El papel de los antagonistas H₂ en la terapia de mantenimiento de la esofagitis es pobre en eficacia (173, 174). El papel del omeprazol en la terapia de mantenimiento parece estar bien definido y controla bien las recidivas. El tratamiento de mantenimiento recomendado no es ni el modelo de la dosis-mitad ni el de fin de semana, modelos eficaces en el caso de la úlcera duodenal, sino que es el modelo de plena dosis, es decir, 20 mg/día (142). El tratamiento de 20 mg de omeprazol al día es el que se ha mostrado más eficaz en la mayoría de los pacientes, lo que reafirma la necesidad de una inhibición potente y continuada de la secreción ácida, no solo en el tratamiento de la fase aguda, sino también para evitar la recidiva. La combinación de 20 mg de omeprazol y 5 mg de cisapride tres veces al día para el tratamiento inicial de la esofagitis seguido por un tratamiento de mantenimiento de 5 mg de cisapride (tres veces al día) conlleva una tasa de recidiva baja (175), con una efectividad ligeramente superior al tratamiento de mantenimiento con sólo omeprazol.

1.2.7.4. Síndrome de Zollinger-Ellison

El Síndrome de Zollinger-Ellison es una enfermedad no muy común aunque grave, que se debe a un tumor pancreático o duodenal de células de los islotes no β secretoras de gastrina. La excesiva producción provoca un notable aumento de la secreción ácida gástrica, que es precisamente una de las principales características patológicas del síndrome. La hipersecreción ácida elevada causa frecuentemente úlceras pépticas graves (41). En el pasado, el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison involucraba una gastrectomía parcial o completa, pero la inclusión de los antihistamínicos H₂ en el tratamiento supuso un avance notable (176), evitándose así los efectos perjudiciales de la extirpación quirúrgica (disfagia, regurgitación, pérdida de peso, mala absorción y osteomalacia). Aunque el tratamiento con antihistamínicos H₂ fue un avance terapéutico, se comprobó que no es del todo eficaz en numerosos pacientes.

La potencia y larga duración del efecto inhibitor de la secreción ácida producido por el omeprazol ofrece ventajas como medicación conveniente para el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison en comparación con el tratamiento convencional con antihistamínicos tipo H₂ (97).

La dosis mínima que se considera eficaz para el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison es aquella que consigue mantener la secreción ácida por debajo de valores de 10 miliequivalentes por hora (82). La dosis media requerida de omeprazol fue de 60 a 70 mg/día y el 90 % de los pacientes necesitaban dosis orales menores de 120 mg/día (121). La desaparición de los síntomas ocurre en todos los pacientes dentro de las dos primeras semanas y las lesiones pépticas cicatrizan en 4 semanas (177). El tratamiento con omeprazol a dosis altas y durante períodos largos de tiempo, hasta 6 años, está libre de toxicidad y efectos secundarios relacionados con el omeprazol. Hasta hoy, el omeprazol muestra seguridad a largo plazo en el hombre lo cual perfila al omeprazol como el mayor avance en el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellison.

1.2.8.- REACCIONES ADVERSAS

En la mayoría de los casos, el omeprazol fue bien tolerado sin que pudiera constatarse ningún efecto adverso diferente o en distintos niveles de incidencia a los descritos en el tratamiento convencional con los antagonistas de los receptores H_2 .

Los principales efectos secundarios consistieron en episodios de dolor epigástrico, diarrea, infecciones del tracto gastrointestinal, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, mareo y jaqueca (14, 25, 37). Estas manifestaciones fueron casi siempre transitorias y de intensidad moderada sin guardar relación con la dosis, ni en los casos de pacientes con Síndrome Zollinger-Ellison que son tratados con dosis que puede llegar a 360 mg/día no se han constatado intensificación de los efectos secundarios (121). En algunos pacientes se ha descrito casos de erupción cutánea, erupción liquenoide, neuropatía periférica, anemia hemolítica (14), ginecomastia (178), e impotencia sexual (179). En casos puntuales se han descritos casos de síndromes autoinmunes (180), artralgias (181), ataques de gota (182) y problemas sensoriales después de la administración intravenosa (ceguera, sordera,...) (183).

El espectro e incidencia de efectos adversos es independiente de la edad del paciente (37) y no se han podido constatar alteraciones atribuibles al omeprazol en pacientes con insuficiencia hepática severa (184) ni en pacientes con insuficiencia renal (185). El tratamiento con omeprazol no determina cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca ni en el trazado electrocardiográfico (25). No se produce coloración de las heces ni de la orina en los pacientes tratados. Tampoco hubo cambios clínicamente significativos en las variables hematológicas o bioquímicas (41, 186). En definitiva, no se ha descrito ningún conjunto de manifestaciones adversas específicas para el omeprazol.

1.2.9.- INTERACCIONES

El consumo de omeprazol es cada vez más frecuente, lo cual conlleva que un gran número de pacientes tratados con omeprazol pueden estar siguiendo al mismo tiempo otra medicación y por ello es importante conocer la relevancia clínica que puede conllevar la interacción del omeprazol con otras medicaciones.

Se han propuesto dos posibles mecanismos potenciales para la interacción del omeprazol con otros principios activos. En primer lugar, la absorción de algunos fármacos puede estar alterada a causa del aumento del pH, que provoca la inhibición de la secreción ácida por parte del omeprazol. En segundo lugar, el omeprazol posee un elevado metabolismo hepático, lo que puede conllevar una alteración en el metabolismo hepático de otros principios activos.

1.2.9.1.- Interacción sobre la absorción de otros fármacos

El omeprazol provoca una inhibición intensa y duradera de la secreción ácida gástrica que provoca un aumento del pH intragástrico hasta valores de pH entre 3 y 5. Este aumento podría afectar a la posible degradación ácida del fármaco y al grado de ionización del fármaco dentro del estómago, pudiendo provocar una variación en la absorción del mismo (188). Las posibles interacciones del omeprazol con la absorción de algunos principios activos se muestran en la tabla 11.

Principio activo	Dosis (mg)	Dosis Omeprazol (mg/día, días)	Cambio (%)		Ref.
			AUC	T _{1/2β}	
Alcohol	800 mg/kg	20, 7	NI	NI	187
Amoxicilina	1000	20, 7	NI	NI	188
Bacampicilina	800	20, 7	NI	NI	188
Digoxina	1	20, 8	+10	NI	189
Nifedipino	10	20, 1	NI	NI	190
	10	20, 7	+21	NI	190

Abreviaturas NI = no se observa interacción; (+) = aumento; AUC = área bajo la curva concentración plasmática-tiempo; T_{1/2β} = vida media de eliminación.

Tabla 11.- Posibles interacciones del omeprazol sobre la absorción de diversos principios activos.

1.2.9.1.1.- Amoxicilina y bacampicilina

El tratamiento conjunto de uno de estos dos antibióticos y el omeprazol provoca un pequeño retraso en el T_{max} (tiempo para alcanzar la C_{max} plasmática) de los dos antibióticos y la C_{max} de la bacampicilina está significativamente reducida (188). En cambio, el AUC y T_{1/2β} no se encuentran afectados con el tratamiento simultáneo con omeprazol. El cambio en el T_{max} y C_{max} no tienen ninguna relevancia clínica.

1.2.9.1.2.- Digoxina

La administración conjunta del omeprazol y la digoxina provoca un aumento del 10% en la AUC de la digoxina mientras que la T_{1/2β} (vida media de eliminación) no está afectada (189). Este aumento en la AUC se puede deber a un incremento en la absorción, resultado de la disminución en la hidrólisis ácida a consecuencia del aumento del pH gástrico que provoca

el omeprazol (191). Esta variación no conlleva consecuencias clínicas significativas.

1.2.9.1.3.- Nifedipino

El tratamiento conjunto de nifedipino y omeprazol provoca un incremento del 21 % en la AUC (área bajo la curva) del nifedipino (169). El incremento en la AUC probablemente sea causa de un aumento en la absorción debido a la elevación del pH. El incremento de AUC observado no tiene relevancia clínica.

1.2.9.1.4.- Antiácidos y metoclopramida

La administración concomitante de omeprazol y antiácidos no afecta a la absorción de ninguno de los dos (192). Tampoco hay evidencia de ninguna interacción entre el omeprazol y la metoclopramida (193).

1.2.9.2.- Interacciones con el metabolismo de otros fármacos

El omeprazol se metaboliza completamente por oxidación en el hígado mediante el sistema enzimático citocromo P-450 (194). Los fármacos que tengan esta misma vía de metabolización pueden tener el metabolismo afectado por la administración concomitante con omeprazol. En la tabla 12 se muestra la interacción del omeprazol con diferentes principios activos :

Principio activo	Dosis, vía (mg)	Dosis Omeprazol (mg/día, días)	Variaciones (%)					REF.
			CL	Vd	T _{1/2β}	AUC	C _{ss}	
Lidocaina	1 mg/kg, IV	40, 8	NI	NI	---	---	---	187
Quinidina	400, Oral	40, 7	---	---	NI	NI	---	187
Teofilina	200, IV	40, 7	NI	NI	---	---	---	195
Warfarina-S -R	4.7, Oral	20, 14	---	---	---	---	NI	196
			---	---	---	---	+12	196
Diazepam	100 mg/kg, IV	40, 7	-54	NI	---	---	---	197
Fenitoína	250, IV	40, 7	-15	NI	---	---	---	197
	300, Oral	40, 7	---	---	NI	+19	---	198
Metoprolol	100, Oral	40, 8	---	---	---	NI	NI	199
Propranolol	80, Oral	20, 8	---	---	---	NI	NI	200
Ciclosporina	250, Oral	20, 14	---	---	---	---	NI	201

Abreviaturas: IV= intravenosa; (-)disminución; (+)= aumento; CL= aclaramiento plasmático; Vd= volumen de distribución; T_{1/2β}= vida media de eliminación; AUC = área bajo curva concentración plasma-tiempo; NI= no hay interacción; C_{ss}= concentración estado-equilibrio.

Tabla 12.- Posibles interacciones del omeprazol sobre el metabolismo de otros principios activos.

1.2.9.2.1.- Warfarina

El omeprazol no afecta a la concentración media plasmática del isómero S-Warfarina, pero por contra causa un ligero aumento en la concentración plasmática del isómero R-Warfarina (12%) (196). La interacción del omeprazol con la R-warfarina es debida a una inhibición estereoselectiva del metabolismo hepático del enantiómero R, el menos activo (187). Esta disminución provocada por el omeprazol sobre la actividad anticoagulante del isómero R-Warfarina no muestra tener relevancia clínica (187).

1.2.9.2.2.- Diazepam

El omeprazol provoca una disminución del 54% del aclaramiento plasmático del diazepam después de la administración intravenosa de diazepam (187). La interacción parece ser dosis-dependiente. El diazepam tiene una franja terapéutica ancha, por lo que la administración concomitante de dosis terapéuticas de omeprazol no causa ningún tipo de problema que tenga relevancia clínica (187).

1.2.9.2.3.- Fenitoina

El omeprazol provoca una disminución del 15% en el aclaramiento plasmático de la fenitoina administrada intravenosamente (197). En cuanto a la administración oral se encuentra un aumento del 19% en el AUC (198). La interacción tiene relevancia clínica y se recomienda monitorizar a los pacientes tratados simultáneamente con fenitoina, pudiendo ser necesario una reducción de la dosis anticonvulsivante.

1.2.10.- FORMAS FARMACÉUTICAS

El omeprazol se presenta en dos formas farmacéuticas diferentes:

- Cápsulas de gelatina duras conteniendo minigránulos (“pellets”) de omeprazol con cubierta gastroresistente. Cada cápsula contiene 20 mg de omeprazol.
- Liofilizado de 40 mg de omeprazol sódico para infusión intravenosa.

La presentación en el caso de cápsulas es un frasco color topacio de vidrio o plástico con tapón de rosca, que cierra herméticamente el frasco (figura 16). El tapón contiene material desecante para proteger el efecto de la humedad (figura 17). Cada frasco contiene 14 cápsulas de gelatina duras. Recientemente ha salido al mercado una nueva presentación que consiste en un blister de aluminio que contiene 14 cápsulas (figura 18).

En el caso del inyectable se presenta en un vial en forma de polvo liofilizado de omeprazol sódico (figura 19). La solución intravenosa se obtiene por la reconstitución del contenido del vial con 100 ml de solución salina para infusión o en 100 ml de dextrosa al 5% para infusión.



Figura 16: Presentación de las cápsulas en un frasco color topacio de vidrio o plástico con tapón de rosca.



Figura 17: Detalle del tapón del frasco que contiene material desecante para proteger de la humedad.

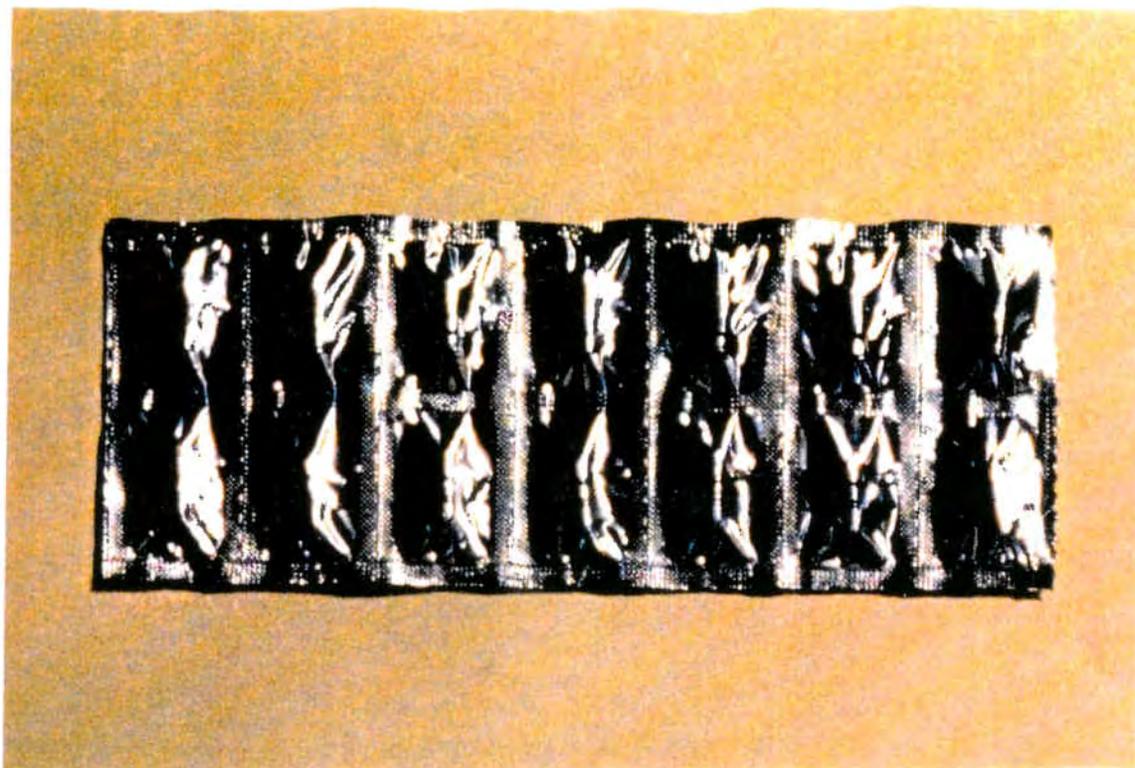


Figura 18: Presentación de las cápsulas en blister aluminio-aluminio.



Figura 19: Presentación en forma de vial que contiene omeprazol liofilizado.

1.3.- ESTABILIDAD

1.3.- ESTABILIDAD

1.3.1.- INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Según la ley del medicamento (202), se define al medicamento como “toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos”.

El termino de estabilidad aplicado a los medicamentos define la permanencia o duración en ellos de todas las buenas cualidades, tanto terapéuticas correspondientes a sus principios activos, como las coadyuvantes de una forma farmacéutica correctamente realizada, o las organolépticas, que eviten la repugnancia de su empleo. Junto a esta confirmación de las buenas cualidades debe asegurarse, igualmente, la ausencia de cualidades nocivas que hubieran podido aparecer durante el periodo de conservación (203).

Mientras que en las antiguas boticas se preparaban los medicamentos para su consumo inmediato o a muy corto plazo de tiempo, la estabilidad del medicamento preparado poco tuvo que preocupar al “boticario”. Sólo le bastaba prestar atención a las modificaciones organolépticas macroscópicas de las mezclas, casi exclusivamente durante el tiempo mismo de preparación o el corto periodo de conservación. Aquellas mezclas que producían algún problema de estabilidad se tildaban como incompatibles y no era recomendable la concurrencia en la misma fórmula.

Cuando el “boticario” empezó a preparar mayores cantidades de medicamentos, tuvo que fraccionar las preparaciones para dispensarlas atendiendo la orden del médico tanto oral como escrita. Este proceso implicaba almacenar parte de los medicamentos durante un periodo de tiempo mayor, lo cual implicó la aparición de problemas de estabilidad. En

Cataluña en el siglo XVIII, los farmacéuticos sufrían inspecciones de la Administración Estatal para comprobar el estado de conservación de los medicamentos almacenados. A causa de que la mayoría de medicamentos eran total o parcialmente de origen vegetal, el estado de conservación de un medicamento era juzgado, con seguridad, por el grado de enmohecimiento antes que por cualquier otra alteración de los caracteres organolépticos.

Con el devenir del tiempo la ciencia química permitió aislar los principios activos de las plantas medicinales en su forma pura cristalizada. Este hecho supuso un gran avance en el campo de la estabilidad ya que esta forma aislada es notablemente más estable que la forma natural en la planta medicinal. Ya en el siglo XIX empiezan a prepararse medicamentos con sustancias puras, con nombres propios, llegándose incluso a patentar algunos. Así se fundaron los primeros laboratorios farmacéuticos (204), que empezaron a preocuparse por lo que les podía acontecer a sus medicamentos durante el tiempo que permanecieran almacenados antes de ser dispensados, pero no tan solo desde el punto de vista de características organolépticas sino también pensando en la integridad de las moléculas activas responsables de la acción terapéutica. Así nació la necesidad de los estudios de estabilidad de las formulaciones farmacéuticas, estudios que hasta mediados del siglo actual constituían procesos meramente empíricos (205): se estudiaba el estado de conservación y se controlaba la actividad del preparado durante un tiempo equivalente a la duración media de la vida comercial del producto. Si al final de este tiempo de observación el producto no cumplía con los requisitos estipulados era desechado y se formulaba de nuevo. Este hecho demoraba y encarecía enormemente la puesta al mercado de nuevos productos y hacía evidente la necesidad de poder prever la estabilidad de una formulación. En la década de los cincuenta, Garret (206) demostró que era posible efectuar predicciones de la estabilidad de nuevas formulaciones farmacéuticas con una base rigurosamente científica.

En la actualidad, la evolución experimentada por la ciencia farmacéutica ha conducido a considerar al medicamento cómo un sistema fisico-químico de vida limitada (207) y razones de orden ético, legal y económico obligan a los laboratorios farmacéuticos a estudiar la estabilidad de toda nueva especialidad farmacéutica, con el fin de conseguir una

formulación lo más estable posible y determinar el plazo de validez de la especialidad.

1.3.2.- TIPOS DE INESTABILIDAD

Los medicamentos tienden a perder durante el tiempo de conservación, con mayor o menor rapidez, parte de su actividad terapéutica y, a veces, su totalidad (208). La pérdida de su actividad puede obedecer a diversos motivos: el primero que se debe mencionar porque debe evitarse ya antes de la elaboración del medicamento, es la existencia de alguna incompatibilidad física o química entre los componentes activos o auxiliares del preparado. Los demás motivos son las circunstancias del ambiente en que se va a conservar el medicamento, principalmente: calor, aire, humedad, luz y desarrollo de microorganismos. Estos agente actuarán de manera muy diferente según sea el medicamento sólido o líquido y dependiendo del grado de aislamiento del exterior. Además pueden existir sinergismos entre los diferentes motivos de inestabilidad; por ejemplo la humedad aparte de su propia acción hidrolizante, favorece diferentes reacciones, principalmente las de oxidación y las catalíticas de algún componente del medicamento.

La alteración del medicamento puede manifestarse de diversas formas que pueden agruparse en tres grupos (203):

- Inestabilidad física. Se denomina inestabilidad física a la alteración de las características galénicas de las formas farmacéuticas. Tanto desde el punto de vista farmacéutico como del terapéutico, ciertos cambios en las características físicas durante el almacenamiento pueden ser tan trascendentales como la descomposición química del principio activo. Ejemplos, entre otros, son: el aumento del punto de fusión en los supositorios, la separación de fases en una emulsión, cambio de la forma cristalina del principio activo, crecimiento cristalino del principio activo en una suspensión oral, comprimidos que disgregan en un tiempo superior al normal, etc.

- Inestabilidad química. Se denomina inestabilidad química de un medicamento a la descomposición del principio activo a través de una reacción química (oxidación, hidrólisis, racemización, descarboxilaciones, etc.) durante el período de almacenamiento, con la subsiguiente aparición de productos de descomposición. La finalidad de su estudio es conocer el tiempo durante el cual puede utilizarse el medicamento sin detrimento significativo de su actividad terapéutica ni aumento de su toxicidad.
- Inestabilidad biológica. Implica una alteración del medicamento debida al desarrollo microbiológico y constituye, en ocasiones, el punto de partida de algunas de las modalidades de inestabilidad que anteceden. Habitualmente su estudio consiste en controlar la ausencia de desarrollo microbiano mediante técnicas apropiadas.

1.3.3.- FACTORES DE INESTABILIDAD

Existen varios factores que pueden provocar o favorecer una inestabilidad física, química o biológica, pudiéndose citar los siguientes (209):

1.3.3.1.- Incompatibilidades

1.3.3.2.- Desarrollo microbiológico

1.3.3.3.- Humedad

1.3.3.4.- Temperatura

1.3.3.5.- Oxígeno

1.3.3.6.- Dióxido de carbono

1.3.3.7.- Luz y otras radiaciones

1.3.3.8.- Transporte comercial

1.3.3.9.- Material de acondicionamiento

Muchos de los factores puede causar más de un tipo de inestabilidad diferente a la vez. Los diferentes factores causantes de alguna inestabilidad aparecen o se introducen en el medicamento durante la formulación, elaboración o en el período de conservación del medicamento. Así por ejemplo, las incompatibilidades pueden ser consecuencia de una formulación inadecuada, la humedad puede ser consecuencia de un ambiente inadecuado en el proceso de fabricación o en el período de conservación. Lo importante es poder elaborar los medicamentos con una estabilidad conocida de antemano.

1.3.3.1.- Incompatibilidades

Una incompatibilidad aparece cuando la coexistencia de dos o más materias primas, principios activos o excipientes, en una misma formulación conlleva por interacción entre ellas, una alteración más o menos rápida de las características farmacotécnicas del medicamento, de la cantidad de principio activo o, en definitiva, de la actividad terapéutica del fármaco (209). También hay que tener en cuenta que puede considerarse como incompatibilidad, la interacción de algún componente de la formulación con el material de envasado (210) o con los materiales del diverso utillaje utilizado durante la fabricación (209).

La resolución de una incompatibilidad consiste evidentemente en eliminar una de las sustancias causantes de la incompatibilidad. Si ello no es posible por ser necesaria la coexistencia de ambas, la solución sería la adecuada separación galénica de las sustancias incompatibles. Otras veces la incompatibilidad desaparece modificando el estado físico de la formulación. Muchas sustancias en solución son incompatibles mientras que en estado sólido son compatibles.

1.3.3.2.- Desarrollo microbiológico

Numerosos medicamentos son un medio de cultivo perfecto para cualquier microorganismo: bacterias, hongos, levaduras. Estos microorganismos pueden alterar las características organolépticas del medicamento, como el color, el sabor y la apariencia. Las enzimas formadas por las bacteria pueden también causar la descomposición del principio activo.

La solución más evidente para evitar el desarrollo microbiológico es incluir en la formulación un adecuado conservante y tener en cuenta que en todas las operaciones de fabricación se deben respetar estrictas medidas de limpieza y saneamiento, que serán más o menos exigentes dependiendo de la forma farmacéutica de que se trate.

1.3.3.3.- Humedad

La humedad es una de las causas externas más frecuentes en la alteración de los medicamentos, especialmente en formas sólidas. La humedad tiene múltiples efectos sobre las características físicas y químicas. También hay que tener en cuenta que la humedad favorece el desarrollo microbiano y diferentes reacciones. Constituye uno de los problemas más importantes de inestabilidad en la conservación de formas sólidas, sobre todo cuando se combina con altas temperaturas como ocurre en los países tropicales. Es por ello que se trata este factor de forma más extensa a como se ha hecho con el resto de factores.

1.3.3.3.1.- Origen

La humedad que interacciona con el medicamento puede proceder de las materias primas utilizadas, del proceso de fabricación o del medio ambiente. Este último origen es el que causa más problemas de inestabilidad, puesto que en los dos primeros orígenes la manipulación y los diferentes procesos están estrictamente controlados por manos expertas, mientras que el proceso de conservación, una vez ya dispensado el medicamento, está en manos del consumidor. Una manipulación inadecuada, por ejemplo un deficiente ajuste del tapón por parte del consumidor, puede conllevar la interacción continua de la humedad ambiental con el medicamento.

1.3.3.3.2.- Efecto de la humedad sobre los principios activos

Existen numerosos principios activos que poseen grupos funcionales que son susceptibles a la hidrólisis en presencia de la humedad ambiental, como por ejemplo el grupo éster del ácido acetilsalicílico o el grupo lactama de la penicilina. La humedad también aumenta la facilidad de oxidación de algunas sustancias: el oxígeno atmosférico disuelto en el agua de humedad es más activo que en estado gaseoso; por ejemplo el sulfato ferroso seco es

razonablemente estable mientras que en un ambiente húmedo se oxida a férrico en breve tiempo.

1.3.3.3.- Efecto sobre las características físicas

Por el efecto de la humedad, las características físicas de las formas farmacéuticas sólidas son tan afectadas o más que la integridad química de los principios activos. Las variaciones periódicas de la temperatura ambiental modifican la tensión de vapor del agua en el compartimento estanco, que es el envase. Esto es causa de un continuo trasiego de agua entre el medicamento y la cámara de aire del envase. Este hecho puede provocar la migración desordenada de colorantes, principios activos, y en general de las sustancias hidrosolubles de unas partes a otras del medicamento, evidenciándose así la inestabilidad física.

La higroscopicidad, la eflorescencia, hidratación y la absorción de agua son propiedades que pueden conllevar a un humedad inadecuada y con ello dar lugar a la alteración de las características físicas de la forma farmacéutica, sobre todo las sólidas. Un ejemplo del efecto de la humedad sobre la estabilidad física se tiene con el almidón: este producto retiene por adsorción un cantidad elevada de humedad (aproximadamente un 14 %), su desecación previa permite utilizarlo como excipiente en formulaciones de comprimidos, no obstante estos comprimidos son muy sensibles a las variaciones de la humedad, pues se desmoronan a humedades relativamente bajas por efecto del hinchamiento del almidón al recuperar el agua de su estado hidratado.

1.3.3.3.4.- Humedad relativa

La humedad relativa del aire es la relación entre la cantidad de agua contenida en un volumen de aire y la cantidad de agua contenida por el mismo volumen a saturación a la misma temperatura. También se puede definir como la relación entre la tensión de vapor del agua en un momento dado y la tensión a saturación a la misma temperatura. Llamando a estas tensiones f y F respectivamente la humedad relativa es:

$$\text{H. R.} = \frac{f}{F}$$

Para constatar la variación que sufre la humedad relativa por un cambio de temperatura en el interior de un recinto estanco, como puede ser el envase comercial de un medicamento, puede considerarse el siguiente ejemplo: supóngase que la temperatura interna de la unidad comercial es de 30 °C y la humedad relativa del aire interior de 50%; si en estas condiciones la temperatura bajara hasta 20 °C, la humedad relativa del interior del envase comercial pasaría a ser del 88%, valor capaz de ejercer efectos nocivos sobre la estabilidad del medicamento. A causa de la influencia de la temperatura sobre la humedad relativa, los medicamentos que sean sensibles a la humedad comercializados en países con clima mediterráneo sólo necesitan ligeras precauciones en el envasado, cuando van destinados a países tropicales (en los cuales la temperatura durante día puede llegar fácilmente a más de 30 °C con una humedad relativa alta, cuando anochece la temperatura baja hasta valores inferiores a 25 °C lo cual conlleva un aumento de la humedad relativa que puede llegar hasta una humedad relativa del 100%) deben elaborarse y conservarse bajo condiciones de humedad más estrictas (209). La tabla 13 muestra las diferentes zonas climáticas en las cuales se puede dividir el mundo.

Zona climática	Datos medidos al aire libre			Datos medidos en habitación cerrada		
	Temp. (°C)	H.R. %	Presión (mbar)	Temp. (°C)	H.R. %	Presión (mbar)
I Templada	10,19	75	9,9	18,7	45	9,8
II Mediterránea Sub-tropical	17,0	70	13,5	21,1	52	13,1
III Calurosa seca	24,4	39	11,9	26,0	54	18,0
IV Calurosa húmeda	26,5	77	26,6	28,4	70	27,0

Tabla 11 : Las variables medidas son la temperatura, la presión atmosférica y la humedad. Estas mediciones se han realizado en ciudades relevantes de cada zona. Las medidas se han dividido en las realizadas al aire libre y en habitación cerradas (211).

1.3.3.3.5.- Estudio experimental de la influencia de la humedad

El planteamiento para estudiar la influencia de la humedad consiste en mantener muestras de la especialidad farmacéutica en ambientes con diferentes humedades conocidas y efectuar periódicamente las pertinentes determinaciones analíticas. Este trabajo requiere sistemas capaces de proporcionar humedades relativas conocidas y constantes. Las soluciones saturadas de diferentes solutos dan lugar a una determinada y constante humedad siempre que la temperatura quede fijada. Esta propiedad se utiliza para conseguir ambientes con una humedad controlada. También se utilizan para este fin las cámaras climáticas, armarios en los cuales se puede

producir a voluntad diferentes situaciones ambientales de temperatura, humedad y luz.

1.3.3.4.- Temperatura

El aumento de temperatura acelera prácticamente todos los procesos degradativos. Las variaciones térmicas por sí solas o en combinación con otras causas de inestabilidad constituye el factor más activo y más permanente de degradación de un medicamento. Los métodos de envejecimiento acelerado que se utilizan para prever la estabilidad de un preparado se basan precisamente en medir el efecto que produce una elevación de la temperatura.

1.3.3.4.1.- Efecto sobre la estabilidad química

La degradación química de los principios activos tiene lugar a través de reacciones químicas. Por lo tanto un aumento de la temperatura puede provocar un aumento de la velocidad de la reacción: en general al aumentar 10 °C la temperatura, la velocidad de reacción se duplica.

1.3.3.4.2.- Efecto sobre las características galénicas

El calor altera las características galénicas de los medicamentos a través de mecanismos dependientes de la temperatura: fusión, evaporación, desecación, etc. Por ejemplo los supositorios pueden llegar a fundirse al elevarse la temperatura. El frío también puede constituir una causa de inestabilidad física: por ejemplo las emulsiones pueden llegar a romperse al enfriarlas.

1.3.3.4.3.- Efecto sobre el material de envasado

La permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno atmosférico de los plásticos y otros materiales de envasado aumenta conjuntamente con el

aumento de la temperatura. No obstante lo que es más perjudicial para el envasado son variaciones continuas de temperatura.

1.3.3.4.4.- Estudio experimental de la influencia de la temperatura

Las alteraciones químicas se estudian manteniendo el medicamento a temperaturas elevadas, aunque debe tenerse en cuenta que a temperaturas demasiado elevadas pueden llegar a modificarse la vía de degradación y proporcionar datos incorrectos (209).

La base de los estudios de envejecimiento acelerado es exactamente exponer las muestras a temperaturas altas y a partir de los datos analíticos obtener información de la influencia de la temperatura sobre la especialidad farmacéutica. Utilizando la cinética química de degradación se puede llegar a obtener información sobre la estabilidad de la especialidad farmacéutica a temperatura ambiente.

Si las temperaturas elevadas pueden alterar el mecanismo de degradación de algunos principios activos, con mucha más frecuencia pueden modificar el mecanismo de alteración de las características físicas del medicamento; de aquí que los ensayos de envejecimiento acelerado no son del todo adecuados para el estudio de la inestabilidad física ya que puede obtenerse una información incorrecta. Se pueden utilizar en su lugar métodos basados en variaciones de la temperatura del mismo orden de magnitud que las ambientales pero con mayor frecuencia (209).

Las cámaras climáticas son de gran utilidad para este tipo de ensayos, ya que pueden aislar las muestras de otras influencias negativas y además pueden permitir introducir otras variables como humedad y luz, posibilitando diseños factoriales de estudio experimental.

1.3.3.4.5.- Temperatura de conservación

La temperatura de almacenamiento juega un papel decisivo sobre el estado de conservación. La conservación a temperaturas bajas mejora la estabilidad, excepto en algunos casos.

La temperatura ambiental que puede soportar el medicamento durante su vida comercial puede ser muy variada. Desde una temperatura baja hasta temperaturas muy elevadas por una mala ubicación en el periodo de conservación o durante el transporte, llegándose incluso a soportar temperaturas de 50-60 °C. Por ello toda especialidad farmacéutica debería consignar alguna advertencia específica sobre la temperatura de conservación, no la típica leyenda de “consérvese en sitio fresco”, ya que es una indicación bastante vaga.

1.3.3.5.- Oxígeno

Otro de los factores que pueden afectar la estabilidad de una especialidad farmacéutica es el oxígeno. Es un elemento que se presenta en la atmósfera (23%) y altera principios activos y excipientes a través de reacciones de oxidación.

El paso de una entidad química a otra más pobre en electrones o más rica en oxígeno, se denomina oxidación. Cuando una entidad química se oxida lo hace a costa de otra entidad que se reduce; por ello estos procesos pueden considerarse como reversibles. Existe un tipo de oxidación no reversible que frecuentemente afecta a los medicamentos: cuando el proceso es iniciado por el oxígeno molecular (atmosférico) y transcurre a través de radicales libres y peróxidos, siendo iniciadores de una serie de reacciones en cadena, que se denomina autooxidación. Están sujetos a la autooxidación principios activos con grupos funcionales como el carbonilo, dobles enlaces, hidroxilos fenólicos, etc. Ejemplos clásicos de autooxidación se tienen en el proceso de enranciamiento de las grasas y de algunas vitaminas como la A y D. Los procesos de autooxidación son catalizados por la presencia de la luz y por la coexistencia de metales pesados. La prevención de los procesos de

oxidación se consigue aislando el medicamento del contacto con el oxígeno atmosférico con un envasado adecuado y también incluyendo en la formulación antioxidantes.

1.3.3.6.- Dióxido de carbono

El dióxido de carbono, debido a la acidez que posee, puede provocar la disminución del pH de soluciones que no estén adecuadamente tamponadas y la carbonatación de algunas sales.

1.3.3.7.- Luz y otras radiaciones

La luz es una radiación electromagnética y representa solamente una pequeña porción del espectro electromagnético. La unidad de energía radiante es el fotón y la cantidad de energía que transporta es directamente proporcional a la frecuencia de la radiación o inversamente proporcional a la longitud de onda. De toda la luz que incide sobre una sustancia, solamente la parte absorbida es capaz de producir una reacción fotolítica; ni la luz transmitida ni la reflejada dan lugar a cambios químicos .

Una reacción fotoquímica transcurre independiente de la temperatura del sistema. Su velocidad depende casi exclusivamente de la longitud de onda y de la intensidad de la radiación. La alteración de principios activos generalmente se da con radiaciones de longitud de onda entre 400 y 200 nm (región violeta) (209).

1.3.3.7.1.- Efecto de la luz sobre los principios activos

La luz no solamente puede descomponer numerosos principios activos a través de mecanismos fisicoquímicos sino que puede catalizar otras reacciones como autooxidaciones, ciclaciones, polimerizaciones e incluso hidrólisis.

La alteración de un principio activo por acción de la luz es en muchas ocasiones detectable por un cambio de color u otra característica física como la viscosidad. Pero en otras ocasiones solamente se detecta en el momento de valorar cuantitativamente el principio activo de la forma farmacéutica.

1.3.3.7.2.- Estudio experimental de la influencia de la luz

La luz solar es difícilmente utilizable para los ensayos de irradiación debido a las grandes variaciones que sufre. Para el estudio del efecto de la radiación se utilizan diferentes tipos de fuentes luminosas como la lámpara de mercurio y la lámpara de xenón que dan a lugar a un espectro semejante al espectro de la radiación solar. Algunas cámaras climáticas incorporan un sistema de iluminación para utilizar la luz como variable de estudio.

El efecto de la luz sobre la especialidad farmacéutica incide poco en la estabilidad, ya que la mayoría de especialidades farmacéuticas están protegidas de la luz gracias al material de acondicionamiento; en todo caso, conviene conocer la fotosensibilidad del principio activo durante los periodos de producción. Las especialidades farmacéuticas que contienen un principio activo sensible a la radiación solar, presenta la leyenda “protéjase de la luz” en el material de acondicionamiento.

1.3.3.7.3.- Otras radiaciones

La radiación ionizante de longitud de onda más corta que la ultravioleta, es decir, rayos X, gamma y cósmicos, también pueden afectar la estabilidad química de los principios activos. Sin embargo la intensidad con que llega es muy reducida, ya que estas radiaciones son absorbidas por la atmósfera. La posibilidad de alteración por radiación ionizante estriba en su utilización como agente esterilizante de productos que sean termolábiles.

1.3.3.8.- El transporte

Durante su transporte comercial un medicamento puede estar sometido a diversas vicisitudes ambientales, muy diferentes según el tipo de transporte (naval, férreo, carretera o aéreo), que pueden actuar individualmente o conjuntamente y provocar desde la rotura del envase primario hasta un verdadero envejecimiento acelerado. Entre las vicisitudes posibles se pueden encontrar: altas temperaturas (que pueden llegar hasta valores de más de 60 °C), vibraciones, variaciones de presión, etc.

Un medicamento correctamente elaborado y con una estabilidad conocida y aceptable, puede sufrir alteraciones imprevistas durante un indebido periodo de conservación o transporte. Entonces, es lógico reconocer que poca responsabilidad puede exigirse al laboratorio preparador en los casos que la alteración de algunas unidades comerciales no venga ligada a la alteración de las unidades de la propia muestroteca.

1.3.3.9.- Material de acondicionamiento

La estabilidad del medicamento no depende sólo de la correcta preparación, sino también en gran medida, de su acomodamiento en envases y paquetes. El medicamento debe quedar protegido al máximo de los agentes perjudiciales exteriores. El estudio definitivo de la forma farmacéutica debe hacerse siempre con el medicamento acondicionado en el envase primario definitivo, pues la variación de sus características puede modificar la estabilidad del medicamento (203).

Los envases farmacéuticos son dispositivos que pueden estar en contacto con el medicamento, pudiendo ser primarios o secundarios. Resulta obvio que los recipientes que estén en contacto directo con el medicamento (envases primarios) deben estar realizados con materiales totalmente inertes, tanto física como químicamente, con el fin de evitar alguna interacción con el medicamento.

Secundariamente debe tenerse en cuenta que el medicamento es un producto comercial. Por ello también se tiene que cuidar el aspecto exterior

del medicamento para conseguir un producto que sea agradable e incluso atractivo para el consumidor.

Los materiales con que se fabrican los recipientes, así como las envolturas con las que se protege más exteriormente, son : vidrio, plásticos, elastómeros, papeles, cartones y metales (203).

1.3.4.- ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO: OMEPRAZOL

1.3.4.1.- Estabilidad al calor

El omeprazol es prácticamente estable a temperaturas elevadas (37 °C a 50 °C), si bien en presencia de humedad la estabilidad es crítica. En las muestras almacenadas a temperaturas elevadas, se observa una leve coloración.

1.3.4.2.- Estabilidad a la luz

El omeprazol se degrada si se expone a la luz ultravioleta. Después de una exposición a la luz artificial (lámpara de Xenón: 280-830 nm, aproximadamente 830 W/m²; 150000 lux) durante 48 horas, una muestra de omeprazol se degrada en un 20%. El principal producto de degradación es el 5-metoxi-2-mercaptobenzimidazol que es uno de los productos de partida en la síntesis del omeprazol. Si la muestra se protege con vidrio de color ámbar, la estabilidad del omeprazol aumenta considerablemente.

1.3.4.3.- Estabilidad en solución

La estabilidad del omeprazol es claramente dependiente del pH de la solución. A 20 °C la semivida del producto es de 15 minutos a pH=4 y la semivida a pH=2 es de tan solo 1,8 minutos. A pH=7 la semivida es de alrededor de 30 horas, siendo ésta de más de una semana a pH=9. A 37 °C la semivida es de alrededor de 10 horas a pH=7 mientras que a pH alcalino, en solución con hidróxido sódico 0.1 N, es de alrededor de un año.

1.3.4.4.- Estabilidad a la humedad

Se recomienda mantener al omeprazol en un envase hermético para evitar la acción de factores externos (humedad, oxígeno,...). Si el omeprazol no se protege de la humedad cambia del color blanco inicial a color pardo que incluso puede llegar a negro en el caso de exposición a una humedad extrema.

Las especialidades de omeprazol que son reenvasadas mediante sistemas de termosellado que no protegen adecuadamente frente a la humedad, presentan un tiempo límite de estabilidad de 7 días cuando son almacenadas en las condiciones ambientales. (212)

2.- PARTE EXPERIMENTAL

2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

La presente memoria experimental pretende estudiar la estabilidad a tiempo real de las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol de la marca OMPRANYT reenvasadas en dosis unitarias frente a diferentes condiciones de humedad y exposición a la luz.

El diseño experimental se ha realizado conociendo la inestabilidad del omeprazol frente al efecto de la humedad y de la luz. Por ello, las muestras reenvasadas se han sometido a diferentes condiciones de humedad a temperatura ambiental ($20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Se ha elegido una humedad relativa elevada, una humedad relativa baja y la humedad ambiental. Las muestras OMPRANYT, en su envase primario original, también se han sometido a las mismas condiciones de humedad con el fin de poder observar el comportamiento de los dos envases primarios frente al efecto de la humedad.

Las unidades reenvasadas se han sometido a la radiación UV mientras que las muestras OMPRANYT no se han sometido a la radiación UV, a causa de la diferencia en el tipo de envase primario utilizado en el caso del original (OMPRANYT: aluminio-aluminio), el cual puede considerarse como impenetrable a la radiación UV.

El diseño de la memoria experimental está representado en las siguientes figuras (figura 18,19) que muestran los subgrupos en los cuales se han dividido las muestras reenvasadas así como las mantenidas en el envase primario original (OMPRANYT).

El tiempo de toma de muestras ha sido igual para los dos grupos, cumpliendo la siguiente pauta: 0, 2, 4, 7, 15, 30, 60, 90 y 180 días.

Para conocer el estado de conservación de las muestras se ha seguido la evolución del contenido en principio activo, del ensayo de disolución, del ensayo de resistencia a los ácidos, de la aparición de sustancias relacionadas y de las características organolépticas.



TIEMPOS DE TOMAS DE MUESTRAS:

0, 2, 4, 7, 15, 30, 60, 90, 180 DÍAS

ENSAYOS A REALIZAR:

- 1.- RIQUEZA
- 2.- ENSAYO DE DISOLUCIÓN
- 3.- ENSAYO DE GASTRORESISTENCIA
- 4.- ENSAYO PRODUCTOS DE DEGRADACION

TABLA 18: DISEÑO DE LA MEMORIA EXPERIMENTAL



TIEMPOS DE TOMAS DE MUESTRAS:

0, 2, 4, 7, 15, 30, 60, 90, 180 DÍAS

ENSAYOS A REALIZAR:

- 1.- RIQUEZA
- 2.- ENSAYO DE DISOLUCIÓN
- 3.- ENSAYO DE GASTRORESISTENCIA
- 4.- ENSAYO PRODUCTOS DE DEGRADACION

FIGURA 19: DISEÑO DE LA MEMORIA EXPERIMENTAL

2.2. - MATERIAL Y REACTIVOS

2.2. - MATERIAL Y REACTIVOS

2.2.1.- Material

- ◆ Cápsulas duras de gelatina conteniendo minigránulos de omeprazol de la especialidad farmacéutica OMPRANYT de laboratorios Boehringer Mannheim SA; del lote H-4 y de fecha de caducidad 10-96. Cada cápsula vehiculiza 20 mg de omeprazol.
- ◆ Cromatógrafo líquido de alta eficacia Hewlett Packard modelo 1050 provisto de una bomba cuaternaria, un inyector automático, un detector ultravioleta diode array y un desgasificador en línea.
- ◆ Integrador Hewlett Packard 3695A.
- ◆ Columna Spherisorb RP8 10 micras 25 mm
- ◆ Sistema de purificación de agua MILLIPORE .
- ◆ Sistema de filtración para todos los eluyentes.
- ◆ Filtros Millipore 0,45 micrómetros para los eluyentes.
- ◆ Filtros Millipore 0,45 micrómetros para las muestras.
- ◆ Jeringa de 5 ml para filtración de las muestras.
- ◆ Aparato de disolución Pharma Test, tipo PTW SIII, (Farmacopea, USP 23 aparato 2)
- ◆ Balanza de precisión Sartorius.

- ◆ Baño de ultrasonidos Selecta.
- ◆ pHmetro Crison micropH2001.
- ◆ Reenvasadora STROCAR modelo MC10
- ◆ Material de reenvasado: complejo aluminio-papel y PVC
- ◆ Desecadores
- ◆ Higrómetro
- ◆ Pequeño material de laboratorio: matraces aforados, morteros, pipetas, embudos, vasos de precipitados, etc.

2.1.2.- Reactivos

- ◆ Acetonitrilo para gradiente HPLC Scharlau Ac-329
- ◆ monohidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 131678
- ◆ dihidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 121677
- ◆ Hidróxido sódico en lentejas, calidad análisis Panreac 131687
- ◆ Ácido clorhídrico 35%, calidad análisis Panreac 131019
- ◆ Cloruro de sodio, calidad análisis Panreac 121659
- ◆ Agua destilada para HPLC obtenida del purificador MILLIPORE.
- ◆ Sulfato de Zinc · 7H₂O, calidad purísimo Panreac 141787
- ◆ Nitrito sódico, calidad purísimo Panreac 141703

2.3.- PRINCIPIO ACTIVO

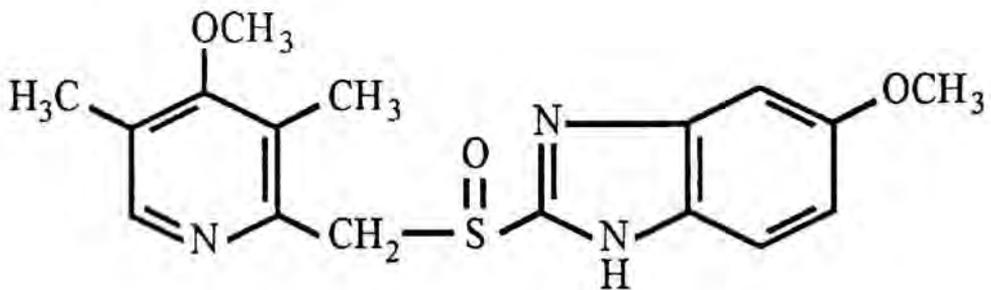
2.3.- PRINCIPIO ACTIVO

2.3.1.- Nombre

- Denominación común internacional (DCI)

OMEPRAZOL

- Nombre químico: 5 - metoxi -2- [[(4- metoxi -3,5- dimetil -2- piridinil) metil] sulfinil] -1H- benzimidazol.
- Fórmula empírica: C₁₇ H₁₉ N₃ O₃ S
- Fórmula desarrollada:



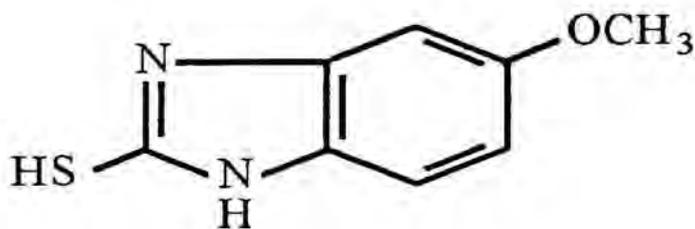
- Peso molecular: 345,42 g/mol

2.4.- SUSTANCIAS RELACIONADAS CON EL OMEPRAZOL

2.4.- SUSTANCIAS RELACIONADAS CON EL OMEPRAZOL

2.4.1.- Sustancia relacionada A

- Nombre químico: 5- metoxi -2- mercaptobenzimidazol.
- Fórmula empírica: C₈ H₈ N₂ O S
- Fórmula desarrollada:



- Peso molecular: 180,22 g/mol
- Aspecto: polvo blanco-crema
- Identificación: IR conforme a la referencia

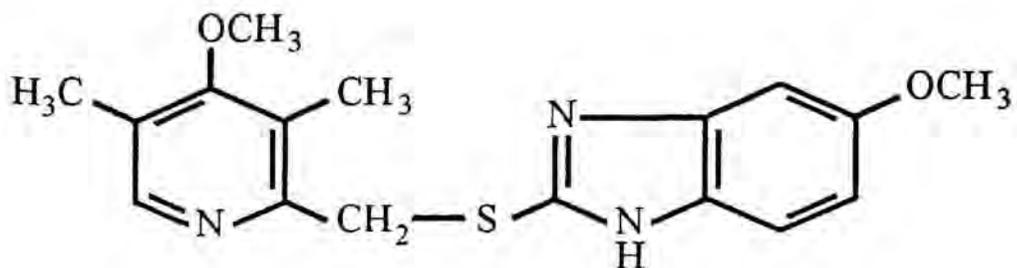
RMN conforme a la referencia

UV conforme a la referencia

Se trata de una posible impureza de síntesis, aunque también se forma por degradación fotolítica del omeprazol.

2.4.2.- Sustancia relacionada B

- Nombre químico: 5- metoxi -2 [4- metoxi -3,5- dimetil -2- piridinil) - metiltio] -1H- Benzimidazol.
- Fórmula empírica: C₁₇ H₁₉ N₃ O₂ S
- Fórmula desarrollada:



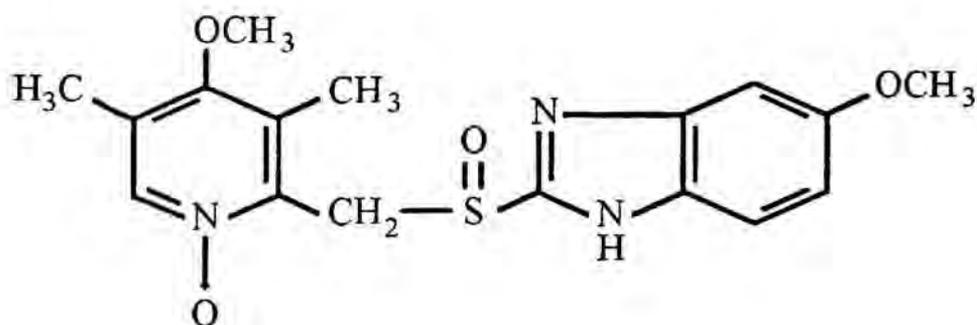
- Peso molecular: 329,21 g/mol
- Aspecto : polvo crema
- Identificación: IR conforme a la referencia

RMN conforme a la referencia

UV conforme a la referencia

2.4.3.- Sustancia relacionada C

- Nombre químico: 5- metoxi -2 [(4- metoxi -3,5- dimetil -2- piridinil) -metil]sulfinil] -1H - Benzimidazol, N-óxido
- Fórmula empírica: C₁₇ H₁₉ N₃ O₄ S
- Fórmula desarrollada:



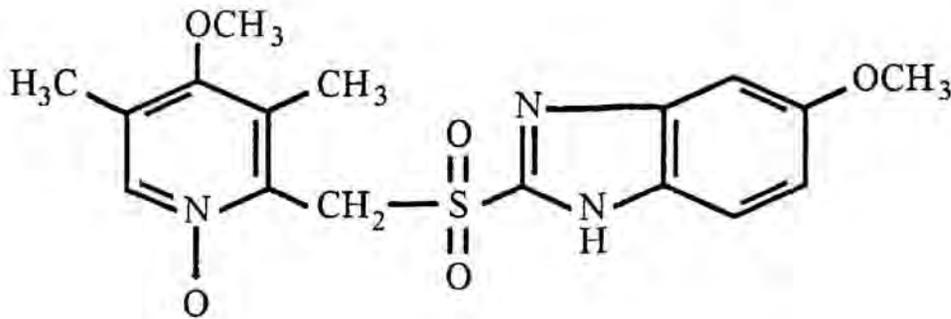
- Peso molecular: 361,4 g/mol
- Aspecto: polvo ligeramente amarillo
- Identificación: IR conforme a la referencia

RMN conforme a la referencia

UV conforme a la referencia

2.4.4.- Sustancia relacionada D

- Nombre químico: 5- metoxi -2 [[(4- metoxi -3,5- dimetil -2- piridinil) - metil]sulfonil] -1H- Benzimidazol, N-óxido
- Fórmula empírica: C₁₇ H₁₉ N₃ O₅ S
- Fórmula desarrollada:



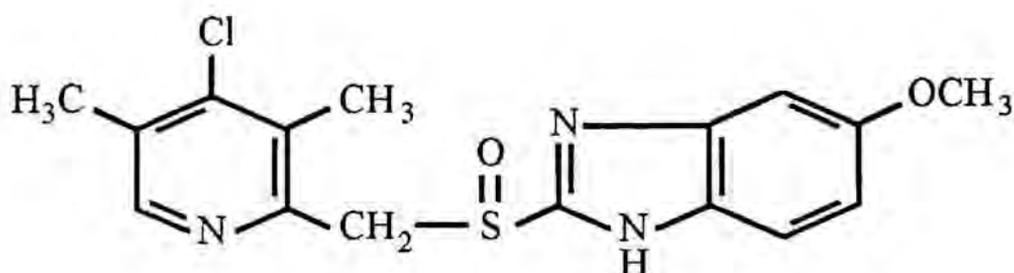
- Peso molecular: 377,4 g/mol
- Aspecto : polvo rosa pálido
- Identificación: IR conforme a la referencia

RMN conforme a la referencia

UV conforme a la referencia

2.4.5.- Sustancia relacionada E

- Nombre químico: 5- metoxi -2 [(4- cloro -3,5- dimetil -2- piridinil)-metil]sulfinil] -1H- Benzimidazol.
- Fórmula empírica: $C_{15} H_{16} N_3 O_2 S Cl$
- Fórmula desarrollada:



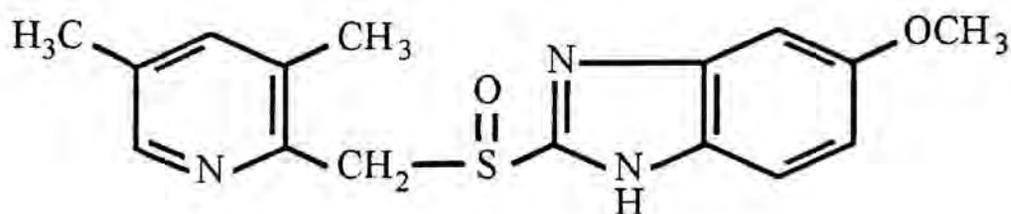
- Peso molecular: 337,82 g/mol
- Aspecto: color amarillo pálido
- Identificación: IR conforme a la referencia

RMN conforme a la referencia

UV conforme a la referencia

2.4.6.- Sustancia relacionada F

- Nombre químico: 5- metoxi -2[(3,5- dimetil -2- piridinil) -metil]sulfinil] -1H- Benzimidazol
- Fórmula empírica: C₁₆ H₁₇ N₃ O₂ S
- Fórmula desarrollada:



- Peso molecular: 315,4 g/mol
- Aspecto: polvo marrón
- Identificación: IR conforme a la referencia

RMN conforme a la referencia

UV conforme a la referencia

2.5.- MEDICAMENTO

2.5.- MEDICAMENTO

El medicamento estudiado corresponde a la especialidad farmacéutica OMPRANYT de Laboratorios Boehringer Mannheim y está constituido por unas cápsulas de gelatina duras y opacas, que contienen aproximadamente 234 mg de minigránulos gastroresistentes de color blanco o ligeramente amarillo. La cápsula es del número 2. El cuerpo de la cápsula es de color grisáceo opaco, mientras que la tapa es de color azul opaco.

El contenido teórico de principio activo por cápsula es de 20 mg de omeprazol.

Las cápsulas se encuentran envasadas en blister realizado con dos láminas de aluminio. El sellado del material se realiza a 190 °C durante 1 segundo con una presión equivalente a 4 kg, según información facilitada por el laboratorio fabricante.

2.6.- CONDICIONES EXPERIMENTALES

2.5.- CONDICIONES EXPERIMENTALES

Las muestras de OMPRANYT se han dividido al azar en 2 grupos:

Grupo 1: Está formado por muestras que han sido reenvasadas en el Servicio de Farmacia del Hospital de Barcelona.

Grupo 2: Está formado por muestras de la especialidad farmacéutica OMPRANYT acondicionadas en su envase primario original definitivo.

El reenvasado de las muestras se ha realizado con una envasadora STROCAR modelo MC10 (figura 22). El material de reenvasado consta de una lamina de PVC transparente y una lámina constituida por un complejo de aluminio y papel (figura 23, 24). El sellado del material se realiza a 110 °C durante 5 segundos, con una presión equivalente a 2 kg .



Figura 22. Detalle de la envasadora STROCAR, modelo MC10.



Figura 23: Detalle de una muestra reenvasada utilizando como material de reenvasado complejo de aluminio-papel y PVC.

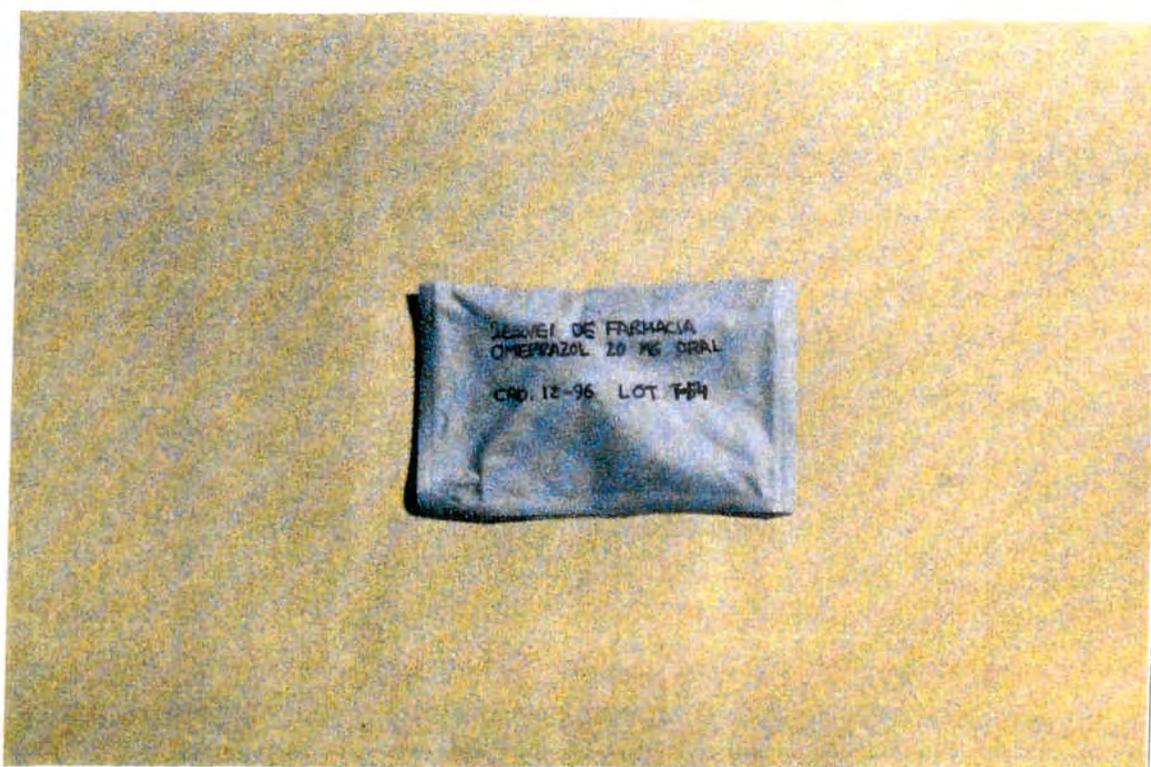


Figura 24: Detalle de la muestra reenvasada por la cara anterior donde se observa la denominación común internacional, dosis, lote, caducidad y vía de administración.

Conocida la inestabilidad del omeprazol frente a la humedad, los 2 grupos han sido sometidos a diferentes condiciones de humedad relativa y a temperatura ambiental de 20 °C. Se ha elegido una humedad relativa media y una alta, 66% H.R. y 90% H.R. respectivamente. Para conseguir la humedad relativa del 66% a 20 °C se ha utilizado una solución saturada de NaNO_2 (213) y para obtener la humedad relativa del 90% a 20 °C, una solución saturada de ZnSO_4 (213). Periódicamente se ha comprobado la humedad relativa mediante un higrómetro. Las muestras sometidas a la misma humedad relativa lo han hecho en el mismo desecador para evitar diferencias causadas por fluctuaciones en la humedad relativa. Las muestras reenvasadas han sido también sometidas a condiciones de irradiación con UV. Por último se ha expuesto parte de las muestras a la temperatura y la humedad ambiental.

2.7.- MÉTODOS

2.7.- MÉTODOS

2.7.1.- TÉCNICA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DEL OMEPRAZOL

La técnica analítica elegida fue la cromatografía líquida de alta eficacia de fase reversa que permite identificar el compuesto a la vez que cuantificarlo.

El equipo cromatográfico utilizado es un Hewlett Packard modelo 1050, provisto de bomba cuaternaria, inyector automático, detector ultravioleta diode array y salida de datos a través de un integrador HP 3695A (todos los módulos son Hewlett Packard).

Después de un tiempo de búsqueda bibliográfica (214-217) y subsiguientes pruebas, se puso a punto una metódica analítica con las siguientes condiciones cromatográficas:

◆ Reactivos:

- ◇ Acetonitrilo, calidad gradiente HPLC SCHARLAU AC-329
- ◇ dihidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 121677
- ◇ monohidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 131678
- ◇ Agua de 18 megaohmios de resistividad obtenida por el sistema purificador de agua MilliQ

◆ Soluciones reguladoras:

- ◇ Solución A: Preparar por pesada una solución de fosfato disódico a la concentración de 0,02 M con agua MilliQ.

- ◇ Solución B: Preparar por pesada una solución de fosfato monosódico a la concentración 0,02 M con agua MilliQ.
- ◇ Solución reguladora pH 7,6: Mezclar 800 ml de la solución A con 200 ml de solución B, comprobar el pH y finalmente filtrar por filtro de 0,45 micrómetros.
- ◇ Solución disolvente: Mezclar 66 volúmenes de la solución reguladora pH 7,6 con 34 volúmenes de acetonitrilo, calidad HPLC.

◆ Columna: Spherisorb RP8 10 micras 25 mm

◆ Eluyentes:

- Fase A: Solución reguladora de fosfato pH 7,6

- Fase B: Acetonitrilo, calidad gradiente HPLC

Sistema isocrático: 66% de fase A, 34% de fase B

◆ Flujo: 0,8 ml/min

◆ Detector: Ultravioleta a 280 nm, referencia 430 nm

◆ Temperatura a la cámara cromatográfica: 35 °C

◆ Volumen de inyección: 20 microlitros (inyector automático)

2.7.2.- VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

Se denomina validación al proceso mediante el cual se obtienen pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de fabricación o control es lo suficientemente fiable como para producir el resultado previsto dentro de los intervalos definidos.

En general, se pueden considerar tres tipos de validaciones:

Validación prospectiva: Es la destinada a métodos nuevas.

Validación retrospectiva: Es la destinada a métodos utilizadas anteriormente, pero que no estaban validadas, y de las cuales se dispone de suficiente información para conocer la bondad del método.

Revalidación: Es la repetición parcial o total del proceso de validación de una metodología analítica debido a cambios efectuados en ella.

Es importante definir también los términos de cualificar y calibrar, ya que a veces se usan de una forma similar al término validar y en realidad corresponden a conceptos diferentes:

Validar: Consiste en verificar documentalmente que un método o proceso funciona de una manera correcta.

Cualificar: Consiste en verificar las cualidades de un aparato.

Calibración: Es una parte de la cualificación.

Es decir, los métodos deben validarse, mientras que los aparatos deben cualificarse.

Los métodos analíticos deben ser validados para cumplir las exigencias legales y para proporcionar:

- Un alto grado de confianza y seguridad en el método analítico validado.

- Una buena calidad en los resultados.
- Un conocimiento profundo de las características de funcionamiento del método analítico.
- Una disminución en el número de errores.

La validación del método analítico por HPLC puesta a punto para la determinación cuantitativa de omeprazol se basó en el estudio de los siguientes parámetros:

2.7.2.1.-Selectividad

2.7.2.2.- Linealidad

2.7.2.3.- Exactitud

2.7.2.4.- Repetibilidad

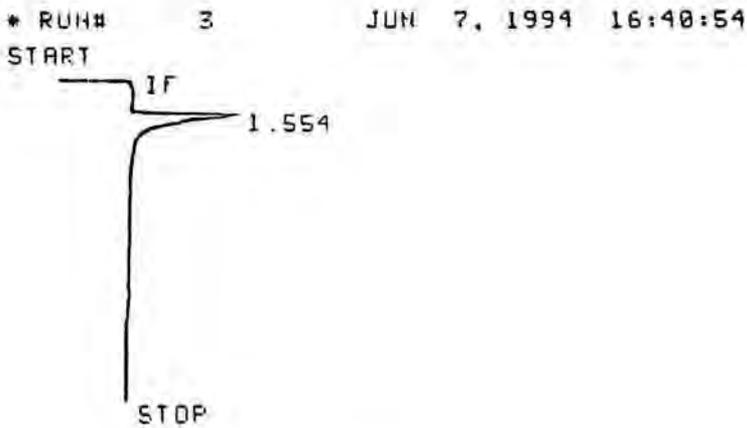
2.7.2.1.- Selectividad

El estudio de la selectividad pretende demostrar que el método analítico propuesto determina omeprazol sin existir interferencias de ningún excipiente de la formulación.

Para mostrar este atributo se realiza la cromatografía, en las condiciones anteriormente descritas, de una solución de placebo (sólo excipientes), de una solución de omeprazol de referencia, de una solución de una muestra recién preparada de OMPRANYT y de una mezcla de la solución placebo y la solución omeprazol de referencia.

La inspección de los cromatogramas no evidencia ninguna irregularidad en el pico cromatográfico identificado como omeprazol, ni otros picos que puedan interferir con el pico del principio activo. Además la

aplicación de la espectrofotometría ultravioleta de diode array sobre el pico atribuido a omeprazol no evidencia ninguna sustancia que eluya al mismo tiempo que el principio activo. Tan sólo aparece un pico a un tiempo de retención de 1,5 minutos, atribuible a alguno de los excipientes de la formulación, claramente diferenciado del pico correspondiente a omeprazol. Seguidamente se muestran los cromatogramas que confirman la bondad de este atributo.



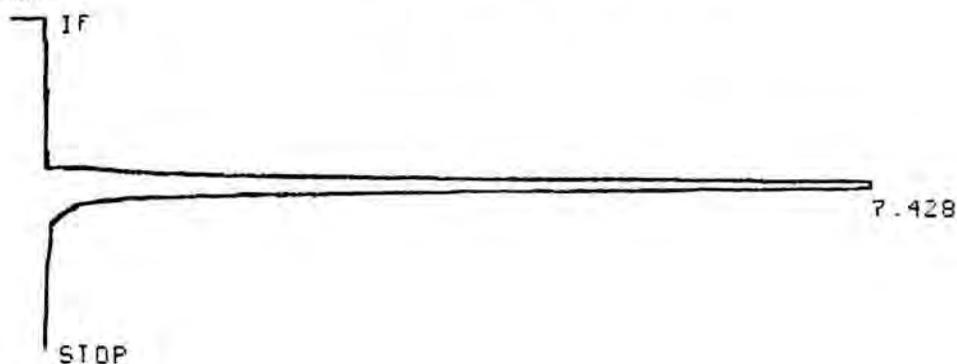
```
RUN#      3          JUN  7, 1994  16:40:54
                                SAMPLE#    2

AREA%
  RT      AREA TYPE  WIDTH      AREA%
  1.554   2721805   UU      .454    100.00000

TOTAL AREA=2721805
MUL FACTOR=1.00000E+00
```

Cromatograma 1: cromatograma correspondiente a una solución de placebo recién preparada (solo excipientes).

* RUN# 5 JUN 7, 1994 17:42:24
START



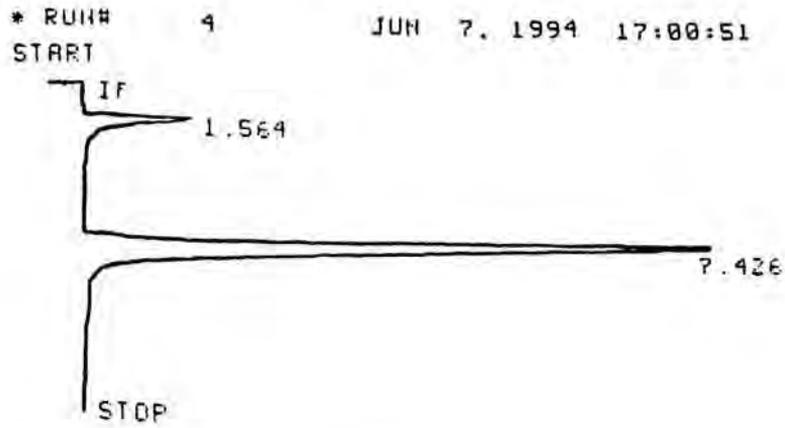
RUN# 5 JUN 7, 1994 17:42:24

SAMPLE# 4

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	APERX
	7.428	41617429	UB	.592	89.22811

TOTAL AREA=4.1617E+07
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 2: cromatograma correspondiente a una solución de omeprazol referencia recién preparada.

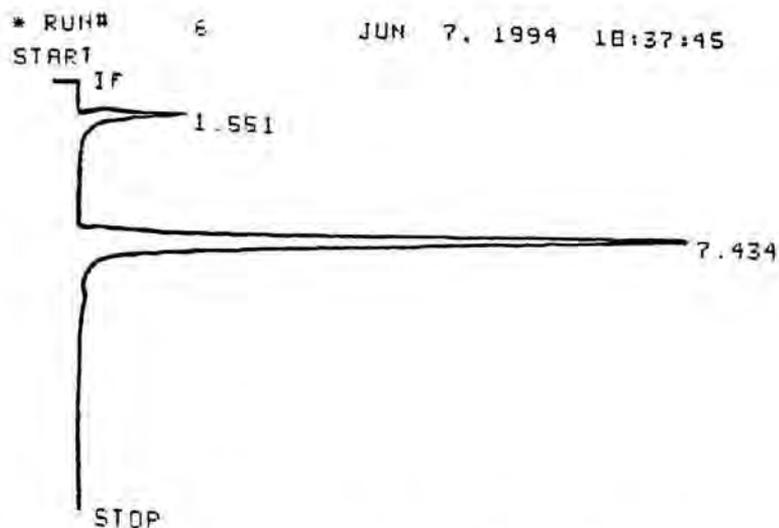


RUN# 4 JUN 7, 1994 17:00:51
 SAMPLE# 3

AREA#	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1	1.564	2502955	UU	.447	10.77980
2	7.426	20715792	FU	.592	89.22011

TOTAL AREA= 2.3219E+07
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

Cromatograma 3: cromatograma correspondiente a una mezcla de la solución placebo y la solución de omeprazol referencia.



RUN# 6 JUN 7, 1994 18:37:45

SAMPLE# 5

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	APERX
	1.551	2425925	UU	.429	10.52011
	7.434	20633700	UU	.577	89.47977

TOTAL AREA= 2.3059E+07
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

Cromatograma 4: cromatograma que corresponde a una muestra de omeprazol (OMPRANYT) recién preparada.

2.7.2.2.- Linealidad

La linealidad de un método analítico se define como la capacidad para producir resultados directa e inversamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra, en un intervalo determinado.

Las fases que sigue éste ensayo son:

- Elaboración de una serie de concentraciones de patrón del analito. Se recomienda analizar de 5 a 7 soluciones patrones, en un intervalo mínimo de concentración del 50% al 150% de la concentración prevista.

- Determinación de la curva de calibración, que relacionará la concentración del analito con la respuesta del método analítico, en este caso el área bajo la curva.

Para el tratamiento estadístico se han analizado los siguientes parámetros estadísticos:

- a).- Coeficiente de correlación r : Este valor representa el grado de dependencia entre la variable X (concentración) y la variable Y (área). Su valor puede ir de 0 hasta 1 y su signo puede ser tanto positivo como negativo. Cuanto más se acerca r a la unidad, la correlación entre las variables es mejor. Cuando su valor es positivo indica que un aumento en una variable le corresponde un aumento en la otra variable, mientras que un valor negativo indica que un aumento de una variable implica una disminución en la otra variable.

El coeficiente de correlación r al cuadrado se denomina coeficiente de determinación y refleja la proporción de resultados que son explicados por el modelo lineal de regresión calculado.

- b).- Coeficiente de variación de los factores de respuesta: El factor de respuesta es la relación entre la concentración y la respuesta

del cromatógrafo, por lo que se puede tomar esta variable como una expresión de la linealidad. El coeficiente de variación se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{C.V. (\%)} = \frac{\text{Desviación estandar}}{\text{Media}} \times 100$$

Se considera que un coeficiente de variación superior al 5% es indicativo de falta de linealidad en la regresión.

c).- Variancia: Junto con la desviación estándar, la variancia es la medida de dispersión que mejor expresa la variabilidad del fenómeno estudiado. Se define como la medida cuadrática de todas las desviaciones de cada valor de la variable con respecto a su media aritmética. Cuanto más grande sea la variancia mayor es la variabilidad de los valores y cuanto mas pequeña mayor es la homogeneidad de los valores.

d).- Desviación estándar: Es una medida de dispersión. Se define como la raíz cuadrada de la variancia. Tiene las mismas características que la variancia pero tiene como unidades de medida las mismas que la variable estudiada, mientras que la variancia tiene como unidades el cuadrado de las unidades de la variable.

Para estudiar la linealidad de la metódica analítica, se han preparado por duplicado soluciones de omeprazol, en concentraciones que abarcan desde el 40% hasta el 160% de la concentración prevista. Para ello se pesaron cantidades de omeprazol de 0,2069 g y 0,2058 g y por subsiguientes diluciones se prepararon las muestras para su cromatografía. En la tabla 20 se indican las concentraciones teóricas de las soluciones preparadas, los valores matemáticos de cuantificación de omeprazol proporcionados por el cromatógrafo pertenecientes a tres inyecciones distintas y el factor de respuesta correspondiente. En la tabla 12 se exponen los valores correspondientes a los parámetros estadísticos considerados.

CONCENTRACIÓN (X : µg/ml)	RESPUESTA CROMATÓGRAFO (Y) Respuesta media de 3 inyecciones	FACTOR DE RESPUESTA (f = X/Y)
8,0	1118531	7,152 x 10 ⁻⁶
8,0	1109953	7,207 x 10 ⁻⁶
16,0	2238597	7,147 x 10 ⁻⁶
15,9	2229128	7,133 x 10 ⁻⁶
24,0	3313269	7,243 x 10 ⁻⁶
23,8	3312717	7,184 x 10 ⁻⁶
32,0	4428189	7,226 x 10 ⁻⁶
32,0	4433120	7,218 x 10 ⁻⁶
39,0	5473690	7,125 x 10 ⁻⁶
40,0	5594912	7,149 x 10 ⁻⁶

Tabla 20: Datos del ensayo de linealidad del método. Cada valor de área representa el valor medio de tres inyecciones.

VARIABLE ESTADÍSTICA	RESULTADO
Ecuación de la recta: $Y = a + bX$; $Y = -6794,010625 + 139589636X$	
Coeficiente de correlación (r)	0,9999
Coeficiente de determinación (r^2)	0,9998
Media del factor respuesta	$7,174 \times 10^{-6}$
Variación del factor respuesta (s^2)	$1,3864 \times 10^{-18}$
Desviación estándar del factor respuesta (s_{n-1})	$3,7234 \times 10^{-11}$
Coeficiente de variación del factor respuesta C.V. (%)	0,519

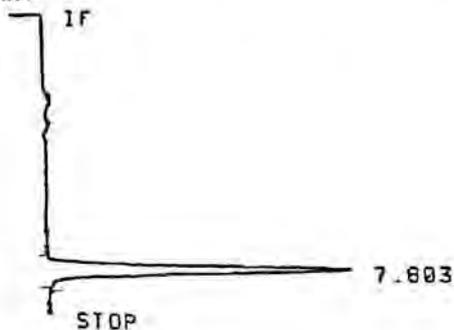
Tabla 13: Variables estadísticas de los resultados.

La recta de regresión encontrada tiene un coeficiente de determinación (r^2) de 0,9998, o lo que es lo mismo, un porcentaje de ajuste del 99,98 % . Este valor indica que la recta de regresión obtenida explica en un 99,98% de los casos la variación estadística total de los ensayos. Por tanto tan sólo queda un 0,02 % de análisis que no pueden ser explicados por la recta de regresión.

El valor del coeficiente de variación de los factores respuesta (0,519 %) es considerablemente menor al valor admitido como límite (5 %). Por lo tanto, indica que existe una buena linealidad entre las dos variables.

* RUN # 4 JUN 10. 1994 14:24:50

START



RUN# 4 JUN 10. 1994 14:24:50

SAMPLE# 3

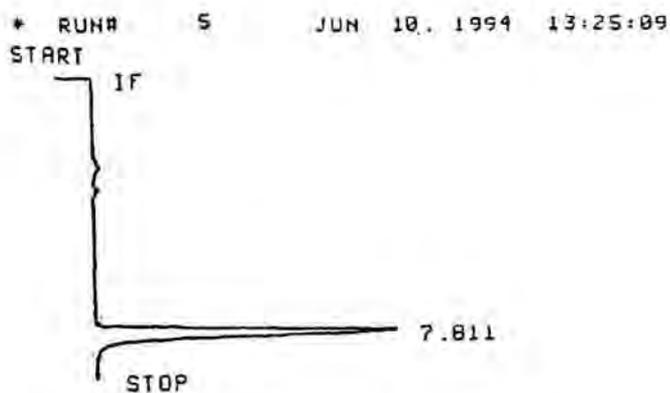
AREA#

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
7.803	2230389	PB	.240	100.00000

TOTAL AREA=2230389

MUL FACTOR=1.0000E-00

Cromatograma 7: cromatograma correspondiente a la concentración de 16,0 µg/ml de omeprazol referencia.



```

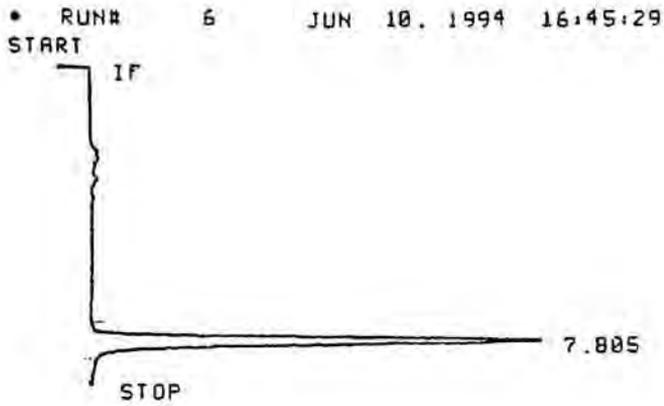
RUN#      5      JUN 10. 1994  13:25:03
SAMPLE#    4

```

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	7.811	2220390	FB	.239	100.00000

TOTAL AREA=2220390
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 8: cromatograma correspondiente a la concentración de 15,9 µg/ml de omeprazol referencia.

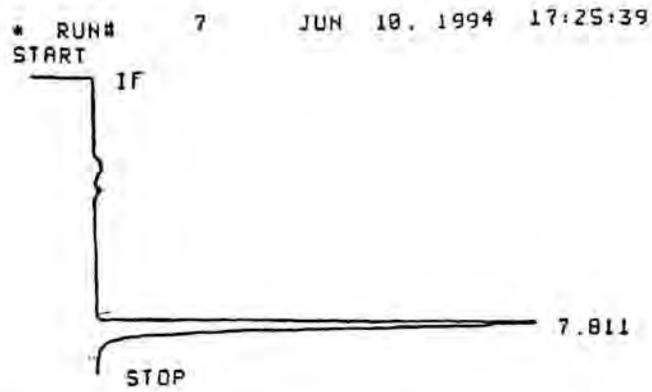


RUN# 6 JUN 10. 1994 16:45:29
 SAMPLE# 5

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	7.885	3311869	PB	.240	100.00000

TOTAL AREA=3311869
 MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 9: cromatograma correspondiente a la concentración de 24,0 µg/ml omeprazol referencia.



```

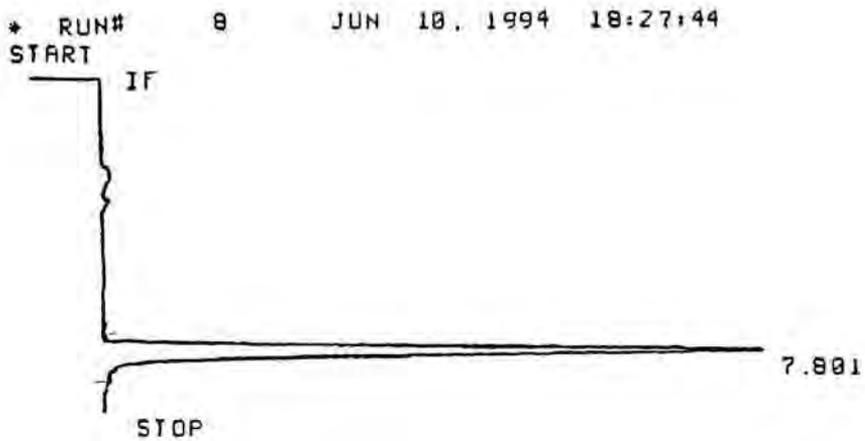
RUN#      7      JUN 10. 1994  17:25:39
SAMPLE#    6

```

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	7.811	3319710	PB	.240	100.00000

TOTAL AREA=3319710
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 10: cromatograma correspondiente a la concentración de 23,8 µg/ml de omeprazol referencia.



```

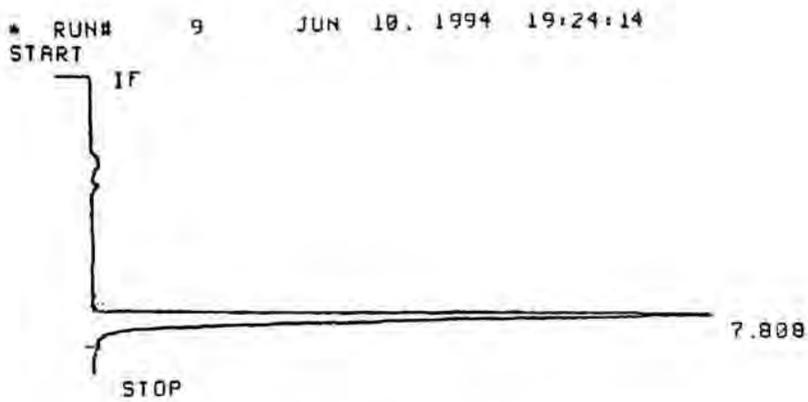
RUN#      8      JUN 10, 1994  18:27:44
SAMPLE#    7

```

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	7.801	4427118	PB	.241	100.00000

TOTAL AREA=4427118
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 11: cromatograma correspondiente a la primera concentración de 32,0 µg/ml de omeprazol referencia



```

RUN#      9      JUN 10. 1994  19:24:14
                                SAMPLE#      8

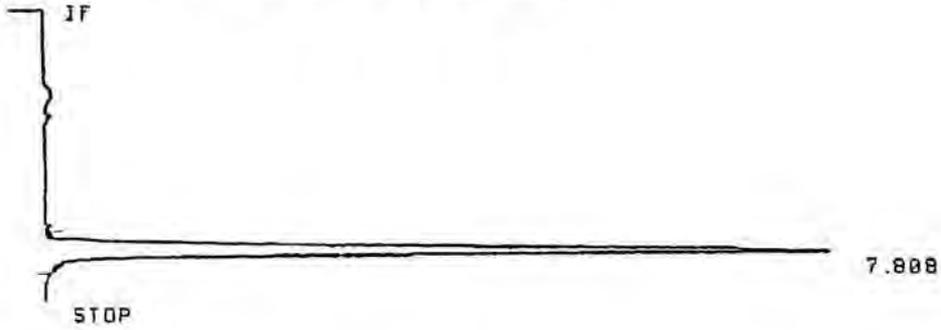
AREA%
  RT      AREA TYPE  WIDTH      AREA%
  7.800   4437120   PB      .242   100.00000

TOTAL AREA=4437120
MUL FACTOR=1.0000E+00

```

Cromatograma 12: cromatograma correspondiente a la segunda concentración de 32,0 µg/ml de omeprazol referencia.

* RUN# 10 JUN 10, 1994 20:30:23
START



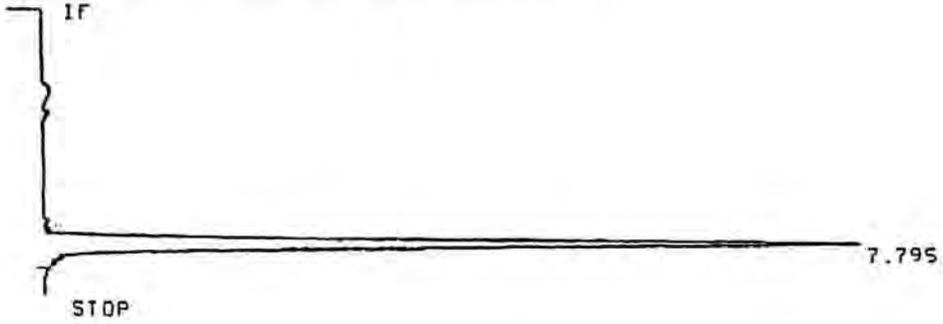
RUN# 10 JUN 10, 1994 20:30:23
SAMPLE# 9

AREA#	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA#
	7.808	5487480	PB	.242	100.00000

TOTAL AREA=5487480
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 13: cromatograma correspondiente a la concentración 39,0 µg/ml de omeprazol de referencia

* RUN# 11 JUN 10. 1994 21:10:33
START



RUN# 11 JUN 10. 1994 21:10:33
SAMPLE# 10

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	7.795	5589924	PB	.244	100.00000

TOTAL AREA=5589924
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 14: cromatograma correspondiente a la concentración de 40,0 µg/ml de omeprazol referencia

2.7.2.3.- Exactitud

La exactitud de un método analítico se expresa como el grado de acercamiento entre el valor obtenido y el aceptado como valor verdadero. Entre los procedimientos para determinar la exactitud de un método de análisis cabe citar:

- Comparar el método propuesto con otro cuya exactitud haya sido ya establecida.

- Comprobar este parámetro utilizando como muestra un patrón de calidad certificada.

- Aplicar el método analítico a muestras o mezclas de excipientes a las que se añaden cantidades conocidas de analito, que es el utilizado en este caso.

Para el tratamiento estadístico se han analizado los siguientes parámetros estadísticos:

a).- Variancia: Es una medida de dispersión. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

b).- Desviación estándar: Es una medida de dispersión. Se calcula como la raíz cuadrada de la variancia.

c).- Coeficiente de variación: Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$C.V. (\%) = \frac{\text{Desviación estándar}}{\text{Media}} \times 100$$

Se preparan 6 soluciones conteniendo cada una de ellas la cantidad de principio activo que se indica en la tabla 22 y la cantidad de placebo correspondiente a la cantidad de principio activo utilizado en cada solución. Las muestras se analizan con la técnica cromatográfica anteriormente

señalada. En la misma tabla se indican los valores experimentales hallados, así como el cálculo del error producido en cada caso y el correspondiente porcentaje de recuperación.

$\mu\text{g/ml}$ añadidos m_0	$\mu\text{g/ml}$ hallados m	Error $\frac{m - m_0}{m_0} \times 100$	Recuperacion % $\frac{m}{m_0} \times 100$
19,80	19,73	- 0,35	99,64
20,00	19,94	0,30	99,70
20,00	20,02	0,10	100,10
20,40	20,35	- 0,24	99,75
19,60	19,56	- 0,20	99,79
19,80	19,82	0,10	100,10
N° de experiencias (n)			6
Recuperación media (μ %).....			99,85
Desviación estándar (S_{n-1})			0,20
Coeficiente de variación (CV%)			0,20
$t \text{ de Student experimental} = \frac{ x - \mu \times \sqrt{n}}{S_{n-1}} = \frac{ 100 - 99,85 \times \sqrt{6}}{0,20} = 1,84$			

Tabla 14: Datos del ensayo de exactitud del método. Parámetros estadísticos de los resultados.

Se considera que una técnica es exacta cuando presenta un coeficiente de variación inferior al 2% al analizar una serie de soluciones de contenido conocido. En este caso, se obtiene un coeficiente de variación porcentual de

0,20, indicativo de una muy buena exactitud por parte de la metódica analítica estudiada.

A partir de los datos obtenidos y de los parámetros estadísticos calculados, pueden obtenerse los límites fiduciales o intervalos de confianza, es decir, los valores máximo y mínimo entre los que se encontrará la media de los resultados experimentales. Cuanto más estrecho sea dicho límite, más exacta se considera la técnica analítica utilizada.

$$\text{Límites fiduciales} = \bar{x} \pm t \frac{S_{n-1}}{\sqrt{n}} = 99,85 \pm \frac{0,20}{\sqrt{6}} = 99,85 \pm 0,150 = \begin{cases} 100,0 \% \\ 99,7 \% \end{cases}$$

Se obtiene un intervalo de confianza de $\pm 0,15$, lo que da lugar a unos límites fiduciales muy estrechos, indicativos de una técnica altamente exacta.

2.7.2.4.- Repetibilidad

La repetibilidad expresa la precisión del método de análisis cuando es realizado por el mismo analista bajo condiciones iguales en relación a: reactivos, equipos y cortos periodos de tiempo.

El tratamiento estadístico realizado con los datos implica los siguientes parámetros estadísticos:

a).- Coeficiente de variación C.V. (%): Se considera una técnica analítica con una repetibilidad buena si el C.V. tiene un valor inferior al 3%.

b).- Variancia: Expresa la variabilidad de los valores.

c).- Desviación estándar: Al ser la raíz cuadrada de la variancia expresa lo mismo que la variancia, pero lo hace con las mismas unidades que la variable.

Para calcular este parámetro se preparan separadamente 5 soluciones patrón, de manera simultánea, empleando la misma mezcla diluyente para todo el ensayo. Estas soluciones se diluyen hasta concentraciones útiles para el cromatógrafo. Cada solución se inyecta por triplicado.

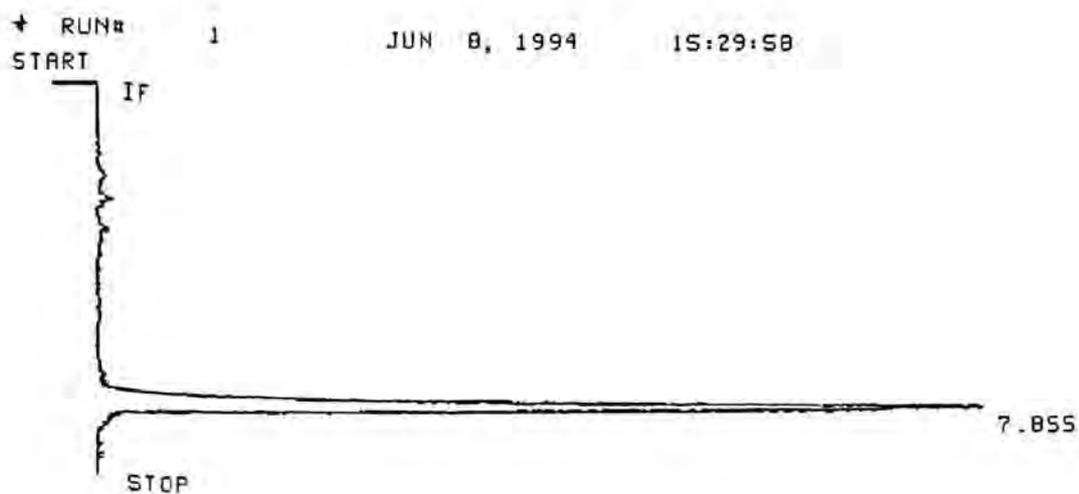
Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 23 en la que se indican la pesada obtenida de la muestra, la concentración obtenida, el área obtenida (media de tres inyecciones) y el factor respuesta.

PESADA MUESTRA (mg)	CONCENTRACIÓN X $\mu\text{g/ml}$ (media de tres inyecciones)	AREA Y	FACTOR RESPUESTA $X/Y \cdot 10^{-6}$
20,4	40,8	5817043	7,014
20,6	41,2	5822963	7,075
20,7	41,4	5839635	7,089
20,1	40,2	5788052	6,945
20,6	41,2	5826717	7,071
Nº de experiencias			5
Valor medio del factor respuesta.....			$7,039 \times 10^{-6}$
Desviación estándar n-1			$5,975 \times 10^{-8}$
Coeficiente de variación %			0,849

Tabla 15: Datos del ensayo de repetibilidad. Parámetros estadísticos de los resultados.

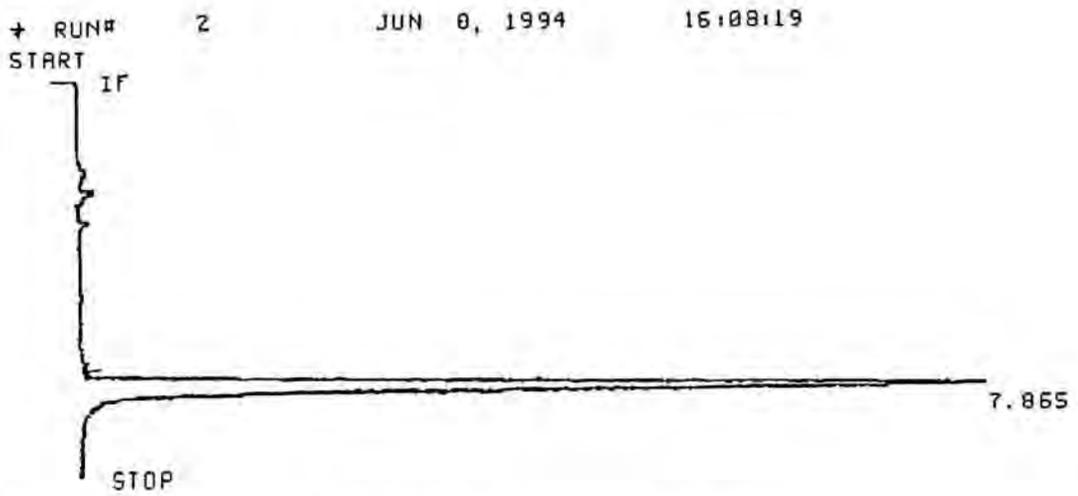
Los parámetros estadísticos obtenidas muestran que las condiciones de ensayo indicadas proporcionan una buena repetibilidad.

Seguidamente se adjuntan los cromatogramas que demuestran la bondad de la repetibilidad de la preparación de la solución patrón.



RUN# 1 JUN 8, 1994 15:29:58
 SAMPLE# 1
 AREA%
 RT AREA TYPE WIDTH AREA%
 7.855 5826963 PB .245 100.00000
 TOTAL AREA= 5826963
 MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 15: cromatograma que confirma la repetibilidad de la preparación de la solución de omeprazol de referencia.

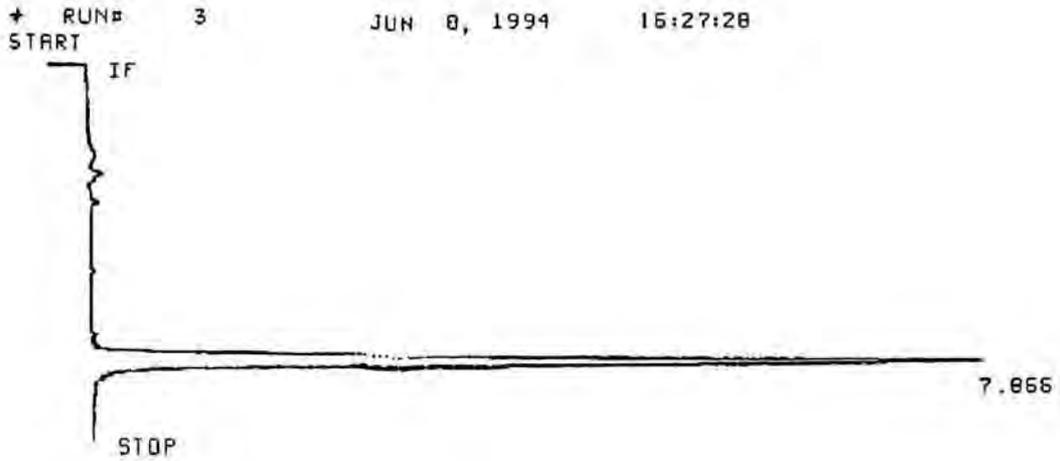


```

RUN#      2          JUN  0, 1994      16:08:19
                                SAMPLE#      2
AREA%
  RT      AREA TYPE WIDTH      AREA%
  7.865   5829635  BB   .245    100.00000
TOTAL AREA= 5829635
MUL FACTOR=1.0000E+00

```

Cromatograma 16: cromatograma que confirma la repetibilidad de la preparación de la solución de omeprazol de referencia.

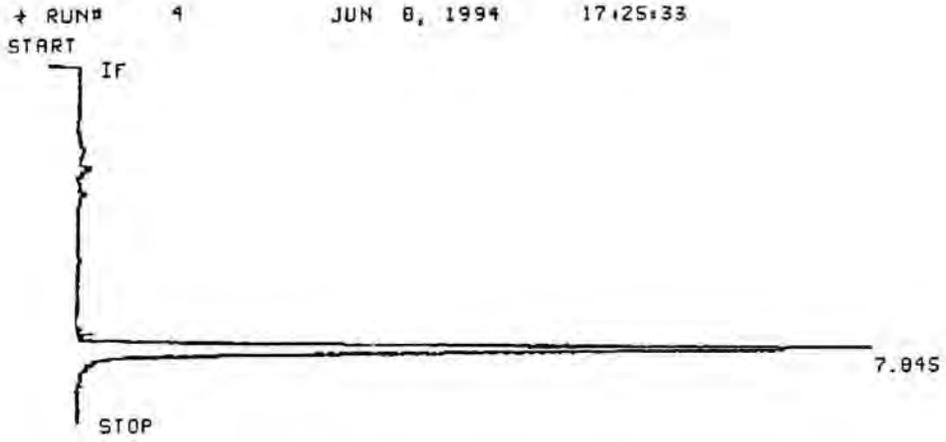


```

RUN# 3 6717 JUN 0, 1994 16:27:28
SAMPLE# 3
AREA%
RT AREA TYPE WIDTH AREA%
7.866 5829176 PB .246 100.00000
TOTAL AREA= 5829176
MUL FACTOR=1.0000E+00

```

Cromatograma 17: cromatograma que confirma la repetibilidad de la preparación de la solución de omeprazol de referencia.

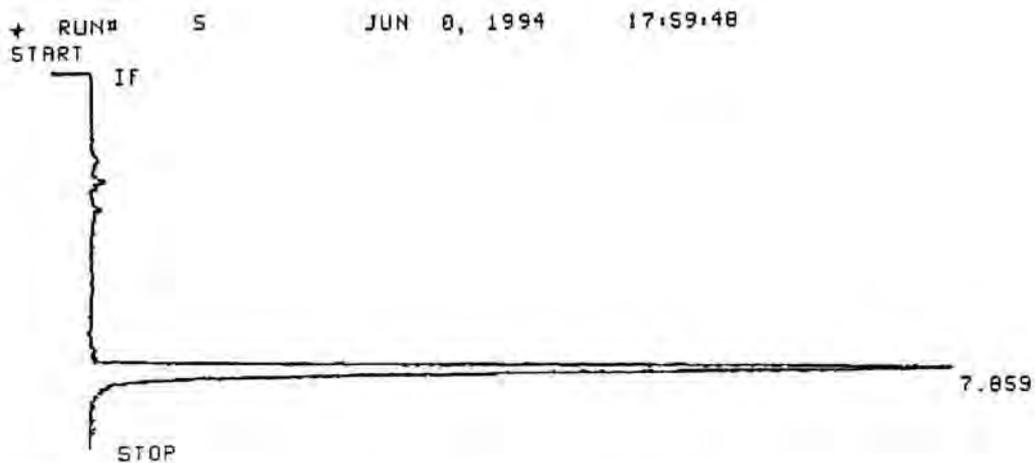


RUN# 4 JUN 0, 1994 17:25:33
 SAMPLE# 4
 AREA%

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
7.845	5827043	PB	.246	100.00000

 TOTAL AREA= 5827043
 MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 18: cromatograma que confirma la repetibilidad de la preparación de la solución de omeprazol de referencia.



RUN# 5 JUN 0, 1994 17:59:48

SAMPLE# 5

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	7.859	5828354	PB	.244	100.00000

TOTAL AREA=5828354
 MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 19: cromatograma que confirma la repetibilidad de la preparación de la solución de omeprazol de referencia.

2.7.3. ENSAYO DE CONTENIDO MEDIO

Con este ensayo se pretende determinar la riqueza media en omeprazol de las cápsulas de gelatina duras.

2.7.3.1.- Reactivos

- ◆ Acetonitrilo, calidad gradiente HPLC Scharlau AC-329
- ◆ Dihidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 121677
- ◆ Monohidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 131678
- ◆ Agua, procedente de osmosis de 18 megaohmios obtenida por el sistema purificador de agua MilliQ

2.7.3.2.- Soluciones necesarias

- ◆ Solución A: Preparar por pesada una solución de fosfato monosódico a la concentración de 0,02 M .
- ◆ Solución B: Preparar por pesada una solución de fosfato disódico a la concentración 0,02 M .
- ◆ Solución reguladora pH 7,6: Mezclar 800 ml de la solución A con 200 ml de solución B y comprobar el pH.
- ◆ Solución disolvente: Mezclar 66 volúmenes de la solución reguladora de fosfato 7,6 con 34 volúmenes de acetonitrilo.
- ◆ Solución eluyente: Filtrar la solución reguladora de pH 7,6 por un filtro 0,45 μm , tomar 66 volúmenes y mezclarlos con 34 volúmenes de acetonitrilo calidad gradiente HPLC.

- ◆ Solución de referencia: Preparar una solución a la concentración de 0,02 mg/ml de omeprazol con la mezcla disolvente a partir de un omeprazol de referencia y riqueza conocida.
- ◆ Solución problema: Se cogen al azar muestras de cada una de las diferentes condiciones y se forman diez grupos de tres cápsulas cada uno, comprobándose que su peso no difiera en $\pm 2\%$ del peso teórico. Se vacían los contenidos de cada grupo por separado sobre un mortero bien seco. Reducir a polvo el minigránulo mediante rotación con la mano de mortero y de este polvo pesar aproximadamente 234 mg (**P**) exactamente pesados en zapatilla con una balanza de precisión. Pasarlos a un matraz aforado de 100 ml con ayuda de 40-50 ml de la solución disolvente. Lavar la zapatilla donde se ha pesado con la mezcla disolvente. Someter esta suspensión al baño de ultrasonidos al abrigo de la luz durante aproximadamente 10 minutos, dejar reposar 10 minutos y enrasar hasta la marca de los 100 ml, con más solución disolvente. Tapar y agitar para homogeneizar la suspensión. Tomar 5 ml de esta suspensión, llevarlos a un matraz de 50 ml y enrasar hasta la marca con la solución disolvente.

La concentración de las soluciones problema es :

$$P \text{ (mg)} \times \frac{20}{234} \times \frac{1}{100} \times \frac{5}{50} = 8.55 \times 10^{-5} \times P \text{ mg/ml}$$

2.7.3.3.- Utillaje

- ◆ Cromatógrafo: Hewlett Packard modelo 1050, descrito anteriormente
- ◆ Baño de ultrasonidos Selecta

- ◆ Balanza de precisión Sartorius
- ◆ pHmetro Crison micropH2001

2.7.3.4.- Procedimiento

Las condiciones cromatográficas del ensayo son las descritas anteriormente.

A partir de la solución de referencia y las soluciones problema, anteriormente descritas, preparar los viales para HPLC filtrando antes las soluciones por filtros de 0,45 micrómetros. Colocar los viales en el inyector y programar éste para que repita 3 inyecciones del problema intercalando inyecciones de referencia. Una vez estabilizado el sistema cromatográfico en las condiciones establecidas, iniciar el programa de inyecciones.

A partir de los cromatogramas obtenidos se identifica el pico debido al omeprazol en la solución problema, comparándolo con el pico de la solución de referencia y se procede a valorar su contenido por estandarización externa. La siguiente fórmula expresa el % de omeprazol en la muestra::

$$\frac{A}{B} \times \frac{C}{D} \times 100 \equiv \% \text{ Omeprazol en la muestra}$$

- A: respuesta del cromatógrafo al pico de omeprazol en el problema.
- B: respuesta del cromatógrafo al pico de omeprazol en la referencia.
- C: contenido de omeprazol en la solución de referencia.
- D: contenido teórico de omeprazol en el problema.

2.7.3.5.- Requisitos

Se considera que el contenido medio se encuentra en un límite aceptable cuando el valor medio obtenido se sitúa entre valores del 90% al 110% del valor declarado sin que exista una dispersión superior al 5% (C.V.<5 %).

2.7.4.- ENSAYO DE GASTRORRESISTENCIA

Al tratarse de minigránulos gastroresistentes, es obligado efectuar el ensayo galénico de comprobación de la resistencia del minigránulo a disolverse en medio ácido. Para ello, se aplica lo indicado en USP 23 con respecto al ensayo de disolución “ in vitro” en medio ácido para formas farmacéuticas gastroresistentes. Para tal fin, se ha puesto a punto la metodología analítica por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) para la determinación cuantitativa de omeprazol a partir del medio ácido de disolución. Lógicamente, dicha metodología se basa en la ya desarrollada para el análisis de producto acabado, con las consecuentes modificaciones para adecuarla al nuevo uso.

2.7.4.1.- Reactivos

- ◆ Acetonitrilo, calidad gradiente HPLC Scharlau AC-329
- ◆ Dihidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 121677
- ◆ Monohidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 131687
- ◆ Agua, procedente de osmosis de 18 megaohmios obtenida por el sistema purificador de agua MilliQ
- ◆ Cloruro sódico, calidad análisis Panreac 121659
- ◆ Ácido 35%, calidad análisis Panreac 131019
- ◆ Agua destilada
- ◆ Etanol 96°, para análisis Panreac 361085
- ◆ Bórax (disodio tetraborato · 10 H₂O) Panreac 131644

2.7.4.2.- Soluciones necesarias

- ◆ Solución A: Preparar por pesada una solución de fosfato disódico a la concentración de 0,02 M .
- ◆ Solución B: Preparar por pesada una solución de fosfato monosódico a la concentración 0,02 M .
- ◆ Solución reguladora pH 7,6: Mezclar 800 ml de la solución A con 200 ml de solución B y comprobar el pH.
- ◆ Solución de bórax 0,01 M: Pesar 3,81 g de bórax y disolverlos en 1000 ml de agua destilada.
- ◆ Jugo gástrico artificial: 2 g de cloruro sódico se disuelven en agua destilada en un matraz aforado de 1000 ml, se añaden 7 ml de ácido clorhídrico y se lleva hasta el enrase con agua destilada.
- ◆ Solución de referencia: Pesar exactamente alrededor de 20 mg de omeprazol referencia de riqueza conocida en un matraz aforado de 100 ml, disolver con unos 20 ml de etanol 96° y llevar hasta 100 ml con solución de bórax 0,01 M . Tomar 5 ml, mezclar con 10 ml de etanol 96° y llevar hasta 50 ml con solución de bórax 0,01 M .

2.7.4.3.- Utillaje

- ◆ Aparato de disolución Pharma Test, tipo PTW SIII, (USP 23, aparato 2)
 - Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C
 - Velocidad de las palas: 100 r.p.m.
 - Medio de disolución: 500 ml de jugo gástrico artificial

- ◆ Cromatógrafo: Hewlett Packard modelo 1050, descrito anteriormente
- ◆ pHmetro Crison micropH2001
- ◆ Balanza de precisión Sartorius
- ◆ Baño de ultrasonidos Selecta

2.7.4.4.- Procedimiento

Una vez el medio de disolución (jugo gástrico artificial) se encuentre en las condiciones previstas, tomar 6 cápsulas e introducir cada una de ellas en cada uno de los recipientes, iniciando la agitación.

Después de 2 horas, eliminar el medio líquido filtrando a través de un filtro de 0,45 micrómetros y lavar los minigránulos con un poco de agua. Pasarlos cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml, añadir 60 ml de solución de bórax 0,01 M, someter la disolución a un baño de ultrasonidos hasta disolución de los minigránulos, añadir 20 ml de etanol 96° y llevar hasta el enrase con solución de bórax 0,01 M . Mezclar y filtrar por papel. Pasar 5 ml del líquido filtrado a un matraz aforado de 50 ml y añadir 10 ml de etanol 96°, enrasando hasta la marca con solución de bórax 0,01 M .

Preparar los viales de HPLC a partir de la solución anterior y la solución de referencia, filtrando las soluciones a través de un filtro de 0,22 micrómetros. Colocar los viales en el inyector, programar éste para que inyecte la solución estándar por triplicado y seguidamente inyecte cada una de las soluciones problema. Las condiciones cromatográficas son las mismas que en el ensayo anterior. Una vez estabilizado el sistema se inicia el programa de inyecciones.

Con los cromatogramas obtenidos se identifica el pico debido al omeprazol en la solución problema, comparándolo con el pico de la solución de referencia y se procede a valorar su contenido por estandarización

externa. El contenido de omeprazol inalterado en los minigránulos viene dado por la siguiente fórmula:

$$A_{PR} \times \frac{G_{ST}}{A_{ST} \times 20} \equiv \% \text{ Omeprazol inalterado}$$

A_{PR} : Área correspondiente al omeprazol en las soluciones problema

A_{ST} : Área media obtenida en la solución referencia

G_{ST} : Pesada de omeprazol referencia en mg

2.7.4.5.- Requisitos

Ningún valor debe ser inferior al 90 % de omeprazol inalterado en los minigránulos (USP 23),

2.7.5.- ENSAYO DE DISOLUCIÓN

A través del ensayo de disolución se puede valorar la disponibilidad de un producto “in vitro”. Sin embargo en la situación real el proceso es mucho mas complejo, existen numerosas variables que pueden influir en la eficacia de un producto. A pesar de ello, el ensayo de disolución esta considerado como una de las herramientas principales en el control de calidad de una forma farmacéutica sólida de administración oral.

2.7.5.1.- Reactivos

- ◆ Acetonitrilo, calidad gradiente HPLC Scharlau AC-329
- ◆ Dihidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 121677
- ◆ Monohidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 131678
- ◆ Agua, procedente de ósmosis de 18 megaohmios obtenido por el sistema purificador de agua MilliQ
- ◆ Cloruro sódico, para análisis Panreac 121659
- ◆ Ácido clorhídrico 35%, para análisis Panreac 131019
- ◆ Etanol 96°, para análisis Panreac 361085
- ◆ Agua destilada

2.7.5.2.- Soluciones necesarias

- ◆ Solución de hidróxido sódico 0,25M: Pesar aproximadamente 2,5 g de hidróxido sódico en lentejas y disolverlos en 250 ml de agua destilada.

- ◆ Solución A: Preparar por pesada una solución de fosfato monosódico a la concentración de 0,02 M .
- ◆ Solución B: Preparar por pesada una solución de fosfato disódico a la concentración 0,02 M .
- ◆ Solución reguladora pH 7,6: Mezclar 800 ml de la solución A con 200 ml de solución B y comprobar el pH.
- ◆ Solución eluyente: Filtrar la solución reguladora de pH 7,6 por un filtro 0,45 micrómetros y tomar 66 volúmenes y mezclarlos con 34 volúmenes de acetonitrilo grado HPLC.
- ◆ Jugo gástrico artificial: 2 g de cloruro sódico se disuelven en agua destilada en un matraz aforado de 1000 ml, se añaden 7 ml de ácido clorhídrico y se lleva hasta el enrase con agua destilada.
- ◆ Solución fosfato disódico 0,235 M: 41,83 g de fosfato disódico anhidro se llevan hasta 1000 ml con agua destilada
- ◆ Solución reguladora pH 6,8: Mezclar 100 ml de fluido gástrico con 80 ml de fosfato disódico anhidro 0,235 M. El pH debe ser $6,8 \pm 0,05$.
- ◆ Solución de referencia: Pesar exactamente alrededor de 20 mg de omeprazol de referencia de riqueza conocida. Pasar cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml, disolver con aproximadamente 20 ml de etanol 96° y llevar hasta 100 ml con solución reguladora pH 6,8. Tomar 5 ml y llevarlos hasta 50 ml con solución reguladora pH 6,8. Tomar 5 ml de esta solución, añadir 1 ml de hidróxido sódico 0,25 M y agitar.

2.7.5.3.- Utillaje

- ◆ Aparato de disolución Pharma Test, tipo PTW SIII, (USP 23, aparato 2)

- Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C

- Velocidad de las palas: 100 r.p.m.

- Medio de disolución: 500 ml de jugo gástrico artificial + 400 ml de solución de monohidrógeno fosfato sódico 0,235 M .

- ◆ Cromatógrafo: Hewlett Packard modelo 1050, descrito anteriormente.
- ◆ Balanza de precisión Sartorius
- ◆ pHmetro Crison micropH2001

2.7.5.4.- Procedimiento

Dado que no existe monografía en farmacopea alguna dedicada a la forma farmacéutica de omeprazol a estudiar, se aplica el método siguiente: Situar 500 ml de jugo gástrico artificial en cada uno de los recipientes del aparato de disolución y termostatar a 37 °C \pm $0,5$ °C . Seguidamente tomar 6 cápsulas e introducir cada una de ellas en cada uno de los recipientes, iniciando la agitación. Después de 2 horas añadir a cada recipiente 400 ml de solución de monohidrógenofosfato sódico 0,235 M (termostatada a 37 °C). El pH obtenido debe ser de $6,8 \pm 0,05$. A los 30 minutos, tomar 5 ml de solución de cada uno de los recipientes, añadirles 1 ml de hidróxido sódico 0,25 M y agitar (**Solución problema**).

Preparar los viales de HPLC a partir de la solución problema y la solución de referencia, filtrando las soluciones a través de un filtro de 0.45 micrómetros. Colocar los viales en el inyector, programar éste para que

inyecte la solución referencia por triplicado y seguidamente inyecte cada una de las soluciones problema.

Las condiciones cromatográficas son las mismas que en el ensayo anterior. Una vez estabilizado el sistema se inicia el programa de inyecciones.

Con los cromatogramas obtenidos se identifica el pico debido al omeprazol en la solución problema, comparándola con el pico de la solución de omeprazol de referencia y se procede a valorar su contenido por estandarización externa.

El porcentaje de omeprazol que se ha disuelto en el medio viene dado por la siguiente expresión:

$$A_{PR} \times \frac{G_{ST} \times 9}{A_{ST} \times 200} \equiv \% \text{ Omeprazol disuelto}$$

A_{PR} : Área correspondiente al omeprazol en las soluciones problema

A_{ST} : Área media obtenida en las inyecciones de la solución referencia

G_{ST} : Pesada de omeprazol referencia en mg

2.7.5.4.- Requisitos

Ningún valor debe ser inferior al 80 % después de 30 minutos en medio pH 6,8 (USP 23).

2.7.6.- DETECCIÓN DE SUSTANCIAS RELACIONADAS

En todo estudio de estabilidad de un medicamento, es obligado efectuar la detección y seguimiento de todo posible producto de degradación y sustancias relacionadas del principio activo. El omeprazol es una sustancia con gran número de sustancias relacionadas conocidas, por lo que es necesario poner a punto una técnica analítica capaz de identificarlas e, incluso, cuantificarlas. Se opta por desarrollar una metodología por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE), conjuntamente a la determinación cualitativa por cromatografía en capa fina.

2.7.6.1.- Identificación por HPLC

2.7.6.1.1.- Reactivos

- ◇ Acetonitrilo, calidad gradiente HPLC Scharlau AC-329
- ◇ Dihidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 121677
- ◇ Monohidrogenofosfato sódico, calidad análisis Panreac 131678
- ◇ Agua, procedente de ósmosis de 18 megaohmios obtenido por el sistema purificador de agua MilliQ

2.7.6.1.2.- Soluciones necesarias

- ◇ Solución A: Preparar por pesada una solución de monohidrogenofosfato sódico a la concentración de 0,02 M .
- ◇ Solución B: Preparar por pesada una solución de dihidrogenofosfato sódico a la concentración 0,02 M .

- ◇ Solución reguladora pH 7,6: Mezclar 800 ml de la solución A con 200 ml de solución B. Comprobar el pH.
- ◇ Solución disolvente: Mezclar 66 volúmenes de la solución reguladora de fosfato 7,6 con 34 volúmenes de acetonitrilo calidad gradiente HPLC.
- ◇ Solución eluyente: Filtrar la solución reguladora de pH 7,6 por un filtro de 0,45 micrómetros. Tomar 66 volúmenes y mezclarlos con 34 volúmenes de acetonitrilo grado HPLC.
- ◇ Solución de omeprazol de referencia: Preparar por pesada una solución de omeprazol de referencia a una concentración de 100 µg/ml con la solución disolvente.
- ◇ Soluciones de las sustancias relacionadas: Preparar por pesada de cada una de las sustancia relacionadas A, B, C, D, E, F una solución de 5 µg/ml con la solución disolvente.

2.6.6.1.3.- Utillaje

- ◇ Cromatógrafo: Hewlett Packard modelo 1050, descrito anteriormente.
- ◇ Balanza de precisión Sartorius
- ◇ pHmetro Crison micropH2001

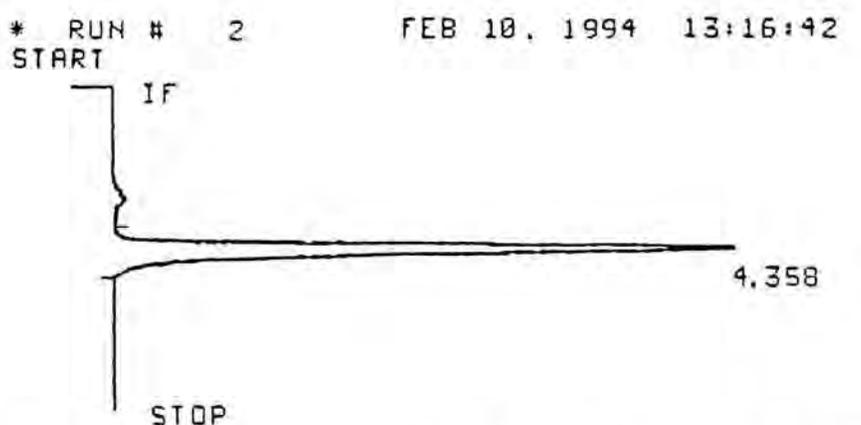
2.7.6.1.4.- Procedimiento

La presencia de picos secundarios en los cromatogramas obtenidos a lo largo del estudio de estabilidad propuesto obligaría a comparar e intentar

identificarlos por comparación con los cromatogramas de los productos de degradación y sustancias relacionadas descritas.

Las condiciones cromatográficas se mantienen igual que en el ensayo de contenido medio. Sólo se varían las condiciones de representación mediante los parámetros del integrador HP 3695A. A partir de la solución de referencia y las diferentes soluciones de sustancias relacionadas preparar los viales de HPLC por filtración por 0,45 µm. Una vez estabilizado el sistema cromatográfico se inicia el análisis.

Con los cromatogramas obtenidos se observa la posible existencia de picos secundarios. En el caso de existir algún pico secundario se intentará identificarlo. Los cromatogramas de cada una de las sustancias relacionadas y del omeprazol se muestran a continuación.



RUN# 2 FEB 10, 1994 13:16:42
SAMPLE# 2

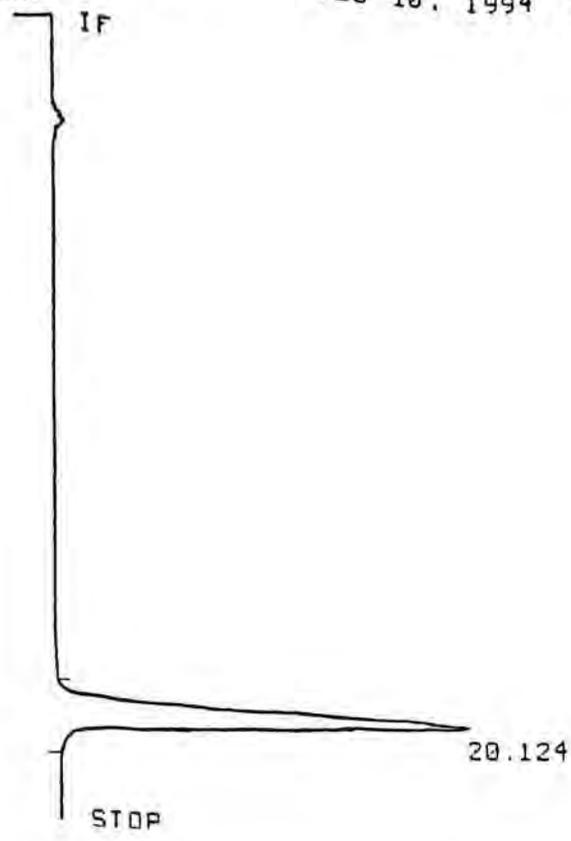
AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	4.358	3455311	PB	.245	100.00000

TOTAL AREA= 3455311
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 20: cromatograma correspondiente a una solución del producto designado como sustancia relacionada A.

* RUN # 3
START IF

FEB 10, 1994 13:45:12



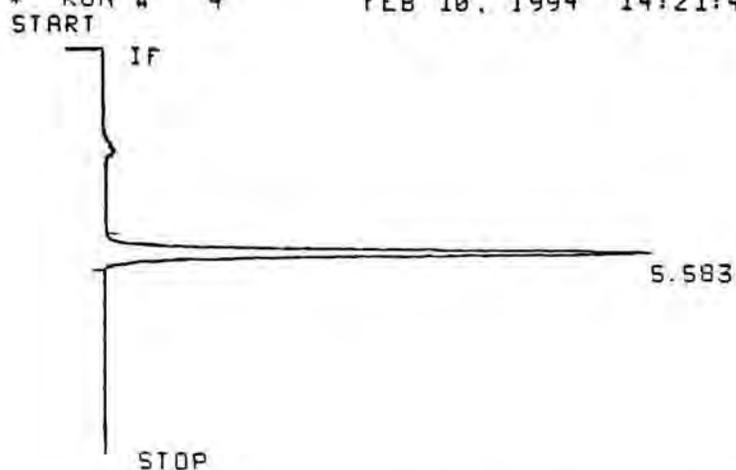
RUN# 3 FEB 10, 1994 13:45:12
SAMPLE# 3

AREA#	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
1	20.124	5435113	PB	.453	100.00000

TOTAL AREA=5435113
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 21: cromatograma correspondiente a una solución del producto designado como sustancia relacionada B.

* RUN # 4 FEB 10, 1994 14:21:44

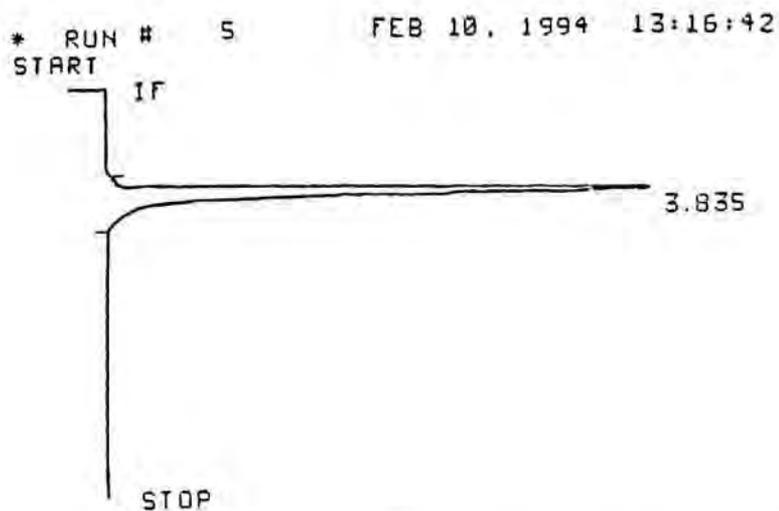


RUN# 4 FEB 10, 1994 14:21:44
SAMPLE# 4

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	5.583	3394581	PB	.238	100.00000

TOTAL AREA=3394581
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 22: cromatograma correspondiente a una solución del producto designado como sustancia relacionada C.



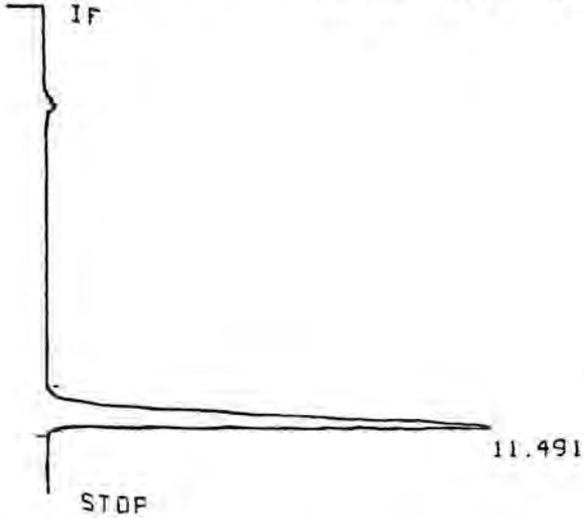
RUN# 5 FEB 10. 1994 13:16:42
SAMPLE# 5

AREAX	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREAX
	3.835	3354315	PB	.240	100.00000

TOTAL AREA=3354315
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 23: cromatograma correspondiente a una solución del producto designado como sustancia relacionada D.

* RUN # 6 FEB 10. 1994 15:49:11

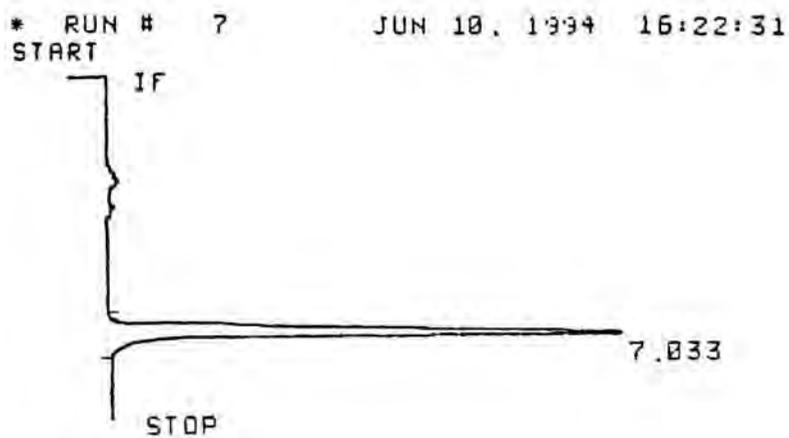


RUN# 2 FEB 10. 1994 15:49:11
SAMPLE# 6

AREA%	RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREA%
	11.491	3654313	PB	.243	100.00000

TOTAL AREA=3654313
MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 24: cromatograma correspondiente a una solución del producto designado como sustancia relacionada E.



```

RUN# 7      JUN 10. 1994  16:22:31
SAMPLE# 7

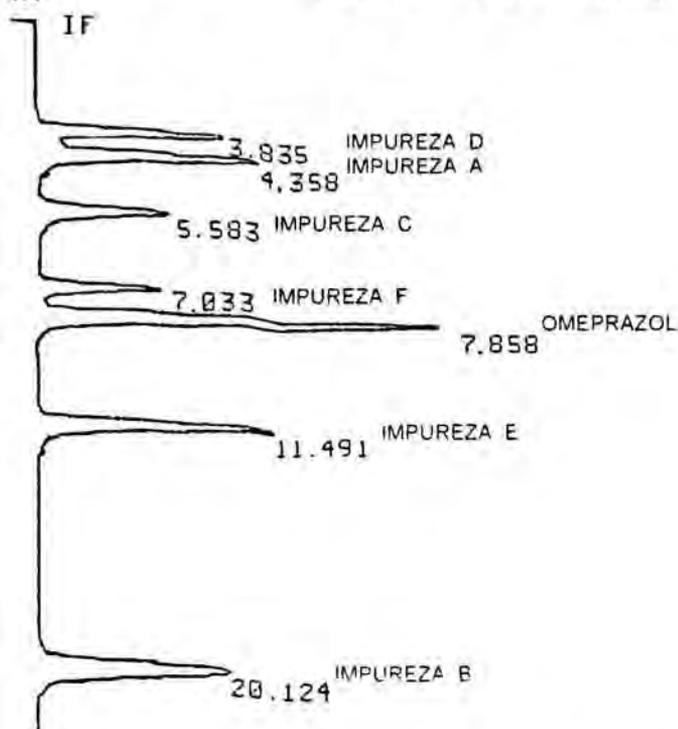
AREA%
RT      AREA TYPE  WIDTH  AREA%
7.005   3295804  PB    .238  100.00000

TOTAL AREA=3295804
MUL FACTOR=1.00000E+00

```

Cromatograma 25: cromatograma correspondiente a una solución del producto designado como sustancia relacionada F.

* RUN # 12 JUN 10 1994 18:20:11
 START



RUN# 12 JUN 10. 1994 18:20:11
 SAMPLE# 12

RT	AREA	TYPE	WIDTH	AREAX
3.835	985432	VV	.208	13.39399
4.358	1062354	VV	.205	14.43952
5.583	754340	PB	.241	10.25299
7.033	715210	PB	.238	9.27113
7.858	132897	PB	.238	15.39834
11.491	1231288	PB	.252	16.73567
20.124	1475244	PB	.351	20.05152

TOTAL AREA= 7357265
 MUL FACTOR=1.0000E+00

Cromatograma 26: cromatograma correspondiente a una mezcla de todas las soluciones de las sustancias relacionadas A, B, C, D, E, F y la solución del omeprazol de referencia.

2.7.6.2.- Detección por cromatografía en capa fina

Con el fin de completar el estudio de las sustancias relacionadas se ha desarrollado una técnica por cromatografía en capa fina. Esta técnica, a la vez que sencilla, presenta una gran rapidez en mostrar los productos de degradación y en informar de la evolución en la aparición de los mismos.

2.7.6.2.1.- Reactivos

- ◇ Diclorometano, calidad análisis Panreac 131254
- ◇ Amoníaco 20%, calidad análisis Panreac 121128
- ◇ Metanol, calidad análisis Panreac 131091
- ◇ 2-propanol, calidad análisis Panreac 131090

2.7.6.2.2.- Soluciones necesarias

- ◇ Medio ascendente: Agitar 100 ml de diclorometano con 30 ml de amoníaco en un embudo de decantación. Después de la separación de la fase, se mezclan 40 ml de la fase del diclorometano saturado en amoníaco, con 40 ml de diclorometano y 20 ml de 2-propanol. Se debe evitar la excesiva pérdida de vapores de amoníaco.
- ◇ Solución de metanol-diclorometano: Realizar una mezcla 1:1 (v/v) de metanol y diclorometano
- ◇ Solución de referencia: Se toman aproximadamente 25 mg de omeprazol de referencia y se mezclan con 2 ml de la solución de metanol-diclorometano.

- ◇ Solución problema: Se toman aproximadamente 100 mg de la muestra a analizar y se mezclan con 2 ml de la solución de metanol-diclorometano

2.7.6.2.3.- Utillaje

- ◇ Placa de silicagel tipo 60 F254 (Merck 5715)
- ◇ Cámara cromatográfica Desaca Heidelberg
- ◇ Lámpara de luz ultravioleta de 254 nm

2.7.6.2.4.- Procedimiento

Antes de iniciar la cromatografía en capa fina la placa debe permanecer, como mínimo, durante 2 horas en una estufa a 105 °C para conseguir la activación de la misma. La cámara cromatográfica debe permanecer durante al menos 60 minutos con el medio ascendente y con las paredes forradas de papel filtro para conseguir la saturación de medio ascendente en el interior de la cámara cromatográfica. Sobre la placa de silicagel, ya activada, se siembran con una micropipeta (20 microlitros) las soluciones problema y referencia como se indica en la figura 25.

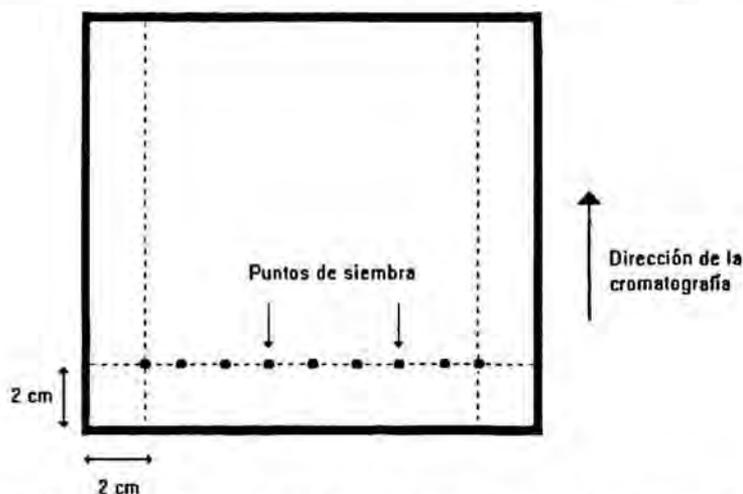


Figura 25: Siembra y desarrollo de la placa en capa fina en una sola dimensión.

Se introduce la placa dentro de la cámara cromatográfica y una vez que el frente del eluyente llegue aproximadamente a 2/3 de la longitud total de la placa, se puede dar por finalizada la cromatografía. Secar al aire la placa y después observarla bajo luz UV de 254 nm para poder ver y comparar las manchas existentes entre la solución de referencia y la solución problema.

En el caso que se observe alguna solución problema que presente una cromatografía complicada, con varias manchas, se procede a realizar una cromatografía en capa fina a doble dimensión. La placa y la cámara se prepara de igual manera, la diferencia está a la hora de sembrar y en el desarrollo. La siembra y desarrollo se realiza según se muestra en la figura 26.

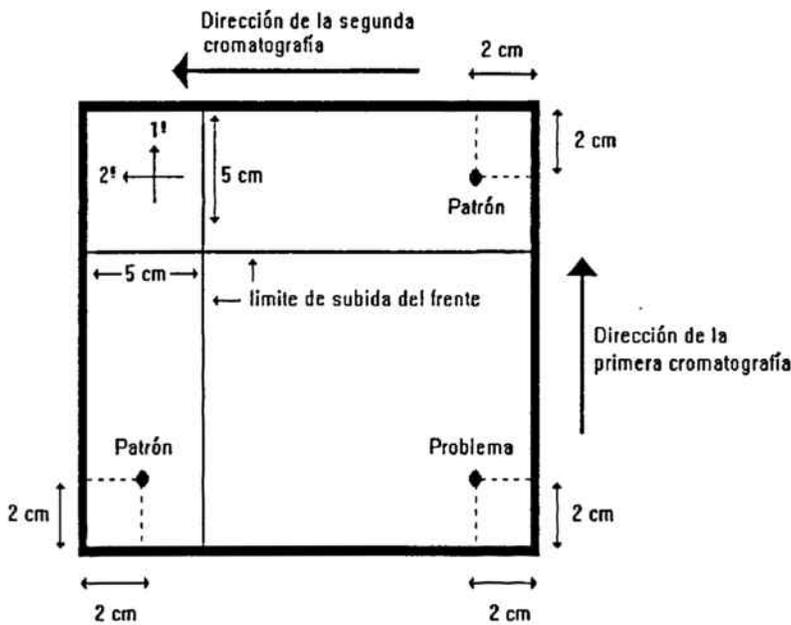


Figura 26: Siembra y desarrollo de una placa a dos dimensiones.

Se introduce la placa dentro de la cámara cromatográfica. Una vez que el frente del eluyente llegue al límite de subida, se retira la placa y se vuelve a introducir girándola 90°; cuando llegue al límite de subida se retira la placa. La placa se deja secar al aire. Después se observa bajo luz ultravioleta de 254 nm para comparar las manchas entre la solución de referencia y la solución problema.

En primer lugar se ha realizado una placa para demostrar que la técnica empleada permite observar el omeprazol referencia y el omeprazol que contienen los minigránulos sin que aparezcan otras manchas, ya en el inicio del estudio de estabilidad. Para ello se ha realizado una placa sembrada con una solución referencia de omeprazol, una solución de una muestra recién preparada y una solución placebo, sin omeprazol. Dicha placa se muestra en la figura 27:

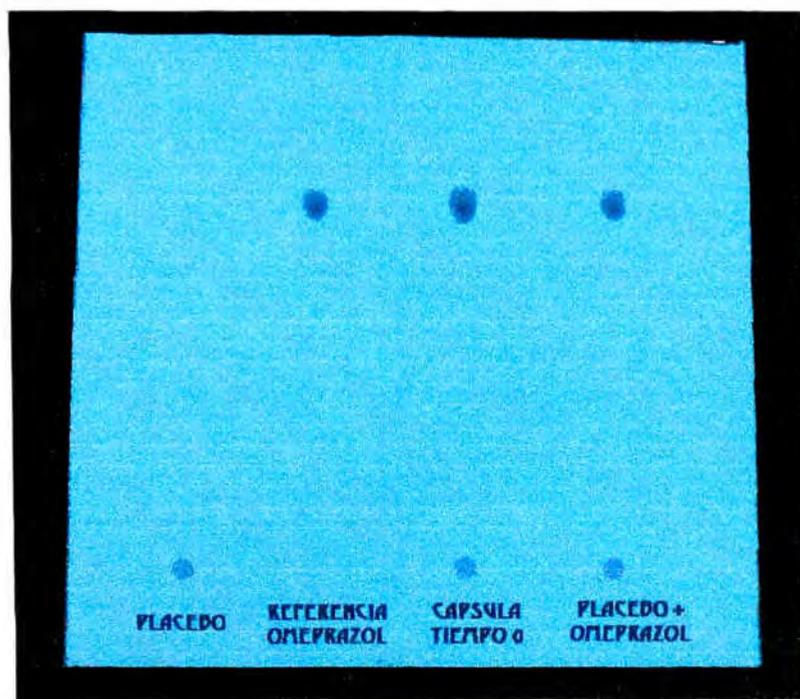


Figura 27: placa cromatográfica que corresponde a la solución placebo, solución omeprazol referencia, solución de una muestra a tiempo 0 y una mezcla de placebo y omeprazol referencia (“scanner” ScanMate/Color PRO Genius®).

2.8.-RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIONES

2.8.-RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIONES

Una vez establecido el objetivo de la memoria, se ha seguido el diseño experimental establecido y con ayuda de las pautas metodológicas descritas anteriormente se obtuvieron los resultados experimentales, los cuales han sido expuestos en forma de tablas. En la parte superior de las páginas se indican a qué tipo de muestra pertenece la tabla.

Cada tabla está dividida en seis columnas, que son:

- **Columna 1:** Corresponde a la variable tiempo, donde se indica la pauta de toma de muestra: 0, 2, 4, 7, 15, 30, 60, 180 días. Existen por consiguiente ocho tomas de muestra, que definirán las ocho filas en las cuales se divide la tabla.
- **Columna 2:** En esta columna se indica el resultado de la evaluación de los caracteres organolépticos. En el caso que el aspecto organoléptico coincida con los caracteres a tiempo inicial se ha considerado como correcto. En el momento que se encuentre algún tipo de cambio se indica en la tabla.
- **Columna 3:** Corresponde a la columna de contenido donde se muestra el resultado del ensayo de uniformidad de contenido. El resultado se expresa como contenido de omeprazol respecto al contenido declarado (en forma de porcentaje %) y corresponde al valor medio de las seis cápsulas analizadas.
- **Columna 4:** Se indica el resultado del ensayo de disolución. El valor expresado corresponde al omeprazol que se ha disuelto en el medio de disolución en el tiempo especificado por la USP 23. El valor corresponde al valor medio de los seis vasos.
- **Columna 5:** En esta columna se muestra el resultado del ensayo de resistencia en medio ácido. El valor indicado corresponde al porcentaje de omeprazol que queda intacto en

los minigránulos después del ensayo. Se expresa como porcentaje respecto a la cantidad de omeprazol declarada.

- **Columna 6:** Corresponde al resultado del ensayo de productos de degradación, donde se indica si se han detectado productos de degradación y por qué método se han detectado (HPLC o cromatografía en capa fina).

En las tablas puede existir una zona de los resultados que este sombreada, que indica la existencia de algún cambio que ha provocado que el resultado se considere que está fuera de las exigencias de la farmacopea, del laboratorio o del fabricante de la materia prima.

El estudio por cromatografía líquida de alta resolución de los productos de degradación se completa con la realización de la técnica de cromatografía en capa fina descrita en el apartado de métodos con el fin de observar los distintos productos que puedan aparecer. Esta técnica a la vez que sencilla presenta una gran rapidez en mostrar los productos de degradación y en informar de la evolución de ellos. Si bien la identificación y valoración de estos compuestos no es el objetivo de la memoria experimental, sí ha parecido que es interesante al menos tener una idea de cuáles son y demostrar que la gradual desaparición del omeprazol va unida a la aparición de placas de cromatografía más o menos complicadas en cuanto a número de manchas obtenidas. A continuación de las tablas de los resultados se muestran las placas más representativas de la evolución de las manchas. Las placas cromatográficas han sido incluidas en el documento mediante la técnica de digitalización de imágenes a través de un "scanner" (ScanMate/Color PRO Genius®).

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
REENVASADAS SOMETIDAS A 90% DE HUMEDAD RELATIVA**

TIEMPO	ASPECTO	CONTENIDO	%EST DE DISOLUCIÓN	RESISTENCIA A LOS ÁCIDOS (%INTACTO)	PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN
0 días	correcto	106 %	101 %	104 %	no detectados
2 días	coloración	97 %	95 %	97 %	detectados por capa fina
4 días	coloración	88 %	86 %	89 %	detectados por capa fina
7 días	coloración	83 %	81 %	82 %	detectados por capa fina
15 días	coloración	70 %	66 %	67 %	detectados por capa fina
30 días	coloración	52 %	50 %	50 %	detectados por capa fina
60 días	coloración	40 %	35 %	37 %	detectados por capa fina
90 días	coloración	31 %	26 %	28 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	18 %	12 %	15 %	detectados por capa fina

Tabla 15: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a 90 % de humedad relativa.

La tabla 15 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a 90 % de humedad relativa.

A los 2 días de exposición, los minigránulos presenta una coloración marrón débil, y también se observa un humedecimiento de las cápsulas de gelatina duras que provoca la fusión de las dos partes de la cápsula, dificultando la separación de ambas. En las siguientes evaluaciones se observa un aumento en la intensidad de la coloración. A los 15 días los minigránulos presentan un color negro y se encuentran pegados unos a otros. A partir de aquí no se encuentra una variación en el aspecto del minigránulo, pero sí se observa un empeoramiento en el estado de las cápsulas de gelatina duras.

El contenido de omeprazol de las muestras va disminuyendo desde el segundo día, de manera que a los cuatro días ya se encuentra fuera de los límites establecidos, llegando a tener una riqueza de tan sólo el 18% a los seis meses.

La cantidad de omeprazol liberado en el ensayo de disolución va disminuyendo con el tiempo, de acuerdo con la cantidad de omeprazol presente en los minigránulos. A partir de los cuatro días el medio de disolución presenta una coloración marrón que va intensificándose con el tiempo hasta llegar a un color marrón oscuro. A los quince días, la cantidad de omeprazol disuelto se encuentra fuera de los límites fijados por la farmacopea. Debe considerarse que el no cumplimiento del ensayo de disolución no se debe a una dificultad en la disgregación del minigránulo y consecuente liberación del principio activo, sino que se encuentra en la disminución en riqueza de omeprazol. Por tanto, la causa de esta disminución en el ensayo de disolución parece ser debida a la disminución del contenido más que al deterioro de la cubierta gastrorresistente.

El contenido de omeprazol intacto calculado en el ensayo de gastrorresistencia muestra una disminución paralela a la disminución del contenido medio. A los siete días, la cantidad de omeprazol calculado se encuentra fuera de los límites fijados por la USP 23. Al final del ensayo tan solo se encuentra un 15% del omeprazol en los minigránulos.

A lo largo de los ensayos para la detección de las sustancias relacionadas por cromatografía líquida de alta eficacia no se observa ningún pico secundario atribuible ni a ninguna sustancia relacionada estudiada ni

producto de degradación mientras que a los dos días de inicio del estudio por cromatografía en capa fina se observan manchas secundarias, las cuáles se van intensificando durante el resto del estudio, dando lugar a una cromatografía compleja con varias manchas secundarias. Seguidamente a las tablas de resultados, se muestran una serie de placas representativas de la evolución de las manchas secundarias en el caso de las muestras reenvasadas sometidas a 90 % (Figuras de la 28 a 32).

La aparición de los productos de degradación se muestra de acorde con la disminución en riqueza de omeprazol de la forma farmacéutica. en efecto, a medida que van pasando los días, disminuye la cantidad de omeprazol en los minigránulos y, paralelamente, aumenta las manchas correspondientes a los productos de degradación tanto en cantidad como en intensidad de color.

Puede concluirse, por tanto, que el material de acondicionamiento primario utilizado para el reenvasado de las cápsulas de gelatina duras conteniendo minigránulos de omeprazol no protege a las mismas de la humedad ambiental. En este caso, la estabilidad del medicamento tan sólo es de 2 días cuando se encuentra en un ambiente con una humedad relativa del 90 %. Ello implica que el producto reenvasado para su empleo en el hospital siguiendo un sistema de distribución en dosis unitarias y empleando el típico blister de PVC-papel-aluminio, no puede almacenarse bajo ningún concepto en un ambiente con una humedad relativa del 90% durante más de 2 días, ya que a partir de entonces el producto ya presenta un deterioro que desaconseja su uso clínico.

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
REENVASADAS SOMETIDAS A 66% DE HUMEDAD RELATIVA**

TIEMPO	ASPECTO	CONTENIDO	TEST DE DISOLUCIÓN	RESISTENCIA A LOS ACIDOS PELLETATO	PROYECTOS DE DEGRADACIÓN
0 días	correcto	106 %	101 %	104 %	no detectados
2 días	correcto	104 %	99 %	101 %	no detectados
4 días	correcto	100 %	92 %	98 %	no detectados
7 días	coloración	92 %	88 %	91 %	detectados por capa fina
15 días	coloración	81 %	77 %	82 %	detectados por capa fina
30 días	coloración	71 %	67 %	70 %	detectados por capa fina
60 días	coloración	62 %	59 %	63 %	detectados por capa fina
90 días	coloración	55 %	51 %	53 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	41 %	39 %	41 %	detectados por capa fina

Tabla 16: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a 66 % de humedad relativa.

La tabla 16 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a una humedad relativa del 66 %.

A los siete días de exposición se observa que los minigránulos muestran una coloración crema intensa. En las siguientes evaluaciones se observa un aumento de la intensidad de la coloración hasta llegar a un color marrón oscuro a los 90 días que parece mantenerse invariable durante el resto del estudio. Durante todo el estudio las cápsulas de gelatina duras mantienen sus características, sin observarse ninguna variación aparente ni humidificación de las mismas.

El contenido en omeprazol en los minigránulos va disminuyendo ligeramente desde el segundo día de inicio del estudio. A los 15 días el contenido se encuentra fuera de los límites establecidos, llegando hasta el 41 % al final del estudio.

La cantidad de omeprazol liberado en el ensayo de disolución va disminuyendo con el tiempo paralelamente a la disminución del contenido, aunque lo hace de una forma más acentuada. A los quince días de inicio del estudio, la cantidad de omeprazol que se disuelve llega a valores del 77 %, que están fuera de los límites establecidos por la USP 23. El medio de disolución sufre una coloración crema a los siete días de inicio del estudio. La coloración se intensifica a lo largo del estudio, llegando a una coloración marrón oscura.

Los valores del ensayo de gastrorresistencia sufren una disminución paralela a la sufrida por el contenido medio. A los quince días los valores se encuentran fuera de los límites establecidos por la USP 23, al final del estudio del 41 % .

A lo largo de los ensayos de detección de las sustancias relacionadas por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) no se observa ningún pico secundario atribuible ni a ninguna sustancia relacionada estudiada ni producto de degradación. A los siete días de inicio del estudio por cromatografía en capa fina se observan manchas secundarias, las cuales van intensificándose durante el resto del estudio, dando lugar a una cromatografía compleja con numerosas manchas secundarias. Seguidamente a las tablas de resultados, se muestran una serie de placas representativas de la evolución de las manchas secundarias en el caso de las muestras reenvasadas sometidas a 66 % (Figuras de la 28 a la 30).

La aparición de los productos de degradación se muestra de acorde con la disminución en riqueza de omeprazol de la forma farmacéutica. en efecto, a medida que van pasando los días, disminuye la cantidad de omeprazol en los minigránulos y, paralelamente, aumenta las manchas correspondientes a los productos de degradación tanto en cantidad como en intensidad de color.

Puede concluirse, de nuevo, que el material de acondicionamiento primario utilizado para el reenvasado de las cápsulas de gelatina duras conteniendo minigránulos de omeprazol no protege a las mismas de la humedad ambiental. En este caso, la estabilidad del medicamento es mejor a la que tiene cuando se sitúa reenvasado en un ambiente con una humedad relativa del 90 %. En efecto, cuando la humedad ambiental de del 66 %, las características tanto galénicas como químicas y físicas se mantiene durante más tiempo, pudiéndose establecer en dichas condiciones un tiempo de caducidad de 7 días. A los siete días ya empiezan a notarse un coloración crema intensa distinta a la inicial y ya se detectan productos de degradación mediante cromatografía en capa fina, si bien aún existe una riqueza superior al límite inferior permitido del 90 %. A pesar de ello, las alteraciones observadas ya son indicativas de una clara pérdida en la calidad inicial del producto, por lo que parece aconsejable no almacenar por más de 7 días las cápsulas de gelatina duras de omeprazol reenvasadas en blister PVC-papel-aluminio, siempre y cuando se tengan en un ambiente con humedad relativa del 66 %.

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
REENVASADAS SOMETIDAS A LAS CONDICIONES
AMBIENTALES**

TIEMPO	ASPECTO	ELE-TENIFIC	TEST DE DISOLUCIÓN	RESISTENCIA A LPS ACIDOS F% INTACTOS	PRODUCCIÓN DE EL OXIDACIÓN
0 días	correcto	106 %	101 %	104 %	no detectados
2 días	correcto	102 %	99 %	100 %	no detectados
4 días	correcto	99 %	93 %	95 %	no detectados
7 días	coloración	89 %	85 %	88 %	detectados por capa fina
15 días	coloración	77 %	73 %	77 %	detectados por capa fina
30 días	coloración	68 %	60 %	63 %	detectados por capa fina
60 días	coloración	58 %	53 %	56 %	detectados por capa fina
90 días	coloración	52 %	47 %	50 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	39 %	33 %	40 %	detectados por capa fina

Tabla 17: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a las condiciones ambientales normales.

La tabla 17 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a las condiciones ambientales normales, es decir, sin control de temperatura ni humedad. Se decidió efectuar dicha prueba debido a que es la situación real más parecida a como se encuentran las muestras reenvasadas en los cajetines de reposición del Servicio de Farmacia del Hospital.

A los siete días de exposición se observa que los minigránulos muestran una coloración crema intensa. En las siguientes evaluaciones se observa un aumento de la intensidad de la coloración hasta llegar a un color marrón oscuro a los 90 días que parece mantenerse invariable durante el resto del estudio. Durante todo el estudio las cápsulas de gelatina duras mantienen sus características, sin observarse ninguna variación aparente.

El contenido medio en omeprazol en los minigránulos va disminuyendo ligeramente desde el segundo día de inicio del estudio. A los 15 días el contenido se encuentra fuera de los límites establecidos, llegando hasta el 39 % al final del estudio.

La cantidad de omeprazol liberado al efectuar el ensayo de disolución va disminuyendo con el tiempo paralelamente a la disminución del contenido, aunque lo hace de una forma más acentuada. A los quince días de inicio del estudio, la cantidad de omeprazol que se disuelva llega a valores del 73 %, que está fuera de los límites establecidos. El medio de disolución sufre una coloración crema a los siete días de inicio del estudio. La coloración se intensifica a lo largo del estudio, llegando a una coloración marrón oscura.

El ensayo de gastrorresistencia sufre una disminución desde el inicio del ensayo, encontrándose fuera de los límites al cabo de los quince días, llegando al 33 % al final del ensayo.

A lo largo de los ensayos de detección de productos de degradación por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) no se observa ningún pico secundario atribuible ni a ninguna sustancia relacionada estudiado ni producto de degradación. A los siete días de inicio del estudio por cromatografía en capa fina se observan manchas secundarias, las cuales van intensificándose durante el resto del estudio, dando lugar a una cromatografía compleja con numerosas manchas secundarias. Seguidamente a las tablas de resultados, se muestran una serie de placas representativas de

la evolución de las manchas secundarias en el caso de las muestras reenvasadas sometidas a condiciones ambientales normales (Figuras de la 28 a la 30).

Se vuelve a confirmar la escasa estabilidad del producto reenvasado, también cuando se encuentra almacenado en condiciones ambientales no controladas, tal y como lo estaría en un Servicio de Farmacia hospitalaria. en dichas condiciones, vuelven a repetirse los resultados obtenidos en el estudio en condiciones de humedad relativa del 66 % y en condiciones de radiación UV continua.

También en este caso, la aparición de los productos de degradación se muestra de acorde con la disminución en riqueza de omeprazol de la forma farmacéutica. en efecto, a medida que van pasando los días, disminuye la cantidad de omeprazol en los minigránulos y, paralelamente, aumenta las manchas correspondientes a los productos de degradación tanto en cantidad como en intensidad de color.

Ello no hace más que confirmar que el producto estudiado, cuando es desprovisto de su envase original y es reenvasado en blister de PVC-papel-aluminio, no es estable más allá de siete días. Dicho tiempo sería el límite a establecer para su correcta utilización, lo que aconseja no disponer de un "stock" demasiado grande de cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol reenvasadas por parte del Servicio de Farmacia del hospital.

Todo ello coincide con el trabajo realizado en el Hospital Comarcal DaCosta (Lugo). En este estudio llegan a la conclusión que las cápsulas de omeprazol reenvasadas en dosis unitarias mediante sistemas de termosellado presentan un tiempo límite de estabilidad de siete días cuando son almacenadas a temperatura ambiente y humedad ambiental (212). Dicha conclusión coincide con la obtenida en este apartado.

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
REENVASADAS SOMETIDAS A LUZ U.V.**

TIEMPO	EFFECTO	CONTENIDO	TEST DE EMULSION	RESISTENCIA A CORROSION MATERIA	PROTECCION DEBIDA
0 días	correcto	106 %	101 %	104 %	no detectados
2 días	correcto	103 %	100 %	102 %	no detectados
4 días	correcto	100 %	95 %	98 %	no detectados
7 días	coloración	89 %	88 %	89 %	detectados por capa fina
15 días	coloración	80 %	74 %	78 %	detectados por capa fina
30 días	coloración	71 %	68 %	71 %	detectados por capa fina
60 días	coloración	60 %	56 %	59 %	detectados por capa fina
90 días	coloración	55 %	49 %	52 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	42 %	39 %	43 %	detectados por capa fina

Tabla 18: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a U.V. en condiciones ambientales normales.

La tabla 18 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a la luz U.V. en condiciones ambientales normales.

A los siete días de exposición se observa una coloración crema intensa. La coloración se intensifica en las posteriores evaluaciones, llegando a una coloración marrón oscura al final del estudio. Durante todas las evaluaciones las cápsulas de gelatina duras mantienen sus características, sin variación apreciable. Se observa una coloración ámbar en el material de reenvasado que se intensifica durante el estudio, provocada por la exposición continuada a la radiación UV.

El contenido medio de omeprazol disminuye ligeramente desde inicio del estudio. A los siete días de inicio el contenido medio se encuentra fuera de los límites establecidos, llegando al 42 % al final del ensayo.

La cantidad de omeprazol disuelto obtenido en el ensayo de disolución va disminuyendo paralelamente a la disminución del contenido medio. A los quince días el ensayo de disolución se encuentra fuera de los límites establecidos por la USP 23. El medio de disolución sufre una coloración marrón paralela a la coloración sufrida por los minigránulos. La coloración se intensifica a lo largo del estudio.

El ensayo de gastroresistencia se encuentra dentro de los límites establecidos por la USP 23 durante los siete primeros días, pero ya a los quince días los valores se encuentran fuera de estos límites.

A lo largo de los ensayos para detección de las sustancias relacionadas por cromatografía líquida de alta eficacia no se observa ningún pico secundario atribuible ni ninguna sustancia relacionada ni producto de degradación, mientras que a los siete días de inicio del estudio por cromatografía en capa fina se observan manchas secundarias, las cuales se van intensificando durante el resto del estudio. Seguidamente a las tablas de resultados, se muestran una serie de placas representativas de la evolución de las manchas secundarias en el caso de las muestras reenvasadas sometidas a U.V. en condiciones ambientales normales (Figuras de la 28 a la 30).

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
OMPRANYT SOMETIDAS A 90% DE HUMEDAD RELATIVA**

TIEMPO	ASPECTO	CONTENIDO	TEST DE DISOLUCION	RESISTENCIA A LOS ACIDOS (% INTACTO)	PRODUCTOS DE DEGRADACION
0 días	correcto	106 %	101 %	104 %	no detectados
2 días	correcto	104 %	100 %	103 %	no detectados
4 días	correcto	104 %	99 %	103 %	no detectados
7 días	correcto	103 %	99 %	101 %	no detectados
15 días	correcto	100 %	98 %	100 %	no detectados
30 días	coloración	99 %	97 %	99 %	no detectados
60 días	coloración	94 %	91 %	95 %	detectados por capa fina
90 días	coloración	93 %	89 %	91 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	90 %	83 %	91 %	detectados por capa fina

Tabla 19: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras OMPRANYT sometidas a 90 % de humedad relativa.

La tabla 19 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras OMPRANYT sometidas a una humedad relativa de 90 %. Se ha creído conveniente plantear este estudio con el producto envasado en su material de acondicionamiento primario original, con el fin de comprobar la importancia de dicho envase primario sobre la estabilidad del medicamento.

Las muestras mantienen sus características organolépticas hasta los treinta días de inicio del estudio. A los sesenta días, los minigránulos presenta una coloración crema que evoluciona a una coloración marrón débil al final del estudio. Las cápsulas de gelatina duras mantienen sus características, sin observarse ninguna variación aparente.

El contenido medio de omeprazol de las muestras permanece dentro de los límites especificados. Se observa una progresiva disminución del contenido, pero que no llega a estar fuera de los límites establecidos. Durante los primeros 60 días el contenido de omeprazol disminuye desde 106 % (inicial) hasta 94 % (60 días). Al final del estudio se encuentra un contenido de omeprazol del 90 %.

El ensayo de disolución se mantiene dentro de los límites durante todo el estudio, pero se observa una disminución que va desde un contenido en omeprazol del 101% iniciales hasta un contenido del 83 % al final del estudio.

El ensayo de gastroresistencia se mantiene dentro de los límites establecidos por la USP 23 durante todo el estudio. Al final del estudio, la cantidad de omeprazol encontrado se sitúa en valores del 96 %, lo que indica que el recubrimiento gastrorresistente no se ve afectado a lo largo del tiempo de duración del estudio.

Durante todo el estudio de las sustancias relacionadas por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) no se observa ningún pico secundario atribuible a ninguna sustancia relacionada estudiada ni a productos de degradación, mientras que por cromatografía en capa fina se observa la aparición de manchas secundarias a los 60 días de inicio del ensayo. Seguidamente a las tablas de resultados, se muestran una serie de placas representativas de la evolución de las manchas secundarias en el caso de las muestras OMPRANYT sometidas a 90% de humedad relativa (Figuras de la 33 a la 35).

En este caso, a partir de los 60 días ya existen variaciones en las características iniciales del producto, aún estando envasado en su blister ALU/ALU original. Ahora bien, debe tenerse en cuenta que el medicamento se ha mantenido en unas condiciones extremas de humedad relativa (90 %) de forma continua, lo que da lugar a una agresión sobre el producto mucho más drástica que cualquier situación real de almacenamiento.

Sin embargo, la alteración observada en la calidad del producto confirma lo extremadamente lábil que es frente a la humedad ambiental.

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
OMPRANYT SOMETIDAS A 66 % DE HUMEDAD RELATIVA**

TIEMPO	ASPECTO	CONTENIDO	TIENE DE DISOLUCION	RESISTENCIA A LOS ACIDOS ORGANICOS	PRODUCTOS DE DEGRADACION
0 días	correcto	106 %	101%	104 %	no detectados
2 días	correcto	106 %	100 %	104 %	no detectados
4 días	correcto	105 %	100 %	103 %	no detectados
7 días	correcto	104 %	98 %	101 %	no detectados
15 días	correcto	102 %	98 %	102 %	no detectados
30 días	correcto	100 %	96 %	99 %	no detectados
60 días	correcto	100 %	94 %	97 %	no detectados
90 días	coloración	98 %	90 %	97 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	96 %	86 %	96 %	detectados por capa fina

Tabla 19: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras reenvasadas sometidas a 66 % de humedad relativa.

La tabla 19 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras OMPRANYT sometidas a una humedad relativa del 66 %. Al igual que en el caso anterior, se ha llegado a cabo este estudio con el producto envasado en su material de acondicionamiento primario original, con el fin de comprobar la importancia de dicho envase primario sobre la estabilidad del medicamento.

Las muestras mantienen sus características organolépticas hasta los treinta días de inicio del estudio. A los noventa días, los minigránulos presenta una coloración crema que evoluciona a una coloración marrón débil al final del estudio. Las cápsulas de gelatina duras mantienen sus características, sin observarse ninguna variación aparente.

El contenido de omeprazol de las muestras permanece dentro de los límites especificados. Se observa una progresiva disminución del contenido pero que no llega a estar fuera de los límites establecidos. Durante los primeros 60 días el contenido de omeprazol disminuye desde el 106 % (inicial) hasta 100 % (60 días). Al final del estudio se encuentra un contenido de omeprazol del 96 %.

El ensayo de disolución se mantiene dentro de los límites durante todo el estudio pero se observa una disminución en la liberación del principio activo que va desde un contenido en omeprazol del 101% inicial hasta un contenido del 86 % al final del estudio.

El ensayo de gastrorresistencia se mantiene dentro de los límites establecidos por la USP 23 a lo largo de todo el estudio.

Durante todo el estudio de los productos de degradación por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) no se observa ningún pico secundario atribuible a ninguna sustancia relacionada ni a productos de degradación, mientras que por cromatografía en capa fina se observa la aparición de manchas secundarias a los 90 días de inicio del ensayo. Las placas no llegan a tener una cromatografía complicada en cuanto a número de manchas e intensidad de las mismas. Seguidamente a las tablas de resultados se muestran una serie de placas representativas de la evolución de las manchas secundarias, pertenecientes a las muestras OMPRANYT sometidas a una humedad relativa del 66 % (Figuras de la 33 a la 35).

Vuelve a confirmarse la mayor estabilidad del producto cuando se encuentra en su envase primario original, lo que indica la importancia del mismo en el mantenimiento de las características iniciales del medicamento. En efecto, al ser el producto reenvasado en un material poroso y permeable a la humedad (PVC y papel), es afectado por el vapor de agua ambiental. Ello lleva a aconsejar no reenvasar las cápsulas de gelatina duras de omeprazol y aprovechar el envase primario original (adquirir el que tenga mejores condiciones para su adaptación a la distribución en dosis unitarias) o, si es inevitable el proceso de reenvasado, mantenerlas en condiciones de humedad moderada y controlada una vez reenvasadas.

**RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS MUESTRAS
OMPRANYT SOMETIDAS A LAS CONDICIONES
AMBIENTALES**

TIEMPO	ASPECTO	CONTENIDO	TEST DE DISOLUCION	PERSISTENCIA A LOS ACIDOS PH INACTIVO	PRODUCCION DE DEGRADACION
0 días	correcto	106 %	101%	104 %	no detectados
2 días	correcto	106 %	100 %	104 %	no detectados
4 días	correcto	105 %	100 %	103 %	no detectados
7 días	correcto	105 %	99 %	101 %	no detectados
15 días	correcto	104 %	98 %	102 %	no detectados
30 días	correcto	102 %	98 %	99 %	no detectados
60 días	coloración	100 %	96 %	97 %	no detectados
90 días	coloración	99 %	91 %	97 %	detectados por capa fina
180 días	coloración	99 %	89 %	96 %	detectados por capa fina

Tabla 20: resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras OMPRANYT sometidas a condiciones ambientales normales.

La tabla 20 muestra los resultados obtenidos en las evaluaciones de las muestras OMPRANYT sometidas a condiciones ambientales, estudio planteado para la consecución de los mismos objetivos ya indicados anteriormente.

Las muestras mantienen sus características organolépticas hasta los treinta días de inicio del estudio. A los sesenta días, los minigránulos presenta una coloración crema que evoluciona a una coloración marrón débil al final del estudio. Las cápsulas de gelatina duras mantienen sus características, sin observarse ninguna variación aparente.

El contenido de omeprazol de las muestras permanece dentro de los límites especificados. Se observa una progresiva disminución del contenido, pero que no llega a estar fuera de los límites establecidos como correctos. Durante los primeros 60 días el contenido de omeprazol disminuye desde 106 % (inicial) hasta 100 % (60 días). Al final del estudio se encuentra un contenido de omeprazol del 98 %, que puede considerarse muy correcto.

Los resultados obtenidos en el ensayo de disolución se mantienen dentro de los límites durante todo el estudio, pero se observa una disminución que va desde un contenido en omeprazol del 101% inicial hasta un contenido del 90 % al final del estudio.

El ensayo de gastroresistencia se encuentra dentro de los límites establecidos por la USP 23. Los valores sufren una disminución durante el ensayo pero no se llega fuera de los límites establecidos como correctos.

Durante todo el estudio de los productos de degradación por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) no se observa ningún pico secundario atribuible a ninguna sustancia relacionada ni a productos de degradación, mientras que por cromatografía en capa fina se observa la aparición de manchas secundarias a los 90 días de inicio del ensayo. Las placas no llegan a tener una cromatografía complicada en cuanto a número de manchas e intensidad de las mismas. Seguidamente a las tablas de resultados se muestran una serie de placas representativas de la evolución de las manchas secundarias pertenecientes a las muestras OMPRANYT sometidas a las condiciones ambientales normales (Figuras de la 33 a la 35).

En líneas generales, se obtienen unos resultados semejantes a los obtenidos en el estudio de almacenamiento en condiciones de humedad relativa del 66 %, lo que demuestra la mayor estabilidad del producto cuando se conserva en su envase primario original. En efecto, las variaciones observadas a los 90 y 180 días de iniciado el estudio, pueden considerarse de poca relevancia, dado que se mantienen unos niveles correctos en cuanto a resultados experimentales para cada uno de los parámetros ensayados.

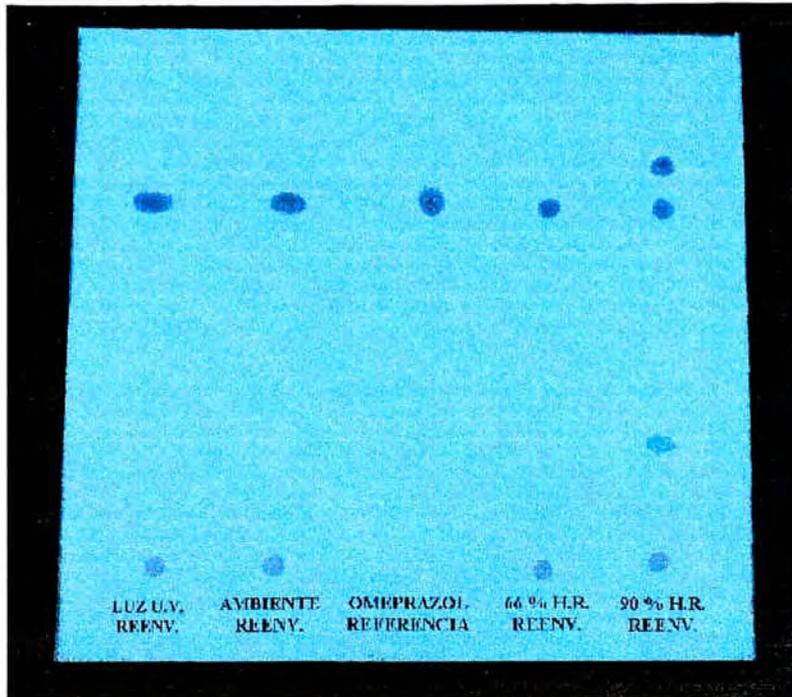


Figura 28: placa cromatográfica correspondiente a los cuatro días de inicio del estudio de las muestras reenvasadas sometidas a luz U.V., condiciones ambientales, a 66 % H.R. y a 90% H.R.

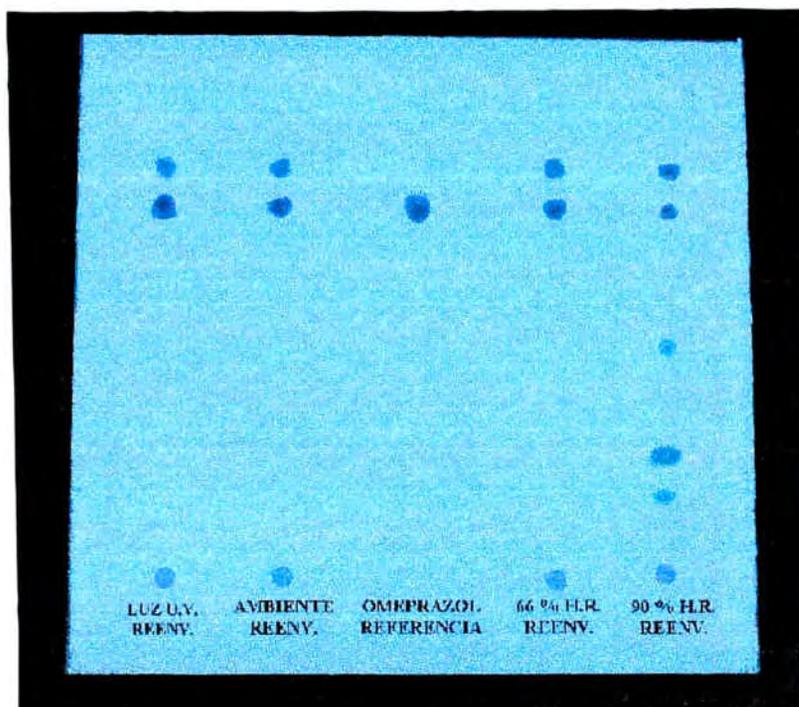


Figura 29: placa cromatográfica correspondiente a los treinta días de inicio del estudio de las muestras reenvasadas sometidas a luz U.V., condiciones ambientales, a 66 % H.R. y a 90% H.R.

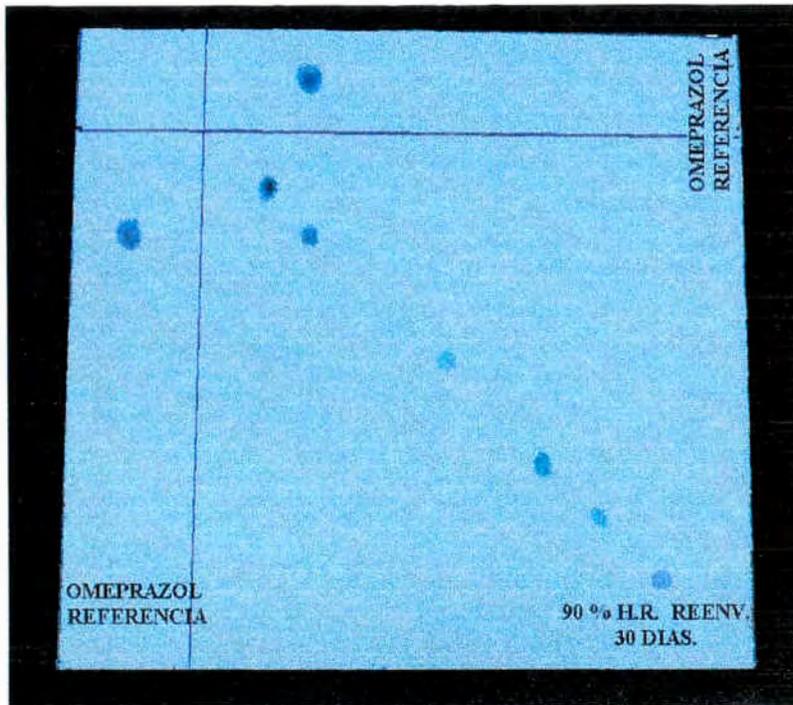


Figura 31: placa cromatográfica realizada a doble dimensión de las muestra reenvasadas a 90 % H.R. a los treinta días de inicio del ensayo.

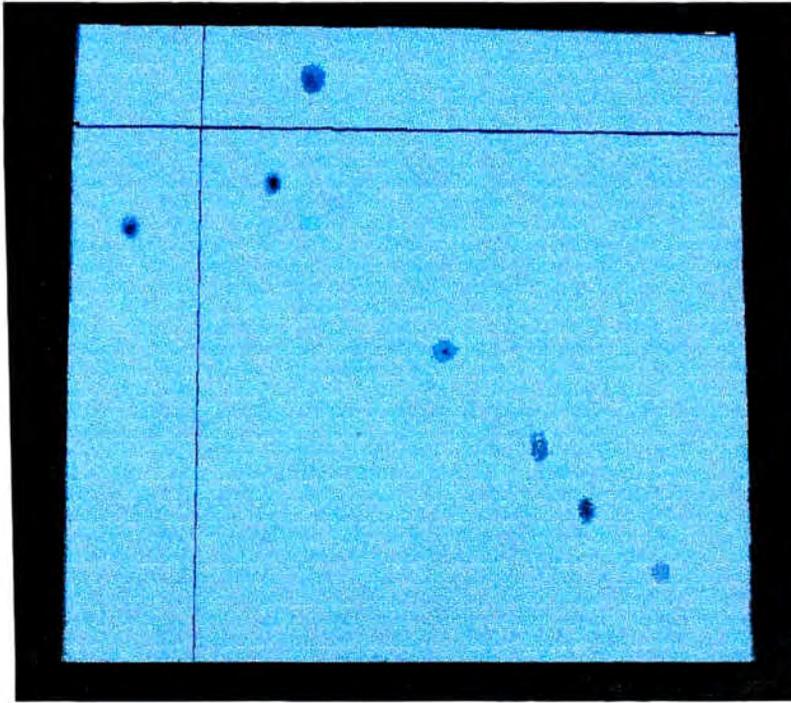


Figura 32: placa cromatográfica realizada a doble dimensión de las muestra reenvasadas a 90 % H.R. a los seis meses de inicio del ensayo.

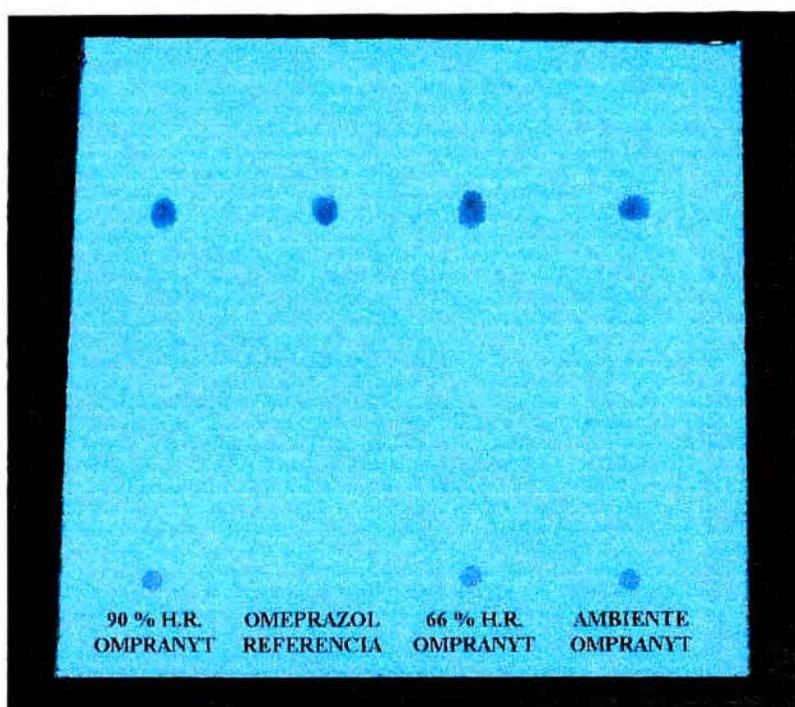


Figura 33: placa cromatográfica correspondiente a los cuatro días de inicio del estudio de las muestras OMPRANYT sometidas a condiciones ambientales, a 66 % H.R. y a 90% H.R.

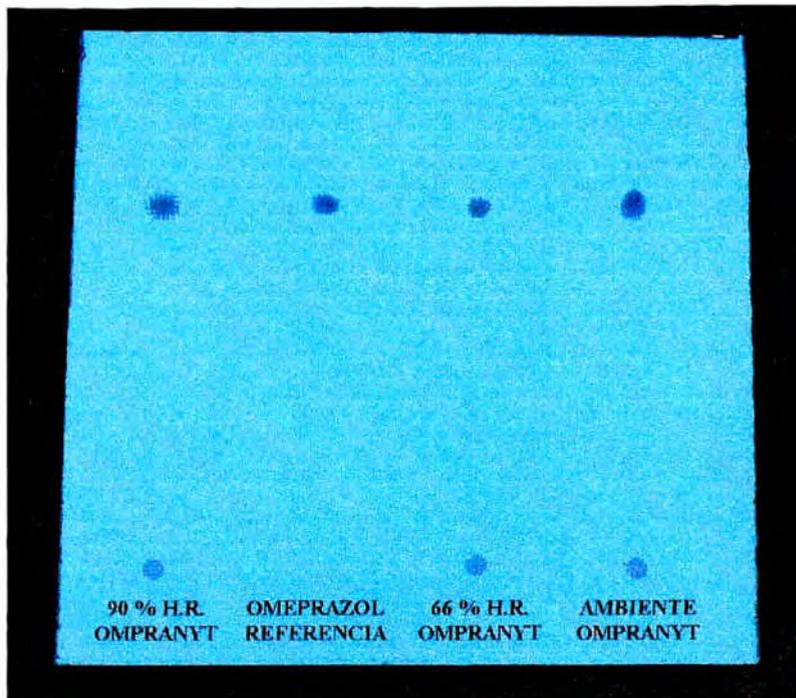


Figura 34: placa cromatográfica correspondiente a los treinta días de inicio del estudio de las muestras OMPRANYT sometidas a condiciones ambientales, a 66 % H.R. y a 90% H.R.

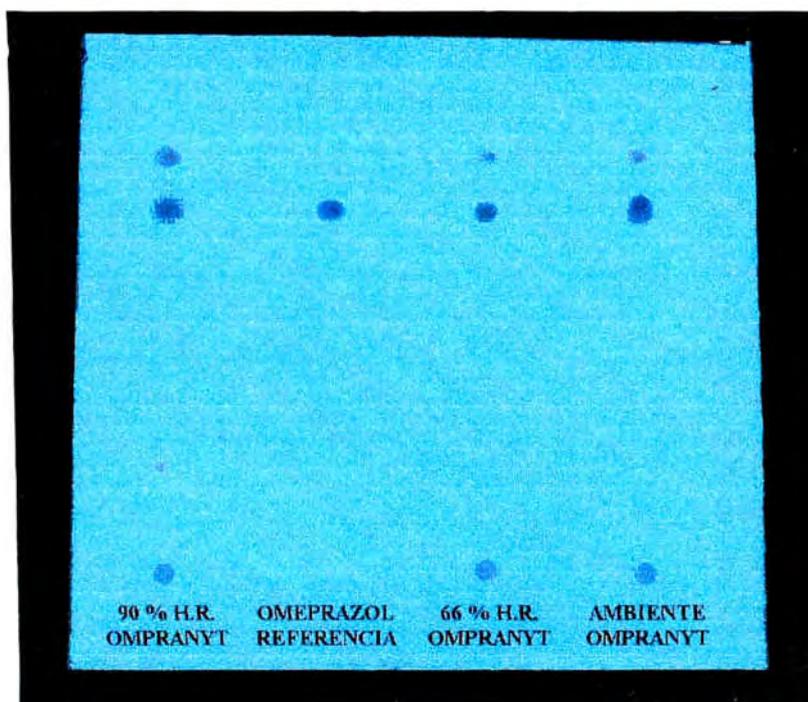


Figura 35: placa cromatográfica correspondiente a los seis meses de inicio del estudio de las muestras OMPRANYT sometidas a condiciones ambientales, a 66 % H.R. y a 90% H.R.

2.9.-DISCUSIÓN GLOBAL

2.9.- DISCUSIÓN GLOBAL

2.9.1.- DISCUSIÓN DE LA METÓDICA ANALÍTICA POR HPLC PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE OMEPRAZOL

Se ha puesto a punto una metodología analítica por HPLC que permite detectar y cuantificar el omeprazol y las 6 sustancias relacionadas del mismo y de cuales se dispone de sustancia patrón para su estudio y puesta a punto. dicha metodología ha sido convenientemente validada, basándose en los siguientes cuatro atributos:

1. Selectividad. Después de observar cuidadosamente los cromatogramas obtenidos en este apartado se puede concluir que la metodología analítica usada para determinar el contenido de omeprazol en los minigránulos posee una selectividad adecuada, diferenciando y detectando claramente el omeprazol y sus 6 sustancias relacionadas.
2. Linealidad. Las características del análisis de la linealidad se muestran en el apartado de validación de la metodología analítica en la tabla 13. Permite observar que la técnica analítica para la determinación de omeprazol posee un coeficiente de determinación de 0,9998, dejando sin explicar solamente un 0,02 % y un coeficiente de variación de los factores respuesta de 0,519 %. Se puede afirmar que la metodología analítica presenta una buena linealidad.
3. Repetibilidad. El resultado del análisis estadístico de los datos obtenidos para la repetibilidad se muestran en la tabla 14. Permite observar que la técnica analítica posee un coeficiente de variación de 0,849 %, valor que es menor que el valor considerado como límite que es del 3%. Se puede afirmar que la técnica analítica presentada posee una repetibilidad buena.

4. Exactitud. A partir de los datos obtenidos y de los parámetros estadísticos calculados se obtiene un coeficiente de variación porcentual de 0,20 y un límite fiducial o intervalo de confianza, es decir, los valores máximo y mínimo entre los que se encontrará la media de los resultados experimentales. El intervalo de confianza obtenido es de $\pm 0,15$, lo que da lugar a unos límites fiduciales muy estrechos, indicativos de una técnica altamente exacta.

2.9.2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El sistema de distribución hospitalaria de medicamentos en dosis unitarias implica el reenvasado de numerosas especialidades farmacéuticas para adaptarlas a las necesidades de la farmacia hospitalaria. Cada vez existen en el mercado más especialidades farmacéuticas que cumplen con las características de dosis unitaria, pero existen aún muchas especialidades que no cumplen con las necesidades de los servicios de farmacia. Por ello y por causa de algunas necesidades muy específicas (medicación pediátrica, dosis prescritas poco usuales,...) es obligado realizar el proceso de reenvasado en el servicio de farmacia del hospital. Durante este proceso se modifica significativamente el material de acondicionamiento, lo que implica que la estabilidad del medicamento puede verse modificada y por ello es necesario conocer la estabilidad del producto en su nuevo material de acondicionamiento.

Un producto medicamentoso que presenta numerosos problemas relativos a su estabilidad es el omeprazol en forma de minigránulos dosificados en cápsulas de gelatina duras. En efecto, el comportamiento de las muestras sometidas a distintas condiciones ambientales de humedad y radiación lumínica por UV, ha sido significativamente diferente dependiendo del material de acondicionamiento (el material de reenvasado o material original del OMPRANYT) y las condiciones experimentales.

En el caso de las muestras reenvasadas en el servicio de farmacia hospitalaria se ha observado diferente comportamiento dependiendo de las condiciones. Las muestras reenvasadas sometidas a una alta humedad relativa (90%) sufren una rápida coloración de los minigránulos desde el color blanco-crema inicial hasta llegar a un color totalmente negro. Esta evolución se observa ya a los 2 primeros días. El contenido de omeprazol en los minigránulos sufre una disminución continuada llegando a estar fuera de los límites admitidos por las diferentes farmacopeas en la primera semana de ensayo. Esta disminución viene acompañada lógicamente con una disminución de los valores obtenidos en el ensayo de disolución y en el ensayo de resistencia a los ácidos

Las muestras reenvasadas sometidas a una humedad relativa media (66%), muestran un comportamiento igual al de las almacenadas en ambiente con un 90% de humedad relativa, pero el proceso es más lento. La coloración aparece en la primera semana y el contenido en principio activo se encuentra fuera de los límites establecidos a los primeros 15 días.

Las muestras reenvasadas almacenadas en condiciones ambientales normales presentan una coloración dentro de la primera semana. La coloración se intensifica a lo largo del resto del estudio hasta llegar a una coloración marrón oscuro. El contenido en omeprazol se encuentra fuera de los límites establecidos a los 15 días.

Las muestras reenvasadas sometidas a U.V. adquieren una coloración crema a los quince días que se intensifica durante el estudio dando lugar a un color marrón intenso. Se observa una coloración del material de reenvasado. El contenido en omeprazol va disminuyendo desde el inicio del estudio llegando a estar fuera de los límites a los siete días. Los ensayos de disolución y de gastrorresistencia ácida se encuentran fuera de los límites a los 15 días. El comportamiento de las muestras sometidas a U.V. puede considerarse que coincide con el comportamiento de las muestras sometidas a las condiciones ambientales normales y en condiciones de humedad relativa del 66 %. Este hecho sugiere que la luz U.V. no llega a afectar a las muestras significativamente, la protección del material de envasado y la protección de la cápsula de gelatina duras es suficiente para que la luz U.V. no afecte a los minigránulos.

Las muestras originales OMPRANYT sometidas a 90% de humedad relativa presentan una ligera coloración marrón al cabo de 30 días. La coloración en el caso de las muestras OMPRANYT sometidas a 66% H.R. aparece al cabo de 90 días. Las muestras situadas en condiciones ambientales normales presentan coloración a los 60 días de inicio del estudio. En todas las condiciones ensayadas, el contenido en omeprazol permanece dentro de los límites durante los 6 meses que dura el ensayo, ocurriendo lo mismo con los ensayos de disolución y resistencia a los ácidos.

En todos los casos la disminución de la cantidad de omeprazol no viene acompañada con la aparición de picos secundarios en el cromatograma, pero se observa que mantiene paralelismo con la aparición de manchas secundarias en la placas de cromatografía en capa fina realizadas, lo que demuestra la aparición de productos de degradación distintos a las sustancias relacionadas y aisladas de omeprazol. Ello demuestra que, si bien la técnica analítica puesta a punto por HPLC detecta perfectamente 6 impurezas de síntesis del omeprazol, no es capaz de detectar los productos de degradación que aparecen a lo largo de los estudios de estabilidad planteados. Lógicamente, puede afirmarse que dichos productos de degradación son distintos a las sustancias relacionadas.

En conclusión, el reenvasado de cápsulas de omeprazol debe considerarse un proceso problemático, por lo que es recomendable optar por consumir las actuales especialidades que tienen características suficientes para cumplir con las necesidades hospitalarias como es el caso del OMPRANYT y así evitarse el proceso de reenvasado. En el caso que el reenvasado no pueda ser evitado por algún motivo relevante, las muestras reenvasadas deben conservarse en un ambiente con una humedad relativa controlada, por ejemplo dentro de un desecador o en una cámara climática. En todo caso, las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol reenvasadas en blister PVC-papel-aluminio tan sólo pueden almacenarse durante un máximo de siete días en condiciones ambientales normales y, en concreto, en condiciones con un humedad relativa del 66 % y $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura. Este tiempo de caducidad se reduce a 2 días cuando la humedad relativa ambiental es del 90 % y $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, siempre y cuando se encuentre reenvasado el producto en el blister PVC-papel-aluminio de uso general en los Servicios de Farmacia hospitalarios.

2.10.- CONCLUSIONES

2.10.- CONCLUSIONES

- 1.- Se ha puesto a punto una metódica analítica por HPLC que permite detectar y cuantificar el omeprazol así como las seis sustancias relacionadas del mismo: A, B, C, D, E y F.
- 2.- La validación de la metódica analítica cromatográfica propuesta permite concluir que presenta una correcta selectividad ya que, en las condiciones de ensayo establecidas, detecta de forma clara, diferenciada e inequívoca al omeprazol y a las seis sustancias relacionadas conocidas.
- 3.- La técnica analítica empleada presenta una real y correcta linealidad, es exacta y altamente repetitiva (buena precisión).
- 4.- El material de acondicionamiento primario utilizado para el reenvasado de las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol, consistente en un blister de PVC-papel-aluminio, no proporciona una protección eficaz del medicamento frente al efecto de la humedad, mientras que sí lo protege de la exposición continuada a la luz UV.
- 5.- Las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol de la marca OMPRANYT reenvasadas en blister PVC-papel-aluminio, presentan un tiempo de caducidad de dos días almacenadas en condiciones de humedad relativa del 90 % y a $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura.
- 6.- Las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol de la marca OMPRANYT reenvasadas en blister PVC-papel-aluminio, presentan un tiempo de caducidad de siete días almacenadas en condiciones de humedad relativa del 66 % y a $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ de temperatura.
- 7.- Las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol de la marca OMPRANYT reenvasadas en blister PVC-papel-aluminio,

presentan un tiempo de caducidad de quince días almacenadas en condiciones ambientales normales no controladas.

- 8.- No es aconsejable disponer de un “stock” numeroso de cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol reenvasadas en el Servicio de Farmacia del Hospital, dado que no puede asegurarse la estabilidad del producto más allá de siete días.
- 9.- El envase primario original de la especialidad farmacéutica OMPRANYT, consistente en blister ALU/ALU, proporciona al producto una protección eficaz frente a la acción de la humedad ambiental.
- 10.- Se aconseja no reenvasar las cápsulas de gelatina duras con minigránulos de omeprazol en el Servicio de Farmacia de los hospitales para su dispensación en dosis unitarias, dada la escasa estabilidad del producto reenvasado. Se concluye que es preferible la adquisición de una especialidad farmacéutica cuyo envase primario original ya presente las características suficientes para su uso directo en el sistema de distribución en dosis unitarias.

3.- BIBLIOGRAFÍA

3.- BIBLIOGRAFÍA

1.- II Symposium internacional de envasado de medicamentos en dosis unitarias. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospital (A.E.F.H.) y Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante. Alicante, 1983 .

2.- Valverde López L: Tomo I, Parte VIII Periodo helenístico romano en Folch Jou G, Suñe Arbussá J M, Valverde López L: Historia general de la farmacia, el medicamento a través del tiempo. Ediciones Sol S.A. Madrid, 1986 :129-161

3.- de Esteva Sagrera J: Historia de la farmacia. Barcelona 1992.

4.- Conrad W F: What we do not know about unit dose drug distribution. Am J Hosp Pharm 1984; 41 (Oct):2091-2092

5.- I Symposium internacional de envasado de medicamentos en dosis unitarias. Colegio Oficial de Farmaceuticos de Alicante. Alicante, 1978 .

6.- Black H J: Unit dose drug distribution: A 20-year perspective. Am J Hosp Pharm 1984; 41 (Oct):2086

7. Barker K N, Conell M: The problems of medication: detecting errors in hospitals. Am J Hosp Pharm 1962; 19 (Aug): 360-369

8.- Barker K N, Heller W M . The development of a centralized unit-dose dispensing system for University of Arkansas Medical Centre. Am J Hosp Pharm 1964; 21 (Dec): 609-625

9.- Hynniman C E, Conrad W F, Urch W A y cols.: A comparison of medication errors under the University of Kentucky Unit dose system and traditional drug distribution system in four hospitals. Am J Hosp Pharm 1970; 27 (Oct): 802-814

- 10.- Perlstein P H, Callison C C, White M y cols.: Errors in calculations of dosification of drugs for intensive care unit of newborn. Am J Dis Child 1979; 133: 376-379
- 11.- Vaida A J: Our drug distribution responsibilities. Am J Hosp Pharm 1984; 41 (Oct):2088
- 12.- ASHP (American Society of Hospitals Pharmacists): Guidelines for repackaging oral solids and liquids in single unit and unit dose packages. Am J Hosp Pharm 1983; 40(Mar):451-452
- 13.- Esplugues J, Esplugues JV: Farmacología gástrica. En Velasco A, Lorenzo P, Serrano J S, Andres-Trelles F: Farmacología. 16ª edición. Interamericana-Mc Graw-Hill. Madrid, 1993:719-728
- 14.- Floréz J : Farmacología Humana. 2ª edición. Ediciones científicas y técnicas S.A. Barcelona, 1992:679-688
- 15.- Litter M : Farmacología experimental y clínica. 7ª edición. El Ateneo. Buenos Aires, 1980: 860-886
- 16.- Del Pozo A : Farmacología Galénica General (II). Barcelona, 1978: 23-26
- 17.- Bennett H D : Farmacología Médica Drill. Ediciones Fournier. Méjico D.F., 1978: 948-958
- 18.-Schunack W : What are the differences between the H₂ receptors antagonists? Aliment Pharmacol Therap 1987; 1: 493S-503S
- 19.- Weir D G : Nuevos medicamentos antiulcerosos. Brit Med J (Edición Española) 1988; 3: 77-82
- 20.- Richardson C T : Úlcera péptica. Medicina Interna., 2ª edición. Ediciones Salvat, Barcelona 1987: 101-120
- 21.- Avery G S : Peptic Ulcer. Drug Treatment Principles and Practica of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2ª Edición. Sidney 1980: 695-704

- 22.- Dammann H G , Walter A , Dreyer M y cols. : What are the current possibilities in treating peptic ulcer disease? Aliment Pharmacol Therap 1987; 1: 468S-492S
- 23.- Ganser A L , Forte J G : K⁺-stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells. Biochim Biophys Acta 1973; 307: 179-180
- 24.- Howden C W : Clinical Pharmacology of Omeprazol. Clin Pharmacokinet 1991; 20 (1): 38-49
- 25.- Esplugues J V , García A G : Nuevas perspectivas farmacológicas en la terapéutica con antisecretores: omeprazol. Revista Clínica Española 1991; 188 (6): 301-305
- 26.- Godman and Gilman: Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 7ª edición. Ediciones Panamericana, Madrid 1988: 935-947
- 27.- Barbera J A: El helicobacter pylori. PAM 1996; 20(192):191-192
- 28.- Sung J J, Chung S C, Ling T K y cols.: Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with Helicobacter pylori. N Engl J Med 1995; 332(19):139-142
- 29.- Hardman JG, Limbird LE: Godman Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9ª edición Mc Graw-Hill 1996 USA: 909-910
- 30.- Farmacopea Europea 3ª edición. Enero 1997 .
- 31.- Howden C W, Meredith P A, Forrest J A H y cols.: Oral pharmacokinetics of omeprazol. Eur J Clin Pharmacol 1984; 26: 641-643
- 32.- Howden C W, Meredith P A, Forrest J A H y cols.: Antisecretory effect and oral pharmacokinetics following low dose omeprazole in man. Br J Clin Pharmacol 1985; 20: 137-139

- 33.- Chiverton S G, Hunt R H : Relation between inhibition of acid secretion and healing of peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 166): 43-47
- 34.- Cedeberg C, Anderson T, Skaanberg I : Omeprazole : pharmacokinetics and metabolism in man. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 166): 33-40
- 35.- Prichard P J, Yeomans N D, Mihaly G W y cols.: Study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after mornig or evening dosage. Gastroenterol 1985; 88: 64-69
- 36.- Rhoss K, Andrén K, Heggelund A y cols. : Bioavailability of omeprazol given in conjuntion wih food. Acta Pharmacol Toxicol 1986; 59 (suppl. 5): 85
- 37.- Isal J P : L'Omeprazole. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 768-780
- 38.- Regardh C G, Gabrielsson M, Hoffman K J y cols. : Pharmacokinetics and metabolism of omeprazol in animals and man -an overview. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (suppl. 108): 79-94
- 39.- Losec. Monografia de producto. Schering Plough, 1993.
- 40.- Helander H F, Ramsay C H, Regardh C G : Localisation of Omeprazole and metabolites in the mouse. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (Suppl. 108): 95-104
- 41.- Clissold S P, Campoli-Richard D M : Omeprazole: A preliminary review of its pharmacodynamic and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison Syndrome. Drugs 1986; 32: 15-47
- 42.- Lind T, Andersson T, Scanberg I y cols.: Biliary excretion of [14]-omeprazole in humans. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 504-508
- 43.- Regardh C G : Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. Scand J Gastroenterol 1982; 21 (Suppl. 118): 99-104

- 44.- Lundborg P, Ekenved G, Heggelund A y cols.: Bioavailability of omeprazole from two formulations of enteric-coated given as a single dose. Internal Report (AB Hassle), 1983.
- 45.- Lind T, Cederberg C, Ekenved G y cols.: Effect of omeprazole- a gastric proton pump inhibitor -on pentagastrin - stimulated acid secretion in man. Gut 1983; 24: 270-276
- 46.- Naesdal J, Andersson T, Bodemar G : Pharmacokinetics of [14C]-omeprazole in patients with impaired renal function. Clin Pharmacol Ther 1986; 40: 344-351
- 47.- Claulin C, Gouérou H, Bretagne J F y cols.: Tolerance de l'omeprazole chez l'insuffisant hepatic. Etude obert chez 24 cirrhotiques. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 42A
- 48.- Landahl S, Andersson T, Larsson M y cols.: Pharmacokinetic study of omeprazole in elderly healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 1992; 23 (6): 469-476
- 49.- Sachs G, Carlsson E, Lindberg P y cols.: Gastric H⁺-K⁺-ATPase as therapeutic target. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988; 28:269-284
- 50.- Forte J G, Wolosin J M : Physiology of the gastrointesinal tract. 2ª edición. Raven Press, New York 1987: 853-863
- 51.- Sachs G: Pump blockers and ulcer disease. N Engl J Med 1984; 310: 785-786
- 52- Forte T M, Machen T E, Forte J G: Ultrastructural changes in oxyntic cells associated with secretory function : A membrane recycling hypothesis. Gastroenterol 177; 3: 941-955
- 53.- Gibert A J, Hersey S J : Morphometric analysis of parietal cell membrane transformations in isolated gastric glands. J Membr Biol 1982; 67: 113-124

- 54.- Helander H F, Hirschowitz B I: Quantitative ultrastructural studies of microvilli and changes in the tubulovesicular compartment of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion. J Cell Biol 1972; 63: 951-961
- 55.- Ito S, Schofield G C: Studies on the depletion and accumulation of microvilli and changes in the tubulovesicular compartment of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion. J Cell Biol 1974; 63: 364-382
- 56.- Fryklund J, Helander H F, Elander B y cols.: Function and structure of parietal cells after H⁺-K⁺-ATPase blockade. Am J Physiol 1988; 254: G399-407
- 57.- Hersey S J, Steiner L, Matheravidathu S y cols.: Gastric H⁺-K⁺-ATPase in situ: A relation to secretory state. Am J Physiol 1988; 254 (Gastrointest. Liver Physiol. 17): G856-863
- 58.- Forte J G, Wolosin J M: Physiology of the gastrointestinal tract. 2ª Edición. Raven Press, New York 1987: 865-881
- 59.- Sachs G, Wallmark B : The gastric H⁺-K⁺-ATPase: the site of action of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 166): 3-11
- 60.- Sachs G, Kaunitz J, Mendlein J y cols.: Biochemistry of gastric acid secretion: H⁺-K⁺-ATPase. En Handbook of Physiology. The gastrointestinal System III. American Physiological Society, Maryland 1989: 229-253.
- 61.- Forte J G, Black J A, Forte T M y cols.: Ultrastructural changes related to functional activity in gastric oxyntic cells. Am J Physiol 1981; 241 (Gastrointest. Liver Physiol. 4): G349-358
- 62.- Ljungström M, Norberg H, Olaisson H y cols.: Characterization of proton-transporting membranes from resting pig gastric mucosa. Biochem Biophys Acta 1984; 769: 209-219
- 63.- Wolosin J M, Forte J G: Changes in the membrane environment of the H⁺-K⁺-ATPase following stimulation of the gastric oxyntic cell. J Biol Chem 1981; 256: 3149-3152

- 64.- Saccomani G, Chang H H, Mihas A A y cols.: An acid transporting enzyme in human gastric mucosa. J Clin Invest 1979; 64: 627-635
- 65.- Lee S, Simpson G, Scholes P : ATPase of dog gastric. Changes of outer pH in suspensions of membrane vesicles. Biochem Biophys Res Commun 1974; 60: 825-864
- 66.- Im W B, Blakeman D P, Fieldhouse S M y cols.: Effect of carbachol on histamine stimulation on rat gastric membranes enriched in H⁺-K⁺-ATPase. Biochem Biophys Acta 1984; 772: 167-175
- 67.- Gustin M C, Goodman D B P : Isolation of brush border membrane from the rabbit descending colon epithelium. Partial caracterizacion of a unique acid activated ATPase. J Biol Chem 1981; 256: 10651-56
- 68.- White J F: Omeprazole inhibits acid secretion by *Amphiuma jejunum*. Am J Physiol 1985; 248: G256-259
- 69.- Ait-Mohammed A K, Marsy S, Barlet C y cols.: Characterization of N-ethylmaleimide-sensitive proton pump in rat kidney. J Biol Chem 1986; 27: 12526-12533
- 70.- Garg L C, Narang N: Effects of low-potassium diet on N-ethylmaleimide-sensitive ATPase in the distal nephron segments. Renal Physiol Biochem 1990; 13: 129-136
- 71.- McCabe R D, Young D B: Evidence of a K⁺-H⁺-ATPase in vascular smooth muscle cells. Am J Physiol 1992; 262 (Heart Circ. 31): H1955 - H1958
- 72.- Im I W, Blackman D P, Davis J P : Irreversible inactivation of rat gastric H⁺-K⁺-ATPase in vivo by omeprazole. Biochem Biophys Res Commun 1985; 126: 78-82
- 73.- Larsson H, Carlsson E, Jungren U y cols. : Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. Gastroenterol 1983; 85: 900-907

- 74.- Konturek S J, Cieszkowski M, Kwiecien N y cols. : Effects of omeprazole, a substituted benzimidazole, on gastrointestinal secretions, serum gastrin, and gastric mucosal blood flow in dogs. Gastroenterol 1984; 86: 71-77
- 75.- Brandström A, Linderg P, Junggren U: Structure activity relationships of substituted benzimidazoles. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (Suppl. 108): 15
- 76.- Lorentzon P, Jackson R, Wallmark B y cols.: Inhibition of H^+K^+ -ATPase by omeprazole in isolated vesicles requires proton transport. Biochem Biophys Acta 1987; 897: 41-51
- 77.- Mori M, Takata H, Takeguchi N : Binding site of omeprazole in hog gastric H^+K^+ -ATPase. Biochem Biophys Res Commun 1990; 167 (2): 754-760
- 78.- Fryklund J, Gedda K, Wallmark B : Specific labelling of gastric H^+K^+ -ATPase by omeprazole. Biochem Pharmacol 1988; 37(13): 2543-2549
- 79- Keeling D J, Fallowfield C, Underwood A H: The specificity of omeprazole as an H^+K^+ -ATPase inhibitor depends upon the means of this activation. Biochem Pharmacol 1987; 36: 339-344
- 80.- Howden C W, Forrest J A H, Reid J L: Effects of single and repeated dose of omeprazole on gastric acid secretion in man. Gut 1984; 25: 707-710
- 81.- Hetzel D J, Shearman D J C: Omeprazole inhibition of nocturnal gastric secretion in patients with duodenal ulcer. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 587-590
- 82.- McArthur K E, Collen M J, Maton P N : Omeprazole: effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterol 1985; 88: 939-944

83.-Lind T, Cederberg C, Ekenved G y cols.: Effect of single doses of omeprazole on basal and stimulated acid secretion in man. Scand J Gastroenterol 1983; 18 (suppl. 86): 45

84.- Fellenius E, Elander B, Wallmark B y cols.: Inhibition of acid secretion in isolated gastric glands by substituted benzimidazoles. Am J Physiol 1982; 243: G505-510

85.- Londong W, Londong V, Cederberg C y cols.: Dose-response study of omeprazole on meal-stimulated gastric acid secretion and gastrin release. Gastroenterol 1983; 85: 1373-1378

86.- Lawers C B, Jansen J B: Inhibition of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome by omeprazole, a potent and long-acting anti-secretory drug. Gut 1983; 23: A907

87.- Muller P, Dammann H G, Seitz H y cols.: Effect of repeated, once daily, oral omeprazole on gastric secretion. Lancet 1983; 1: 66

88.- Sharma B, Axelson M, Pounder R P y cols.: Acid secretory capacity and plasma gastrin concentration after administration of omeprazole to normal subjects. Aliment Pharmacol Ther 1987; 1: 67-76

89.- Pounder R E, Williams J G, Milton-Thompson G J y cols. : 24 hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal ulcer patients. Lancet 1975; 2: 1069-1072

90.- Galmiche J P, Vallot T, Mayeur S y cols.: Effects de la ranitidina sur le pH gastrique chez le sujet sain. Intérêt de l'enregistrement continuo sur 24 heures pour le choix du fonctionnement optimal d'une dose thérapeutique. Gastroenterol Clin Biol 1982; 6: 352-359

91.- Sharma B, Walt R P, Pounder R P y cols. : Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24-hour decrease of intragastric acidity. Gut 1984; 25: 957-964

- 92.- Hemery P, Galmiche J P, Roze C y cols.: Low dose omeprazol effects on gastric acid secretion in normal man. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 148-153
- 93.- Lind T, Axelson M, Olbe L: Dose response relationships of gastric acid inhibition in elderly patients after repeated administration of omeprazole. Dig Dis Sci 1986; 31 (suppl 1): 352 S
- 94.- Howden C W, Derodra J K, Burget D W y cols.: Effects of low dose omeprazole, on gastric secretion and plasma gastrin in patients with healed duodenal ulcer. Hepatogastroenterol 1986; 33: 267-270
- 95.- Walt R P, Gomes M F, Wood E C y cols.: Effect of daily oral omeprazole on 24 hour intragastric acidity. Br Med J 1983; 287: 12-14
- 96.- Lanzon-Miller S, Pounder R E, Hamilton M R y cols.: Twenty-four-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1987; 1:239-251
- 97.- Friedman G: Omeprazole. Am J Gastroenterol 1987; 82 (3): 188-191
- 98.- Thompson J N, Barr J A, Collier N y cols.: Basal, sham fed and pentagastrin-stimulated gastric acid, pepsin and electrolytes after omeprazole 20 mg and 40 mg daily. Gut 1985; 26:1018-1024
- 99.- Kittang E, Aadland E, Schjonsby H: Effect of omeprazole on the secretion of intrinsic factor, gastric acid and pepsin in man. Gut 1985; 26: 594-598
- 100.- Festen H P M, Tuynman H A R E, Defize J y cols.: Effect of single and repeated doses of oral omeprazole on gastric acid and pepsin secretion and fasting serum gastrin and serum pepsinogen I levels. Dig Dis Sci 1986; 31: 561-566
- 101.- Konturek S J, Kweicien N, Obtulowicz W y cols.: Action of omeprazole (a benzimidazole derivative) on secretory responses to sham

feeding and pentagastrin and upon serum gastrin and pancreatic polypeptide in duodenal ulcer patients. Gut 1984; 35:14-18

102.- Festen H P M, Thijs J C, Lamers C B H W y cols.: Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. Gastroenterol 1984; 87: 1030-1034

103.- Tuynman H A R E, Festen H P M, Ten Kate R W y cols.: Effect of repeated high doses of oral omeprazole on the secretion of gastric acid, pepsin and intrinsic factor. Gastroenterol 1986; 90: 1475

104.- MacGilchrist A J, Howden C W, Kenyon C J y cols.: The effects of omeprazole on endocrine function in man. Eur J Clin Pharmacol 1987; 32: 423-425

105.- Lind T, Axelson M, Olbe L : Relationship between gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. Gut 1986; 27: A 1255

106.- Hansky J, Stern A I, Korman M G y cols.: Effects of long-term cimetidine on serum gastrin in duodenal ulcer. Dig Dis Sci 1979; 24: 468-470

107.- Mohammed R, Holden R J, Hearn J B y cols.: Effects of eight weeks' continuous treatment with oral ranitidine and cimetidine on gastric acid secretion, pepsin secretion and fasting serum gastrin. Gut 1983; 24: 61-64

108.- Giacosa A, Cheli R, Molinari F y cols.: Comparison between ranitidine, cimetidine, pirenzepine and placebo in the short treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1982; 17(suppl. 72): 215-219

109.- Peters M N, Feldman M, Walsh J H y cols.: Effect of gastric alkalization on serum gastrin concentration in humans. Gastroenterol 1983; 85: 35-39

- 110.- Allen J M, Adrian T E, Webster J y cols.: Effect of single dose of omeprazole on the gastrointestinal peptide response to food. Hepatogastroenterol 1984; 31: 44-46
- 111.- Howden C W, Kenyon C J, Beastell G H y cols.: Inhibition by omeprazole of adrencortical response to ACTH : Clinical studies and experiments on bovine adrenal cortex in vitro. Clin Sci 1986; 70: 99-102
- 112.- Ekman L, Hansson E, Havu N y cols.: Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (suppl. 108): 53-69
- 113.- Isal J P, Roche Y, Dahan R y cols.: Action de l'oméprazole sur la vitesse d'évacuation de gastrique des solides chea l'homme. Gastroenterol Clin Biol 1986; 10: 190 A
- 114.- Horowitz M, Hetzel D J, Buckle P J y cols.: The effect of omeprazole on gastric emptying in patients with duodenal ulcer disease. Br J Clin Pharmacol 1984; 18: 791-794
- 115.- Howden C W, Reid J L: Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor : lack of effect on renal handling of electrolytesand urinary acidification. Eur J Clin Pharmacol 1984; 26: 639-640
- 116.- Sharma B K, Santana I A, Wood E C: Intragastric bacteriaal activity and nitrosation before, during and after treatment with omeprazole. Br Med J 1984; 289: 717-719
- 117.- Stockbruegger R W, Cotton P B, Eugenides N y cols.: Intragastric nitrites, nitrosamines, and bacterial overgrowth during cimetidine treatment. Gut 1982; 23: 1048-1054
- 118.- Stockbruegger R W: Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. Scand J Gastroenterol 1985; 20 (suppl. 111): 7-16
- 119.- Jones C D G , Langman M J S, Vessey M P : Rewiew: Post-marketing surveillance of the safety of cimetidine- the problems of data interpretation. Aliment Pharmacol Ther 1987; 1: 167-177

- 120.- Havu N, Mattsson H, Ekman L y cols.: ECL-cells carcinoids in the rat gastric mucosa following long term administration of ranitidine. Digestion 1990; 45: 189-215
- 121.- Lloyd-Davies K A, Rutgersson K, Solvell L : Omeprazole in Zollinger-Ellison Syndrome: Fouryear international study. Gastroenterol 1986; 90: 1523
- 122.- Mignon M, Lehy T, Bonnefond A y cols.: Development of gastric argyrophil carcinoid in a case of SZE with primary hyperparathyroidism during long-term antiseecretory treatment. Cancer 1987; 59:1959-1962
- 123.- Jones D B, Howden C W, Burget D W y cols.: Acid suppression in duodenal: a meta-analysis to define optimal dosing with antiseecretory drugs. Gut 1987; 28: 1120-1127
- 124.- Meyrick T M, Misiewicz J J, Trotman I F y cols.: Omeprazole in duodenal ulceration: acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. Br Med J 1984; 289: 525-528
- 125.- Prichard P J, Rubinstein D, Jones D B y cols.: Double-blind comparative study of omeprazole 10 mg and 30 mg daily for healing duodenal ulcers. Br Med J 1985; 290: 601-603
- 126.- Rohner H G, Hutteman W, Du Bosque G y cols. : Oral omeprazole, 20 mg versus 30 mg once daily : effect on healing rates in 115 duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1986; 21(Suppl. 118): 173-174
- 127.- Hui W M, Lam S K, Lau W Y: Omeprazole versus ranitidina for duodenal ulcer - one-week, low-dose regimens and factors affecting healing. Gastroenterol 1987; 92: 1443
- 128.- Belgian Multicentre Group: Rate of duodenal ulcer healing during treatment with omeprazole. A double-blind comparison of a daily dose of 30 mg versus 60 mg. Scand J Gastroenterol 1986; 21(suppl. 18): 175-176

129.- Naesdal J, Lind T, Bergsaker-Aspoy J y cols.: The rate of healing of duodenal ulcers during omeprazole treatment. Scand J Gastroenterol 1985; 20:691-695

130.- Bardhan K D, Bianchi-Porro G, Bose K y cols.: A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. J Clin Gastroenterol 1986; 8: 408-413

131.- Walan A: Experience with omeprazole in duodenal ulcers. Scan J Gastroenterol 1989; 3(suppl. A): 49A-53A

132.- Harvard D R, Stott N C, Barber J H y cols.: Treatment of peptic ulcer in general practice and in hospital: a comparison of omeprazole and cimetidine. Br J Clin Pract 1990; 44: 13-16

133.- Bianchi-Porro G, Parente F: Omeprazole in the treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989; 24(Suppl. 166): 148-53

134.- Walan A: Clinical utility and safety of omeprazole. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1989; 11 (suppl. 1): 107-111.

135.- Bader J P: Effect of omeprazole on the scarring of duodenal ulcer: Comparison with cimetidine. Gastroenterol Clin Biol 1986; 10: 190A

136.- Archambault A P, Paré P, Bailey R J: Omeprazole (20 mg daily) versus cimetidine (1200 mg daily) in duodenal ulcer healing and pain relief. Gastroenterol 1988; 93: 1130-1134

137.- Crowe J P, Wilkinson S P, Bate C M: Once-daily omeprazole is superior to once-nightly cimetidine in treatment of duodenal ulcer. Gastroenterol Int 1988; 1(Suppl. 1): A282

138.- Classen M, Dammann H G, Domschke W : Short-term treatment of duodenal ulcer with omeprazole and ranitidine. Results of German multicentre study. Dtsch Med Wochenschr 1985; 110: 210-215

139.- Marks I N, Winter T A, Lucke W: Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing. S Afr Med J 1988; 74(Suppl): 54-56

140.- Lauritsen K, Rune S J, Bytzer P y cols.: Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. A double-blind comparative study. N Engl J Med 1985; 312: 958-961

141.- McFarland R J, Bateson M C, Green J R B y cols.: Omeprazole provides quicker symptom relief and duodenal ulcer healing then ranitidine. Gastroenterol 1990; 98: 278-283

142.- Diaz de Rojas F, Ponce García J: Omeprazol y el tratamiento de mantenimiento: ¿ nuevos conceptos en terapias tradicionales ?. Anales Medicina Interna 1992; 9 (9): 450-454

143.- Marshall B J, Goodwing C S, Warren J R: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988; 2: 1537-1442

144.- Monés J, Sáinz S: Úlcera péptica, gastritis y *Campylobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 1988; 11(Suppl.1): 31-38

145.- Tytgat G N J, Rauws E A J: Significance of *Campylobacter Pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1987; 1 (Suppl. 1): 527-539

146.- Lauritsen K, Anderson B N, Laursen L S: Omeprazole 20 mg, three days a week and 10 mg daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Gastroenterol 1991; 100: 663-669

147.- Bianchi-Porro G, Bolling E: Maintenance treatment with omeprazole in the prevention of duodenal ulcer relapse a double-blind comparative trial. Gastroenterol 1990; 98: A-21

148.- Logan R P, Bardhan K D, Celestin L R y col.: Eradication of *elicocacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multicentre trial of omeprazol with or without claritromycin. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(4):417-442

- 149.- Figueroa G, Acuna R, Troncosi M y cols.: Low *Helicobacter* reinfection rate after triple therapy in chilean duodenal ulcer patients. Am J Gastroenterol 1996; 91(7):1395-1399
- 150.- Porro G B, Lazzaroni M, Bargiggia S y cols.: Omeprazole coupled with 2 antibiotics for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of ulcer recurrence. Am J Gastroenterol 1996: 91(4):695-700
- 151.- Jaspersen D, Korner T, Schorr W y cols.: Omeprazole amoxicillin therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer bleeding: preliminary results of a pilot study. J Gastroenterol 1995: 30(3):319-321
- 152.- Barbara L, Saggiaro A, Olsson J y cols.: Omeprazole 20 mg o.m. and ranitidina 150 mg b.d. in the healing of benign gastric ulcers - an Italian multicentre study. Gut 1987; 28: A1341
- 153.- Huttmann W: Kurzzeitbehandlung des ulcus ventriculi mit omeprazol in einmal taglicher dosierung. Dtsch Med Wochenschr 1985; 110: 18-19
- 154.- Francavilla A, Ingrosso M, Mongelli A: Omeprazole: a new antisecretory drug in the treatment of gastric ulcer. Dig Dis Sci 1986; 31 (Suppl.): 335S (Abstract 1330)
- 155.- Walan A, Bader J P, Classen M y cols.: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcers. N Engl J Med 1989; 320: 69-75
- 156.- Bate C M, Bradby G V H, Wilkinson S P: Omeprazole provides faster ulcer healing and symptom relief than cimetidina in the treatment of gastric ulcer. Gut 1988; 29: A1440
- 157.- Dicenta C, Pierzchala P A, Rhymer A R y cols.: Outline of clinical studies with a new H₂-antagonist: famotidine. Ital J Gastroenterol 1984; 16(2):181-182

158.- Walan A, Bader J P, Classen M y cols.: Omeprazole and ranitidine in the treatment of benign gastric ulcer - An international multicentre study. Gut 1987; 28: A1340

159.- Labenz J, Borsch G: Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. Gut 1994; 5(1):19-22

160.- Labenz J, Ruhl G H, Bertrans J y cols.: Medium-dose or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. Am J Gastroenterol 1994; 89(5):726-730

161.- Hetzel D J, Dent J, Reed W D y cols.: Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazol. Gastroenterol 1988; 95: 903-912

162.- Havelund T, Laursen L S, Skobo-Kristensen E y cols.: Omeprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double-blind comparative trial. Br Med J 1988; 296: 89-92

163.- Dent J, Hetzel D J, Mackinnon M A y cols.: Evaluation of omeprazole in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 166): 76-82

164.- Downton J, Dent J, Heddle R: Elevation of gastric pH heals peptic oesophagitis - a role for omeprazole. J Gastroenterol Hepatol 1987; 2: 317-324

165.- Bardhan K D: Refractory erosive oesophagitis: results of maintenance treatment with high dose H₂ receptor antagonists or omeprazole. Gut 1990; 31: A602

166.- Bate C M, Keeling P W N, O'Morain C A y cols.: Omeprazole provides faster healing and symptom relief of reflux oesophagitis than cimetidina. Gut, 1989; 302: A1493-A1494

167.- Bergman J F, Hamelin B, Barbier J P: Cost effectiveness comparison between omeprazole and ranitidine for treatment of reflux esophagitis. Gastroenterologie Clinique Biologique 1995; 19(5):482-486

- 168.- Vigneri S, Termini R, Leandro G y cols.: Comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 1995; 333(26):1106-1110
- 169.- Richter J E, Sabesin SM, Kogut DG y cols.: Omeprazole versus ranitidine or ranitidine/metoclorpramida in poorly response symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1996; 91(9):1766-1772
- 170.- Klinkerberg-Knol E C, Jansen J B M, Festen H P M y cols. : Double bind multicentre comparison of omeprazol and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Lancet 1987; 1: 349-351
- 171.- Vantrappen G, Rutgeerts L, Schurmans P y cols.: Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in short.term treatment of ulcerative reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1988; 33: 523-529
- 172.- Zeitoun P: Comparison of omeprazole with ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989; 24 (suppl. 166): 83-87
- 173.- Ludell L: Long-term treatment of gastroesophageal reflux disease with omeprazol. Scan J Gastroenterol 1994; 29(S201):74-78
- 174.- Hallerback B, Unge P y Carling L: Omeprazole and ranitidine in long term treatment of reflux esophagitis. Gastroenterol 1994; 107(5):1305-1311
- 175.- Kimming J M: Treatment and prevention of relapse of mild oesophagitis with omeprazole and cisapride - comparison of 2 strategies. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(3): 281-282
- 176.- Dammann H G, Walter Th A, Müller P y cols.: The role of H₂-antagonist in Zollinger-Ellison syndrome. Ital J Gastroenterol 1984; 16 (2): 167-169
- 177.- Lambers C B C, Lind T, Moberg S: Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome. Effects of a single dose and a long-term treatment in patients resistant to histamine H₂-receptor antagonists. N Engl J Med 1984; 310: 758-761

- 178.-García Rodrigues L A: Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. Br Med J 1994; 308:503-506
- 179.- Lindquist: Endocrine adverse effects of omeprazole. Br Med J 1992; 305:451-452
- 180.-Sivakumar K, Dalakas M C: Autoimmune syndrome induced by omeprazole. Lancet 1994; 344(7):619-620
- 181.-Beutler M, Hartmann K, Gartmann J: Arthralgias and omeprazole. Br Med J 1994; 309(17):1620
- 182.- Kraus A, Flores Suarez L F: Acute gout associates with omeprazole. Lancet 1995; 345(18):461-462
- 183.- Anonymous: Sensory disorders with omeprazole I.V. Pres Intl 1995; 4(19):148
- 184.- Caulin C, Gouerou H, Bretagne J F y cols. : Tolérance de l'oméprazole chez l'insuffisant hépatique. Étude ouverte chez 24 cirrhotiques. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11: 42a
- 185.- Howden C W, Payton C D, Meredith P A y cols.: Antisecretory effect and oral pharmacokinetics of omeprazole in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1985; 28: 637-640
- 186.- Loof L, Adami H O, Gustavsson S y cols.: Omeprazole: no evidence for frequent hepatic reactions. Lancet 1984; 1: 1347-1348
- 187.- Andersson T: Omeprazole drug interaction studies. Clin Pharmacokinet 1991; 21(3): 195-212
- 188.- Paulsen O, Höglund P, Walder M : No effect of omeprazole induced hypoacidity on the bioavailability of amoxyciline or bacampicillin. Scand J Infect Dis 1989; 21: 219-223

- 189.- Oosterhuis B, Jonkman J H G: Omeprazole: pharmacology, pharmacokinetics and interactions. Digestion 1989; 44 (suppl. 1): 9-17
190. - Danhof M, Soons P A, Van Den Berg G y cols.: Interactions between nifedipine and omeprazole. Abstract n° PP 11.01. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36 (Suppl.): A258
- 191.- Gault H, Kalra J, Ahmed M y cols.: Influence of gastric pH on digoxin biotransformation I: intragastric hydrolysis. Clin Pharmacol Ther 1980; 27: 16-21
- 192.- Tuynman H A R E, Festen H P M, Rohss K y cols.: Lack of effect of antacids on plasma concentrations of omeprazole given as enteric-coated granules. Br J Clin Pharmacol 1987; 24: 833-835
- 193.- Howden C W, Reid J L: The effect of antacids and metoclopramide on omeprazole absorption and disposition. Br J Clin Pharmacol 1988; 25: 779-781
- 194.- Webster L K, Jones D B, Mihaly G W y cols.: Effect of omeprazole and polyethylene glycol-400 on antipyrine elimination by isolated perfused rat liver. J Pharma Pharmacol 1984; 36: 470-472
- 195.- Gugler R, Jensen J C: Drugs other than H₂-receptor antagonists as clinically important inhibitors of drug metabolism in vivo. Pharmacol Ther 1987; 33: 133-137
- 196.- Sutfin T, Balmer K, Bostrom H y cols.: Stereoselective interaction of omeprazol with warfarin in healthy men. Ther Drug Monit 1989; 11: 176-184
- 197.- Gugler R, Jensen J C: Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism - studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. Gastroenterol 1985; 89: 1235-1241

- 198.- Prichard P J, Walt R P, Kitchingman G K y cols.: Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. Br J Clin Pharmacol 1987; 24: 543-545
- 199.- Andersson T, Lundborg P, Regårdh C G: Lack of effect of omeprazole treatment of steady-state plasma levels of metoprolol. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 61-65
- 200.- Henry D, Brent P, Whyte I y cols.: Propranolol steady-state pharmacokinetics are unaltered by omeprazole. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 369-373
- 201.- Blohmé I, Andersson T, Idström J P: No interaction between omeprazole-cyclosporine. Gastroenterol 1991; 100: A721
- 202.- Ley del medicamento 25/1990 del 20 de Diciembre, Art. 8. Boletín Oficial del Estado nº 306, del 22 de Diciembre.
- 203.- Faulí i Trillo C: Tratado de Farmacia Galénica. 1ª Edición, Editorial Luzan, Barcelona 1993: 60
- 204.- Martin E W, Cook E F : Farmacia práctica de Remington. 2ª Edición, Unión Tipográfica de Ediciones Hispanoamericanas, Méjico 1965: 40-45
- 205.- Garret E R; Prólogo a SBARBATI N: Estabilidad de medicamentos. El Ateneo, Buenos Aires 1975.
- 206.- Garret E R: Prediction of stability in pharmaceutical preparations. J Am Pharm Assoc 1956; 45: 171-178
- 207.- Badal I, Bosch M, Castells E y cols.: Control de conservación. Tecnifarma 1993; 3 (febrero): 20-26
- 208.- Selles E: Farmacia galénica general. Ediciones C. Oro. Madrid, 1988: 342

209.- Franquesa Graner R: Estabilidad del medicamento. 1^{era} edición. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Sant Hipolito de Voltrega, 1985: 1-371

210.- Voight R : Tratado de Tecnologia Farmacéutica. Ediciones Acribia. Zaragoza, 1982: 542

211.- International Conference on Harmonization (ICH): The stability testing of new drug substances and products. Draft number 3. Bruselas, Abril 1992

212.- Martínez Vázquez M^a J, Freire Fojo A: Estabilidad de las cápsulas de omeprazol reenvasadas en dosis unitarias. Farmacia Hospitalaria 1991; 15(2): 87-89

213.- Lang N A: Handbook of chemistry. 9^a edición. Handbook Publishers, INC. Sandusky, Ohio, 1956:1420-1422

214.- Grundevik I, Jermdal G, Balmer K y cols.: Fully automated gradient elution liquid chromatographic assay of omeprazole and two metabolites. J Pharm Biomed Analysis 1986; 4(3): 389-398

215.- Mihaly G W, Prichard P J, Smallwood R A y cols.: Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of omeprazole and its sulphone and sulphide metabolites in human plasma and urine. J Chromatography 1983; 278:311-319

216.- Amantea M A, Narang P K: Improved procedure for quantitation of omeprazole and metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatography 1988; 426: 216-222

217.- Lagerstrom P O, Persson B A: Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine using by liquid chromatography. J Chromatography 1984; 309: 346-356.

218.- USP 23. January 1995.