

Aplicación de la técnica de granulado matricial para la obtención de una formulación líquida pediátrica de omeprazol

Rouaz Khadija ^{*1}, Chiclana Rodríguez Blanca, Nardi Ricart Anna¹, Suñé Pou Marc^{1,2}, Mercadé Frutos Débora¹, Suñé Negre Josep María^{1,2} Pérez Lozano Pilar ^{1,2}, García Montoya Encarna^{1,2}

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Av. Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, España

² Grupo de Investigación en Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge (IDIBELL), Av. Gran via de l'Hospitalet, 199-203, 08090 L'Hospitalet de Llobregat, España.

*Correspondencia: khrouazr11@alumnes.ub.edu

1. Introducción

Los pacientes pediátricos requieren formas farmacéuticas adaptadas a sus necesidades, debido a que son una población heteromorfa y en proceso de maduración, caracterizado por cambios constantes. Ante esta situación y, de forma frecuente, en los entornos hospitalarios se recurre a la formulación magistral como método para elaborar formulaciones adaptadas y apetecibles por los pacientes pediátricos [1, 2].

El omeprazol es uno de los principios activos más usados en formulación magistral para el tratamiento de alteraciones gastrointestinales en pacientes pediátricos. Su estabilidad depende del pH: se degrada rápidamente en medio ácido, pero permanece prácticamente estable en condiciones alcalinas. Por esta razón, se administra por vía oral, en forma de cápsulas que contienen gránulos con cubierta entérica, para prevenir su ionización por el medio ácido gástrico y favorecer su absorción en el duodeno [3-7]. Ahora bien, en la mayoría de las formulaciones pediátricas se utiliza el omeprazol sin recubrimiento entérico, -como es el caso de la formulación de omeprazol 2 mg/mL en suspensión de goma xantana [8]-, lo que influye, directamente, en su eficacia terapéutica y estabilidad [9].

En este trabajo se aportan los resultados de la

aplicación de la técnica de granulado matricial para la obtención de una formulación pediátrica de omeprazol con recubrimiento entérico. Cabe decir que el proceso de la elaboración de dicho granulado está pensado para que su ejecución tenga lugar en los servicios de farmacia hospitalaria, de forma magistral, sin la necesidad de equipos industriales [10].

2. Materiales y métodos

Los materiales usados han sido: Omeprazol micronizado (Laboratorios Dr. Esteve S. A. (Barcelona)), Polivinilpirrolidona, Eudragit® NE 30 D, Etilcelulosa y Alginato de sodio.

Para la obtención del granulado matricial, se sigue la tecnología de granulación por vía húmeda.

3. Resultados y Discusión

En relación con la polivinilpirrolidona (aglutinante) se ha usado para favorecer el amasado y la formación del granulado.

Para conferir características de gastro-resistencia a la formulación de omeprazol, se ha optado por los excipientes Eudragit® NE 30 D, etilcelulosa y alginato de sodio, en distintas concentraciones.

Tabla 2. Granulado matricial con Eudragit® NE 30 D.

Excipiente	Porcentaje (%)
Omeprazol micronizado	64,67
Eudragit® NE 30 D	31,65 (en seco)
Polivinilpirrolidona	3,88

Al realizar esta prueba es de especial relevancia destacar que el Eudragit® NE 30 D es una dispersión líquida de un copolímero neutro a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo. Al ser así, no se ha podido añadir más cantidad de este excipiente que la expuesta en la Tabla 1. Se ha intentado humectar la mezcla en fases sucesivas para, poder añadir más cantidad, pero no ha sido posible ya que el granulado final tenía una consistencia muy dura lo que impedía su tamizado manual.

Con las condiciones de la prueba (Tabla 1) no se han conseguido resultados óptimos de gastro-resistencia. Al hacer el análisis HPLC de los minigránulos conseguidos, después de haberlos sometido a un medio ácido (pH 1,2) durante una hora, éstos se degradan en un porcentaje del 56 %, aproximadamente.

Tabla 2. Granulado matricial con etilcelulosa.

Excipiente	Porcentaje (%)
Omeprazol micronizado	50,00
Etilcelulosa N 100	47,00
Polivinilpirrolidona	3,00

Referencias bibliográficas

1. Cañete CR, García MP, García BP, Cabañas MJP. Formulación magistral y excipientes en pediatría. *El Farmacéutico. Hospitales*. 2018;213:22-8.
2. Rouaz K, Chiclana BR, Nardi AR, Suñé MP, Mercadé DF, Suñé JMN, Pérez PL, García EM. Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):387.
3. Flórez JB, Armijo JAS, Mediavilla AM. *Farmacología Humana*. 6a ed. Elsevier España SL, editor. 2014; p. 708-722.
4. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 15 Jan 2017;11(1):27-37.
5. RFE. RFE Omeprazol [Internet]. BOE. 2013.
6. USP-NF. Omeprazole [Internet]. 2020.
7. Rang H, Dale M. *Farmacología*. 10a ed. Elsevier España SLU, editor. 2020; p. 395-407.

En este caso, el usar etilcelulosa N 100 tampoco ha permitido elaborar un granulado matricial. Debido a las características reológicas de los componentes de la fórmula (Tabla 2), el granulado final no ha sido lo suficientemente consistente por lo que se deshacía fácilmente. Cabe mencionar que la utilización de dispersiones acuosas de etilcelulosa ha supuesto los mismos problemas que con el Eudragit® NE 30 D.

Tabla 3. Granulado matricial con alginato de sodio.

Excipiente	Porcentaje (%)
Omeprazol micronizado	50,00
Alginato de sodio	47,00
Polivinilpirrolidona	3,00

Por último, se ensayó la fórmula de la Tabla 3, pero no se ha alcanzado la elaboración de un granulado, ya que el amasado con agua provocó la gelificación del alginato de sodio y el amasado final ha adquirido una consistencia de gel. Para evitarlo se usó etanol para la elaboración del amasado, pero la mezcla tampoco compactaba.

4. Conclusiones

Con los resultados expuestos no ha sido posible conseguir un recubrimiento entérico del omeprazol. Por tanto, se debe continuar con la experimentación.

Agradecimientos

Se agradece a Laboratorios Dr. Esteve S. A. (Barcelona) por la cesión desinteresada del principio activo.

8. Fagron. Omeprazol base en suspensión Oral. 2010.
9. Rouaz K, Chiclana BR, Amorós LG, Nardi AR, Suñé MP, Mercadé DF, Suñé JMN, Pérez PL, García EM. Stability omeprazole 2 mg/ml suspension for use in paediatrics in different acidic media. PBP World Meeting. 2021.
10. Suñé JM. Preparación de cápsulas de gelatina duras entéricas en la Oficina de Farmacia (II). OFFARM. 1990;9(8):49-52.

Este trabajo debe ser citado como:

Rouaz K, Chiclana Rodríguez B, Nardi Ricart A, Suñé Pou M, Mercadé Frutos D, Suñé Negre J, Pérez Lozano P, García Montoya E. Aplicación de la técnica de granulado matricial para la obtención de una formulación líquida pediátrica de omeprazol. Rev Esp Cien Farm. 2021;2(2):233-5.