Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Estudio de estabilidad de una suspensión oral de Omeprazol elaborado en un área de Farmacotecnia Hospitalaria

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria

AUTOR

Antonio Moisés ROJAS MATOS

ASESOR

Dra. Mirtha ROQUE ALCARRAZ

Lima - Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Rojas A. Estudio de estabilidad de una suspensión oral de Omeprazol elaborado en un área de Farmacotecnia Hospitalaria [Tesis de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Antonio Moisés Rojas Matos
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46282889
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0008-9022-9728
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Dra. Mirtha Roque Alcarraz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08644654
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9154-5767
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Dr. Mario Carhuapoma Yance
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25469870
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Dra. Mirtha Roque Alcarraz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08644654
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Mg. Margarita Eva Lobaton Erazo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06225936
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Mg. José Fidel Jáuregui Maldonado
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	06960780
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Latitud: -12.078761 Longitud: -77.040275
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2024-2025
URL de disciplinas OCDE	Políticas de salud, Servicios de salud. https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02 Farmacología, farmacia. https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN FARMACIA HOSPITALARIA

Siendo las **10:00 hrs. del 19 de mayo del 2026** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el: Dr. Mario Carhuapoma Yance e integrado por los siguientes miembros: Dra. Mirtha Roque Alcarraz (asesora), Mg. Margarita Eva Lobaton Erazo y el Mg. José Fidel Jáuregui Maldonado; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"Estudio de estabilidad de una suspensión oral de Omeprazol elaborado en un área de Farmacotecnia Hospitalaria"**; presentado por el Q.F. **Antonio Moisés Rojas Matos.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Hospitalaria.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

18 (dieciocho) Muy bueno

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Q.F. **Antonio Moisés Rojas Matos,** el título de la Segunda Especialidad Profesional en **Farmacia Hospitalaria.**

Siendo las 11:18 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 11:18 hrs. del 19 de mayo de 2026.

Dr. Mario Carhuapoma Yance (P.P T.C.)
Presidente

Dra. Mirtha Roque Alcarraz (P.P T.C.)
Miembro - Asesora

Mg. Margarita Eva Lobaton Erazo (P. P.T.C.)
Miembro

Mg. José Fidel Jáuregui Maldonado (P. Asoc. T.C.)
Miembro

Observaciones:

Jr. Puno 1002 – Lima 1
Apartado Postal 4559 Lima 1
Teléfono 619-7000 anexo 4812
Email:upg.farmacia@unmsm.edu.pe

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dra. Mirtha Roque Alcarraz, en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen N° 00065/FFB-UPG/2024 de la tesis, cuyo título es: **ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA SUSPENSIÓN ORAL DE OMEPRAZOL ELABORADO EN UN ÁREA DE FARMACOTECNIA HOSPITALARIA,** presentado por el Q.F. **Antonio Moisés Rojas Matos,** para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **10** % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención de Título de Segunda Especialidad Profesional en Farmacia Hospitalaria.

Lima, 21 de mayo de 2026

UNMSM
Firmado digitalmente por ROQUE ALCARRAZ Mirtha FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 22.05.2026 22:06:22 -05:00

Firma de la asesora

Dra. Mirtha Roque Alcarraz

DNI: 08644654

* Según corresponda: bachiller, magíster, doctor; título profesional o título de segunda especialidad

La vigencia del presente certificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

Índice

I. INTRODUCCIÓN **1**
II. MARCO TEÓRICO **3**
2.1 Antecedentes: **3**
2.2. Aspectos teóricos: **7**
III. METODOLOGÍA **13**
3.1 Estrategia metodológica **13**
3.2 Tipo de investigación **13**
3.3 Diseño metodológico **14**
3.4. Unidad de análisis **14**
3.5. Población de estudio **14**
3.6 Muestra o tamaño de muestra **14**
3.9 Hipótesis y variables **16**
3.9.1 Hipótesis **16**
3.9.2 Sistema de variables **16**
3.10 Procedimiento de estudio de estabilidad **17**
3.10.3 Análisis de las formulaciones magistrales **18**
3.10.4 Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura **22**
3.11. Técnicas de procesamiento de la información **23**
3.12 Aspectos éticos **24**
IV. RESULTADOS **24**
V. DISCUSIÓN **33**
VI. CONCLUSIÓN **40**
VII. RECOMENDACIONES **41**
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **42**
IX. ANEXOS **47**
X. GLOSARIO **54**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1. Composición omeprazol 2 mg/mL suspensión oral 17
Tabla N° 2. Criterios de aceptación de calidad microbiológica de formas farmacéuticas líquidas orales no estériles 22
Tabla N° 3. Resultados organolépticos de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL . 25
Tabla N° 4. Resultados de pH de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL 26
Tabla N° 5. Resultados microbiológicos de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL 28
Tabla N° 6. Resultados de la estabilidad química de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL 29
Tabla N° 7. Estadísticos descriptivos de pH por día de análisis 29
Tabla N° 8. ANOVA de medidas repetidas para valores de pH 30
Tabla N° 9. Comparaciones múltiples de Tukey para pH 30
Tabla N° 10. Estadísticos descriptivos del contenido de omeprazol 31
Tabla N° 11. ANOVA de un factor para concentración de omeprazol 31
Tabla N° 12. Comparaciones múltiples de Tukey para concentración de omeprazol ... 32
Tabla N° 13. Evaluación de cumplimiento de BPM en la elaboración de suspensión oral de omeprazol 32

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica N° 1. Apariencia de suspensión de omeprazol 2 mg/mL..... 26
Gráfica N° 2. Variación de pH de muestras de suspensión de omeprazol 2 mg/mL..... 27
Gráfica N° 3. Tendencia de pH de muestras de suspensión de omeprazol 2 mg/mL.... 27

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL 47
Anexo 2. Análisis microbiológico de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL 50
Anexo 3. Preparación de medios de cultivo para pruebas microbiológicas 51
Anexo 4. Lectura de placas del análisis microbiológico de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL..... 52

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar si una suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL, preparada de forma extemporánea en el área de farmacotecnia hospitalaria, mantiene estabilidad física, química y microbiológica adecuada durante un período de 30 días, con el fin de establecer un tiempo de validez fundamentado en evidencia científica. Se trató de un estudio experimental, longitudinal y prospectivo en el que se elaboraron tres lotes de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL utilizando pellets de omeprazol, bicarbonato de sodio 8.4%, goma xantán, glicerina y agua destilada, siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura. Las muestras fueron almacenadas bajo refrigeración (2-8°C) y evaluadas en los días 1, 7, 14, 21 y 30 mediante análisis organolépticos, determinación de pH y análisis microbiológico según la USP 44; así como, cuantificación química mediante HPLC en los días 1, 15 y 30. Los datos fueron procesados mediante estadística descriptiva y ANOVA. Las características organolépticas permanecieron estables durante los 30 días, con un cambio leve hacia tonalidad amarillenta al día 30. El pH se mantuvo dentro del rango especificado (7.5-8.5), con valores de 8.33 (día 1) a 8.25 (día 30), con diferencias estadísticamente significativas ($F=75.18$, $p<0.001$) pero aceptables. El contenido de omeprazol presentó porcentajes de recuperación de 98.79% (día 1), 97.58% (día 15) y 93.73% (día 30), todos dentro del rango USP (90-110%), con diferencias significativas entre el día 1 y el día 30 ($p=0.002$). Los análisis microbiológicos cumplieron con los criterios de la USP 44, con aerobios totales ≤50 UFC/g, hongos y levaduras <10 UFC/g y ausencia de E. coli. El cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura fue satisfactorio en todas las dimensiones evaluadas. La suspensión oral de omeprazol 2 mg/ml elaborada en el área de farmacotecnia hospitalaria demostró estabilidad física, química y microbiológica adecuada durante 30 días bajo temperatura de refrigeración (2-8°C), por lo que se recomienda establecer un período de validez de 30 días, con un margen de seguridad basado en el porcentaje de recuperación obtenido. La formulación es viable para su implementación en la práctica clínica hospitalaria, beneficiando a pacientes con dificultades en la deglución de formas sólidas.

Palabras clave: Omeprazol, suspensión oral, estabilidad, farmacotecnia hospitalaria, preparación magistral, período de validez, Buenas Prácticas de Manufactura, HPLC.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine whether a 2 mg/mL omeprazole oral suspension, compounded extemporaneously in a hospital pharmacy compounding area, maintains adequate physical, chemical, and microbiological stability over a 30-day period, with the aim of establishing a beyond-use date supported by scientific evidence. This was an experimental, longitudinal, and prospective study in which three batches of 2 mg/mL omeprazole oral suspension were prepared using omeprazole pellets, 8.4% sodium bicarbonate, xanthan gum, glycerin, and distilled water, following Good Manufacturing Practices. Samples were stored under refrigeration (2–8°C) and evaluated on days 1, 7, 14, 21, and 30 through organoleptic analysis, pH determination, and microbiological testing according to USP 44, as well as chemical quantification by HPLC on days 1, 15, and 30. Data were processed using descriptive statistics and ANOVA. Organoleptic characteristics remained stable throughout the 30-day period, with only a slight shift toward a yellowish hue observed on day 30. pH remained within the specified range (7.5–8.5), with values from 8.33 (day 1) to 8.25 (day 30), showing statistically significant differences ($F=75.18$, $p<0.001$) that were nonetheless acceptable. Omeprazole content yielded recovery percentages of 98.79% (day 1), 97.58% (day 15), and 93.73% (day 30), all within the USP range (90–110%), with significant differences between day 1 and day 30 ($p=0.002$). Microbiological analyses met USP 44 criteria, with total aerobic counts ≤50 CFU/g, fungi and yeasts <10 CFU/g, and absence of E. coli. Compliance with Good Manufacturing Practices was satisfactory across all evaluated dimensions. The 2 mg/mL omeprazole oral suspension compounded in the hospital pharmacy area demonstrated adequate physical, chemical, and microbiological stability over 30 days under refrigeration (2–8°C); accordingly, a 30-day beyond-use date is recommended, with a safety margin based on the recovery percentages obtained. The formulation is viable for implementation in hospital clinical practice, benefiting patients with difficulties swallowing solid dosage forms.

Keywords: Omeprazole, oral suspension, stability, hospital pharmacy compounding, magistral preparation, beyond-use date, Good Manufacturing Practices, HPLC.

I. INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) representan una de las clases terapéuticas más prescritas a nivel mundial para el manejo de diversas patologías asociadas con la secreción ácida gástrica.[1,2] Estudios recientes han documentado extensamente tanto la eficacia terapéutica de estos agentes como los potenciales riesgos asociados a su uso prolongado.[2,3] Entre estos fármacos, el omeprazol destaca como uno de los agentes más utilizados en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica y en la profilaxis de hemorragia digestiva.[4,5] Su mecanismo de acción se fundamenta en la inhibición irreversible de la enzima H^+/K^+-ATPasa, lo que proporciona una supresión ácida potente y sostenida en el tiempo.[6]

A pesar de su amplia utilización clínica, una limitación significativa en el ámbito hospitalario es la disponibilidad restringida de presentaciones farmacéuticas líquidas. Esta situación afecta particularmente a poblaciones vulnerables que incluyen pacientes pediátricos, adultos mayores con disfagia, pacientes con sondas de nutrición enteral y pacientes críticos que no pueden recibir medicación en formas sólidas convencionales.

La farmacotecnia hospitalaria ha desarrollado respuestas a esta necesidad mediante la elaboración de preparaciones magistrales personalizadas. Sin embargo, la formulación de suspensiones orales de omeprazol presenta desafíos técnicos considerables. El principio activo exhibe inestabilidad inherente en medios acuosos, experimentando degradación rápida que depende de múltiples factores: pH del medio, temperatura de almacenamiento, exposición a la luz y presencia de oxígeno.[7,8]

La literatura científica reporta una variabilidad considerable en los períodos de validez establecidos para estas preparaciones, con rangos que oscilan desde 14 hasta 150 días bajo condiciones de refrigeración.[4,9] Allen Jr. sugiere períodos de hasta 45 días para suspensiones de 2 mg/mL2, mientras que Boscolo et al. documentaron 150 días empleando vehículos especializados4. Esta inconsistencia en los datos disponibles subraya la necesidad imperiosa de realizar estudios locales que consideren las características específicas de las materias primas disponibles, las condiciones ambientales particulares de cada región y la metodología analítica accesible en cada contexto.

En el contexto peruano, la Norma Técnica de Salud N° 122-MINSA/DIGEMID-V.01 establece el marco regulatorio para las preparaciones magistrales, especificando que estas deben elaborarse cumpliendo con Buenas Prácticas de Manufactura adaptadas al entorno hospitalario e implementando controles de calidad apropiados. La normativa requiere que los períodos de validez se establezcan basándose en evidencia científica cuando se disponga de estudios de estabilidad específicos. La escasez de investigaciones locales limita la implementación segura de estas preparaciones, considerando que factores como la calidad de las materias primas disponibles, las condiciones ambientales locales y los sistemas de almacenamiento influyen significativamente en la estabilidad del producto final.

El presente estudio surge de una necesidad identificada en el servicio de farmacia hospitalaria: contar con una suspensión oral de omeprazol que cumpla con estándares de calidad farmacéutica certificada. La demanda constante por parte de los servicios clínicos, particularmente desde pediatría, geriatría y medicina interna, motivó el desarrollo de un protocolo estandarizado y la ejecución de una investigación rigurosa sobre estabilidad.

El objetivo general fue evaluar la estabilidad física, química y microbiológica de una suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL elaborada extemporáneamente a partir de pellets de omeprazol y bicarbonato de sodio, para establecer un período de validez basado en evidencia científica. Los objetivos específicos incluyeron: determinar la estabilidad física mediante características organolépticas, evaluar la estabilidad química cuantificando el contenido mediante HPLC-UV, verificar la estabilidad microbiológica según USP 44, monitorear el comportamiento del pH, y evaluar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura. Se seleccionó la concentración de 2 mg/mL por ser la más frecuentemente prescrita en el hospital para población pediátrica y por permitir dosificación precisa en el rango de 0.5-1.5 mg/kg/día recomendado para niños mayores de 2 años.

La relevancia del estudio radica en su contribución al conocimiento sobre preparaciones magistrales en el contexto de países en desarrollo, donde las preparaciones magistrales son frecuentemente la única alternativa terapéutica disponible. Los resultados proporcionan evidencia local que fundamenta la práctica profesional del químico farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria y ofrecen un modelo metodológico replicable para otros hospitales que deseen implementar servicios similares de farmacotecnia.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes:

Adamiak-Giera et al.[5] realizaron una investigación sobre los procesos degradativos de suspensiones de omeprazol bajo diferentes condiciones de pH y composiciones, con el propósito de optimizar su estabilidad en formulaciones líquidas. El equipo preparó tres tipos de formulaciones: O1 (constituida por gránulos recubiertos sometidos a molienda), O2 (gránulos combinados con bicarbonato al 8% y glicerina) y O3 (omeprazol en forma pura combinado con bicarbonato y glicerina). La evaluación de la liberación se efectuó mediante HPLC en condiciones que simulaban el tracto gastrointestinal. Los resultados demostraron que la formulación O3 alcanzó los mejores índices de recuperación con 74% de liberación a pH 6 y 65% a pH 6.8 ($p<0.05$), mientras que O2 exhibió mayor estabilidad comparada con O1. Los investigadores concluyeron que la composición ejerce una influencia decisiva en la estabilidad, recomendando la formulación con omeprazol puro y bicarbonato como la opción óptima para liberación inmediata y alta biodisponibilidad.

Allen Jr.[9] describió procedimientos para la preparación extemporánea de suspensiones orales de omeprazol en concentraciones de 1 y 2 mg/mL, con el objetivo de establecer períodos de validez seguros para pacientes pediátricos y neonatos. El procedimiento detallado incluyó la mezcla de bicarbonato de sodio con agua purificada, la incorporación de omeprazol, el ajuste de volumen final y el envasado en contenedores opacos con almacenamiento refrigerado. Los hallazgos indicaron una vida útil aproximada de 45 días para la concentración de 2 mg/mL bajo refrigeración, mientras que para 1 mg/mL se establecieron 14 días. El autor estableció condiciones prácticas de preparación, almacenamiento y etiquetado, enfatizando la importancia de mantener un pH alcalino y utilizar envases ámbar para preservar la integridad del fármaco.

Bernal Rivera y Ricaurte Neira[10] investigaron la estabilidad de cuatro formulaciones magistrales de omeprazol en suspensión pediátrica con el fin de determinar cómo influye el vehículo en su estabilidad. Las formulaciones se elaboraron utilizando cápsulas de omeprazol 20 mg con diferentes vehículos: agua purificada (F1), aqua conservans (F2), Ora-Plus (F3) y Ora-Sweet (F4). La evaluación de parámetros físicos, químicos y microbiológicos se realizó durante 30 días bajo dos condiciones: refrigeración (2-8°C) y temperatura ambiente, aplicando ANOVA para el análisis estadístico. Aunque todos los

análisis químicos y microbiológicos se mantuvieron dentro de rangos aceptables, se identificaron variaciones en características físicas según el vehículo empleado y las condiciones de almacenamiento. Los autores establecieron que la estabilidad depende de la interacción entre el vehículo, el principio activo y las condiciones de almacenamiento, destacando que Ora-Plus (F3) mostró el mejor cumplimiento con los límites establecidos por la USP 38.

Boscolo et al.[4] desarrollaron y evaluaron la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de suspensiones orales de omeprazol 2 mg/mL destinadas específicamente a población pediátrica. El estudio preparó dos formulaciones distintas: A (basada en gránulos triturados) y B (utilizando omeprazol puro), ambas preparadas en base vehicular completa. El almacenamiento se realizó a 4°C y 25°C, efectuándose análisis mediante micro-HPLC en múltiples puntos temporales (0, 3, 7, 14, 30, 60, 90, 120 y 150 días). Adicionalmente, se evaluaron características organolépticas y microbiología según los estándares de la USP. La formulación A demostró mantener estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 150 días a 4°C y 14 días a 25°C. Por su parte, la formulación B se mantuvo estable durante 90 días bajo refrigeración, aunque los autores no recomiendan su almacenamiento a temperatura ambiente por más de 1 día. Los investigadores concluyeron que ambas formulaciones resultan adecuadas para uso pediátrico siempre que se respeten estrictamente las condiciones de almacenamiento especificadas, y que el método analítico utilizado fue apropiado para el estudio de su estabilidad.

Jackson et al.[11] realizaron un estudio comparativo de la estabilidad del omeprazol 2 mg/mL entre una suspensión magistral y el kit comercial FIRST®-Omeprazole, ambas almacenadas en jeringas orales bajo refrigeración. El equipo preparó cinco lotes de cada tipo en jeringas Luer-lock de 5 mL mantenidas a 2-8°C, cuantificando la potencia mediante HPLC-UV durante 30 días con estándares de la USP. Adicionalmente, evaluaron la recuperación tras el paso por sonda nasogástrica. Los resultados demostraron que el kit comercial mantuvo estabilidad dentro del rango aceptable (90-110%) durante los 30 días completos, mientras que la suspensión magistral cayó por debajo del límite aceptable a los 21 días. Se identificó una diferencia significativa en las concentraciones iniciales (1.98±0.04 vs 1.89±0.10 mg/mL, p=0.0244) y en la recuperación a 30 días (97.2% vs 87.0%). Los investigadores concluyeron que ambas presentaciones pueden

utilizarse con seguridad hasta 14 días, aunque el kit comercial ofrece estabilidad extendida hasta 30 días con mayor consistencia entre lotes.

Low et al.[12] evaluaron la estabilidad del omeprazol en polvo USP a concentraciones de 2, 5 y 10 mg/mL con el objetivo de establecer períodos de validez en el vehículo comercial Oral Mix Dry Alka SF. El omeprazol se suspendió en el vehículo (compuesto de carbonato/citrato de calcio) y se almacenó a 4°C, realizándose cuantificación mediante HPLC-PDA durante 70 días en puntos específicos (días 0, 7, 14, 28, 42, 56 y 70). Paralelamente, se monitorizó el pH, homogeneidad, color, olor y niveles microbiológicos. Todas las preparaciones permanecieron estables con concentraciones dentro del ±10% del valor inicial, pH aceptable (con disminución gradual de 9.0 a 7.7) y pruebas microbiológicas satisfactorias hasta completar los 70 días. Los autores concluyeron que esta base vehicular proporciona una opción conveniente y eficaz con un período de validez superior a los 28 días recomendados en formularios farmacéuticos australianos.

Makeen et al.[13] determinaron la vida útil (t_{90}) de suspensiones orales de omeprazol preparadas extemporáneamente con el propósito de establecer períodos de validez bajo diferentes condiciones de almacenamiento. Las muestras se almacenaron bajo refrigeración (2-8°C) y a temperatura ambiente (25°C±5°C), tomándose muestras en los días 0, 7, 14, 21 y 28 para análisis mediante espectrofotometría UV (301 nm). Los datos obtenidos se extrapolaron para estimar la vida útil. Los resultados determinaron un t_{90} de aproximadamente 32 días a temperatura ambiente y 54 días bajo refrigeración. Los investigadores concluyeron que las suspensiones extemporáneas exhiben estabilidad aceptable, con vida útil prolongada cuando se almacenan en frío, prácticamente duplicando el período respecto a temperatura ambiente.

Mejía Janampa [14] evaluó la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de una suspensión magistral de omeprazol 20 mg/5 mL con el objetivo de determinar su período de validez en el contexto hospitalario peruano. Se prepararon tres lotes almacenados tanto a temperatura ambiente como a 5±3°C, efectuándose análisis en los días 0, 7, 14, 16, 18, 20, 22, 24 y 30 mediante evaluación de parámetros organolépticos, pH, contenido por HPLC y estabilidad microbiológica. Los hallazgos revelaron cambios de coloración (de blanquecino a blanco-amarillo) desde el día 7 a temperatura ambiente y día 24 bajo refrigeración. Las concentraciones de omeprazol alcanzaron el 91.3% del valor inicial tanto en el día 14 como en el día 30 bajo ambas condiciones. El investigador concluyó

que la condición más favorable para conservar el principio activo es el almacenamiento a 5±3°C por hasta 22 días, estableciendo un período de validez conservador para preparaciones magistrales locales.

Spennacchio et al.[15] desarrollaron una solución oral extemporánea de omeprazol 1 mg/mL dirigida específicamente a pacientes con dificultades de deglución. Utilizaron la "Chopin base" (vehículo líquido de hidroxipropil-β-ciclodextrina con pH 8-9), realizando estudios de solubilidad y estabilidad fisicoquímica a 4°C y 25°C mediante HPLC. La solubilidad intrínseca del omeprazol fue determinada en 5.33±0.23 mg/mL a 25°C. Los resultados mostraron estabilidad química de 3 meses bajo refrigeración, pero únicamente 9 días a temperatura ambiente. Los autores concluyeron que esta formulación líquida resulta adecuada para pacientes que no toleran otras formas farmacéuticas, demostrando que las ciclodextrinas pueden mejorar significativamente tanto la solubilidad como la estabilidad del omeprazol, superando limitaciones de presentaciones comerciales disponibles.

Torres Hernández[16] estudió la estabilidad del omeprazol bajo condiciones de pH que simulan el tracto gastrointestinal pediátrico, con el propósito de orientar el desarrollo de formulaciones líquidas. Se utilizó un aparato de disolución de celda de flujo continuo, adaptándose y validándose un método analítico para cuantificar el fármaco en medios gástricos e intestinales según la Farmacopea Europea. El omeprazol fue sometido a tres ensayos que recreaban dichas condiciones fisiológicas. Los resultados demostraron degradación casi completa en medio gástrico ácido debido a su considerable inestabilidad, mientras que en medio intestinal presentó baja solubilidad y tendencia a precipitar al modificarse el pH durante el tránsito gastrointestinal. El investigador concluyó que este estudio constituye una base esencial para el desarrollo de formulaciones líquidas pediátricas, orientando la incorporación de agentes estabilizantes y protectores en futuras preparaciones.

Ramirez Huallcca[17] investigó la estabilidad de una suspensión magistral de omeprazol 2 mg/mL con el objetivo de establecer períodos de validez en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. La suspensión se preparó a partir de comprimidos de omeprazol 20 mg y bicarbonato de sodio 8.4%, evaluándose la estabilidad física (organoléptica), química (HPLC) y microbiológica (USP 44) tanto a temperatura ambiente como bajo refrigeración (2-8°C). La suspensión conservó estabilidad física y química durante 7 días a temperatura ambiente, mientras que bajo refrigeración mantuvo estas características

hasta 14 días, tras lo cual se observó degradación rápida. El investigador concluyó que el tiempo de vida útil es de 7 días sin refrigeración y hasta 14 días con refrigeración, estableciendo un período de validez conservador que el presente estudio busca extender mediante la optimización de la formulación y metodología analítica.

Rouaz-El-Hajoui et al.[18] realizaron una revisión sistemática para analizar críticamente las formulaciones pediátricas de omeprazol y los desafíos asociados a las preparaciones extemporáneas. Los autores examinaron diversas formas farmacéuticas incluyendo suspensiones, jarabes, tabletas, películas mucoadhesivas y supositorios, revisando aspectos fisicoquímicos, farmacocinéticos, farmacológicos y particularmente la estabilidad de preparaciones extemporáneas. El análisis identificó que la mayoría de formulaciones pediátricas propuestas carecen de pruebas adecuadas de gastro-resistencia y estabilidad, debiendo mantenerse refrigeradas con estabilidad limitada típicamente entre 2-4 semanas. La excepción notable fue un supositorio desarrollado por Bestebreurtje con estabilidad cercana a un año. Los autores concluyeron que existe una necesidad persistente de desarrollar formulaciones líquidas que superen las limitaciones actuales, especialmente mejorando la estabilidad prolongada y protección gastro-resistente, recomendando más investigaciones para resolver estos desafíos clínicos.

2.2. Aspectos teóricos:

2.2.1. Fundamentos químicos y farmacológicos del omeprazol

El omeprazol es un fármaco perteneciente a la clase terapéutica de inhibidores de la bomba de protones (IBP), clasificándose específicamente dentro del grupo de los benzimidazoles sustituidos.[4] Su denominación química es 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, con fórmula molecular $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ y peso molecular de 345.42 Da.[9] Su estructura molecular presenta características estructurales particulares que determinan tanto su comportamiento farmacológico como sus propiedades fisicoquímicas.[6] Además, es compuesto anfótero caracterizado por dos valores de pKa (4.0 y 8.8), lo que influye significativamente en su estabilidad y solubilidad en diferentes medios.[6] La estabilidad química del omeprazol constituye uno de los desafíos principales en el desarrollo farmacéutico, especialmente en formulaciones líquidas. Este compuesto es altamente susceptible a la degradación en medios ácidos, donde se transforma rápidamente en productos de degradación como el sulfenamida y el

sulfuro correspondiente.[10] Esta característica de inestabilidad ácida es paradójica considerando que el omeprazol requiere activación en el ambiente ácido de las células parietales para ejercer su efecto terapéutico. El omeprazol actúa como un profármaco que requiere activación específica en el ambiente ácido de los canalículos secretores de las células parietales gástricas.[8] Una vez activado, se une de forma irreversible a la enzima H^+/K^+-ATPase (bomba de protones), bloqueando la secreción ácida gástrica de manera selectiva y potente.[19] Este mecanismo de acción único confiere al omeprazol una alta especificidad y eficacia terapéutica, con una duración de acción prolongada que persiste incluso después de la eliminación del fármaco del plasma. La farmacocinética del omeprazol presenta características particulares que influyen en el diseño de formulaciones pediátricas. Tras la administración oral, el fármaco se absorbe rápidamente en el intestino delgado, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5 a 3.5 horas[20] El metabolismo hepático extenso, principalmente a través del citocromo P450 2C19 (CYP2C19), determina una vida media de eliminación de 0.5 a 1 hora en adultos, aunque puede variar significativamente en población pediátrica debido a la ontogenia de las enzimas metabolizadoras.[21] El uso de omeprazol en población pediátrica presenta consideraciones farmacocinéticas y farmacológicas específicas que justifican el desarrollo de formulaciones líquidas apropiadas.[20] Los niños menores de dos años muestran una capacidad metabólica reducida del CYP2C19, resultando en una exposición sistémica prolongada y potencialmente mayor eficacia terapéutica con dosis ajustadas.[22] Adicionalmente, factores como el pH gástrico más elevado en lactantes y la inmadurez del sistema gastrointestinal pueden influir en la activación y eficacia del fármaco.

2.2.2. Estabilidad farmacéutica en formulaciones líquidas

2.2.2.1 Fundamentos de la estabilidad farmacéutica

La estabilidad farmacéutica se define como la capacidad que posee un producto farmacéutico para mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas (capacidad de liberación para una posible bioexención) dentro de límites especificados durante todo su período de vida útil.[23] En el contexto de las formulaciones líquidas de omeprazol, la estabilidad adquiere una complejidad particular debido a la naturaleza intrínsecamente inestable del principio activo en medios acuosos y las múltiples vías de degradación posibles.

Los estudios de estabilidad diseñados para formulaciones líquidas deben abordar diversos aspectos críticos que incluyen la degradación química, cambios físicos, crecimiento microbiano y alteraciones en las propiedades organolépticas.[24] La degradación química del omeprazol en formulaciones líquidas sigue principalmente cinética de primer orden, siendo altamente dependiente del pH, temperatura, luz y presencia de oxígeno.[25] Los productos de degradación más comunes incluyen el sulfuro de omeprazol, sulfenamida y diversos compuestos de oxidación que pueden afectar tanto la eficacia terapéutica como la seguridad del producto.

2.2.2.2 Factores que afectan la estabilidad del omeprazol

El pH representa el factor más crítico que afecta la estabilidad del omeprazol en formulaciones acuosas. Estudios han demostrado que la estabilidad máxima se alcanza en un rango de pH entre 10 y 11, donde la degradación se minimiza significativamente. [26] Sin embargo, este pH alcalino plantea desafíos importantes para la formulación, incluyendo problemas de palatabilidad, compatibilidad con excipientes y estabilidad de otros componentes de la formulación.

La temperatura constituye otro factor determinante en la estabilidad del omeprazol, siguiendo la ecuación de Arrhenius para la velocidad de degradación.[27] Estudios de estabilidad acelerada han mostrado que por cada 10°C de incremento en la temperatura, la velocidad de degradación puede aumentar entre 2 a 4 veces, dependiendo de las condiciones de pH y formulación específica. La exposición a la luz, particularmente la radiación UV, cataliza reacciones de fotodegradación que pueden generar productos de degradación adicionales.[28]

2.2.2.3 Estrategias de estabilización

Las estrategias de estabilización para formulaciones líquidas de omeprazol incluyen el control riguroso del pH mediante sistemas buffer apropiados, el uso de antioxidantes para prevenir la degradación oxidativa, y la incorporación de agentes quelantes para neutralizar iones metálicos catalíticos.[29] La formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas ha demostrado ser una estrategia efectiva para mejorar tanto la estabilidad como la solubilidad del omeprazol en medios acuosos.[8]

El uso de excipientes protectores como la hipromelosa (polímero semisintético utilizado como espesante) y fosfato disódico dihidratado ha mostrado efectos beneficiosos en la estabilización del omeprazol, actuando tanto como estabilizadores de pH como protectores contra la degradación química.[19] Adicionalmente, el envasado en recipientes protegidos de la luz y el almacenamiento bajo condiciones controladas de temperatura contribuyen significativamente a mantener la estabilidad del producto.

2.2.3. Desarrollo y optimización de formulaciones líquidas

2.2.3.1 Consideraciones de diseño farmacéutico

El desarrollo de formulaciones líquidas de omeprazol requiere un enfoque multidisciplinario que integre principios de química farmacéutica, tecnología farmacéutica y farmacocinética clínica.[5] Las consideraciones de diseño incluyen la selección de un sistema de solventes apropiado, el control del pH, la incorporación de excipientes funcionalmente relevantes y la evaluación de la compatibilidad entre componentes. La formulación debe equilibrar la estabilidad química del principio activo con las propiedades organolépticas aceptables para población pediátrica.

La selección de excipientes constituye un aspecto crítico en el desarrollo de formulaciones pediátricas de omeprazol. Los edulcorantes, aromatizantes y colorantes deben ser cuidadosamente evaluados no solo por su compatibilidad química con el omeprazol, sino también por su seguridad en población pediátrica.[30] La FDA y la EMA han establecido guías específicas para excipientes en formulaciones pediátricas, limitando el uso de ciertos conservantes, edulcorantes artificiales y alcohol.

2.2.3.2 Métodos analíticos para control de calidad

El desarrollo de métodos analíticos validados representa un componente fundamental en los estudios de estabilidad de formulaciones líquidas de omeprazol. La cromatografía líquida de alta performance (HPLC) constituye la técnica analítica de referencia para la cuantificación de omeprazol y sus productos de degradación, ofreciendo la especificidad y sensibilidad requeridas para estudios de estabilidad.[4] Los métodos deben ser validados según las guías internacionales ICH Q2(R1), demostrando especificidad, linealidad, exactitud, precisión, límite de detección y cuantificación.

El desarrollo de métodos indicadores de estabilidad (stability-indicating methods) es esencial para distinguir el principio activo de sus productos de degradación y determinar el perfil de impurezas en tiempo real.[9] Estos métodos deben ser capaces de separar y cuantificar no solo el omeprazol intacto, sino también los principales productos de degradación como el sulfuro y sulfenamida correspondientes.

2.2.3.3 Validación del proceso de manufactura

La validación del proceso de manufactura para formulaciones líquidas de omeprazol debe demostrar la reproducibilidad y consistencia en la producción de lotes que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.[6] El proceso incluye la validación de equipos, procedimientos de mezclado, control de temperatura y tiempo, sistemas de filtración y llenado aséptico cuando sea aplicable.

Los parámetros críticos del proceso (CPP, por sus siglas en inglés) deben ser identificados y controlados durante la manufactura, incluyendo la velocidad y tiempo de mezclado, temperatura durante el proceso, secuencia de adición de componentes y condiciones ambientales del área de producción.[7] La implementación de principios de Calidad por diseño (Quality by Design, QbD) permite una comprensión más profunda del proceso y facilita la optimización continua de la formulación.

2.2.4. Aplicaciones clínicas y patologías tratadas

2.2.4.1 Indicaciones clínicas en población pediátrica

Las formulaciones líquidas de omeprazol están indicadas para el tratamiento de diversas patologías gastrointestinales en población pediátrica, siendo particularmente importantes en pacientes que no pueden deglutir formas farmacéuticas sólidas.[8] Las principales indicaciones incluyen la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlceras pépticas, síndrome de Zollinger-Ellison y como terapia coadyuvante en la erradicación de *Helicobacter pylori*.[19]

La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa una de las indicaciones más frecuentes en pediatría, afectando aproximadamente del 1.8% al 8.2% de los niños a nivel mundial.[13] En lactantes y niños pequeños, los síntomas pueden incluir vómitos, irritabilidad, rechazo alimentario, falla en el crecimiento y complicaciones respiratorias.

El omeprazol ha demostrado eficacia en el control de síntomas y la cicatrización de lesiones esofágicas en pacientes pediátricos mayores de 1 año.

2.2.4.2 Úlceras pépticas y gastritis

Las úlceras pépticas en población pediátrica, aunque menos frecuentes que en adultos, representan una indicación importante para el uso de IBP.[21] La prevalencia de úlceras duodenales en niños oscila entre 8-45% de los casos de dolor abdominal recurrente, mientras que las úlceras gástricas son menos comunes. El omeprazol proporciona una cicatrización efectiva de las lesiones ulcerosas al suprimir la secreción ácida gástrica y crear un ambiente favorable para la reparación tisular.

La gastritis asociada a *Helicobacter pylori* constituye otra indicación relevante, especialmente en regiones con alta prevalencia de la bacteria.[20] El omeprazol forma parte de los esquemas de triple terapia recomendados para la erradicación de H. pylori en población pediátrica, en combinación con antibióticos apropiados como amoxicilina y claritromicina. La supresión ácida prolongada facilita la efectividad de los antibióticos y contribuye a la erradicación bacterial.

2.2.4.3 Síndrome de Zollinger-Ellison y condiciones hipersecretoras

El síndrome de Zollinger-Ellison, aunque raro en población pediátrica, requiere manejo especializado con dosis altas de IBP para controlar la hipersecreción ácida.[22] Esta patología se caracteriza por la presencia de gastrinomas que secretan gastrina de manera descontrolada, resultando en hipersecreción ácida gástrica severa y úlceras recurrentes. El omeprazol en formulación líquida permite el ajuste preciso de dosis y la administración en pacientes con dificultades de deglución.

Otras condiciones hipersecretoras que pueden beneficiarse del tratamiento con omeprazol incluyen la mastocitosis sistémica, adenomas endocrinos múltiples tipo 1 y estados post-quirúrgicos que cursen con hipersecreción ácida.[23] En estos casos, la formulación líquida ofrece ventajas en términos de ajuste de dosis y facilidad de administración.

2.2.4.4 Esofagitis erosiva y complicaciones del ERGE

La esofagitis erosiva representa una complicación grave del ERGE que requiere tratamiento intensivo con IBP para lograr la cicatrización de las lesiones mucosas.[24] El omeprazol ha demostrado eficacia en la cicatrización de esofagitis erosiva en pacientes pediátricos, con tasas de curación que alcanzan el 85-95% después de 8 semanas de tratamiento. La formulación líquida es particularmente útil en pacientes con esofagitis severa que pueden presentar disfagia u odinofagia.

Las complicaciones a largo plazo del ERGE no tratado incluyen estenosis esofágica, esófago de Barrett y, en casos extremos, adenocarcinoma esofágico.[26] Aunque estas complicaciones son menos frecuentes en población pediátrica, su prevención mediante el control adecuado del reflujo ácido justifica el uso de IBP en casos apropiadamente seleccionados. El omeprazol líquido permite un tratamiento de mantenimiento efectivo y bien tolerado en pacientes pediátricos con ERGE crónico.

III. METODOLOGÍA

3.1 Estrategia metodológica

La presente tesis se fundamenta en una metodología con predominio cuantitativo, en el cual se evalúa la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de una suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL, así como el desarrollo e implementación de mejoras en los procesos de preparación bajo estándares de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en un área de farmacotecnia hospitalaria.

El enfoque cuantitativo predominante permite la evaluación objetiva y reproducible de los parámetros críticos de calidad mediante métodos analíticos, incluyendo: estabilidad química por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), análisis fisicoquímico y evaluación microbiológica. El componente cualitativo complementa la investigación mediante la evaluación del cumplimiento de BPM.

3.2 Tipo de investigación

La investigación se clasifica como:

- **Cuasi-experimental**: Implica intervención controlada sobre las variables de estudio sin asignación aleatoria, evaluando el efecto de diferentes condiciones de almacenamiento y formulación sobre la estabilidad del producto.
- **Aplicada**: Su finalidad es resolver problemáticas específicas del ámbito hospitalario, generando conocimiento con utilidad práctica inmediata.
- **Longitudinal prospectiva**: Permite el seguimiento temporal de las variables de estabilidad.

3.3 Diseño metodológico

El diseño metodológico es cuasi-experimental, longitudinal, multifactorial**.**

3.4. Unidad de análisis

Suspensión oral de Omeprazol, elaborada en un área de Farmacotecnia Hospitalaria.

3.5. Población de estudio

Todas las suspensiones orales de omeprazol 2 mg/mL que pueden ser elaboradas bajo las condiciones estandarizadas del Área de Farmacotecnia Hospitalaria No Estéril.

3.6 Muestra o tamaño de muestra

Se elaboraron 3 lotes independientes de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL, a partir de capsulas de omeprazol 20 mg, en un Área de Farmacotecnia Hospitalaria, y almacenadas a una temperatura de refrigeración (2 - 8°C).

Cada lote fue evaluado según el tipo de análisis:

- **Análisis organoléptico, pH y microbiológico:** 5 tiempos (días 1, 7, 14, 21 y 30), generando 15 determinaciones por variable.
- **Análisis cuantitativo por HPLC:** 3 tiempos estratégicos (días 1, 15 y 30), generando 3 determinaciones.

3.7. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

Se utilizó una ficha de recolección de información de estudio de estabilidad (ver anexo 1)

3.8. Materiales:

3.8.1. Materiales de vidrio

- Recipientes de vidrio 100 y 250 mL
- Matraces Erlenmeyer 250 mL
- Probeta 100 mL y 250 mL
- Tubos de ensayos
- Varillas de vidrio

3.8.2. Medios de cultivo

- Agar Conkey – Marca Merck
- Caldo MacConkey– Marca Merck
- Agar Saboraud Dextrosa– Marca Merck
- Agar Digerido de Caseína y Soja – Marca Merck
- Caldo Digerido de Caseína y Soja – Marca Oxoid
- Buffer peptona solución amortiguadora – Marca Thermo Scientific Oxoid

3.8.3. Equipos

- Balanza analítica - marca Sartorius
- Estufa – marca Incucell
- Potenciómetro – marca Jenway, modelo 3510
- Micropipeta de 100 – 1000 uL – marca Transferpette Brand

3.8.4. Otros materiales

- Agua destilada 1 Litro.
- Algodón x 500 gramos.
- Frascos de vidrio de boca ancha de 250 mL y 500 mL
- Guantes estériles talla 7 1/2
- Gradilla de acero inoxidable.
- Piseta de 200 mL
- Placas Petri descartables – Marca Isolab
- Bolsas de polietileno

- Mechero bunsen

3.9 Hipótesis y variables

3.9.1 Hipótesis

Hi: La fórmula farmacéutica líquida de omeprazol de 2 mg/mL conserva la calidad y seguridad para un tiempo de vida útil de 30 días.

Ho: La fórmula farmacéutica líquida de omeprazol de 2 mg/mL no conserva la calidad y seguridad para un tiempo de vida útil de 30 días.

3.9.2 Sistema de variables

Independiente	
Variable	**Indicador**
Suspensión oral de omeprazol	Período de validez
Buenas Prácticas de Manufactura de suspensión oral de omeprazol	- Cumplimiento Buenas prácticas de almacenamiento - Personal competente para elaborar la formulación - Cumplimiento del control de calidad del preparado farmacéutico - Cumplimiento del manejo técnico de la documentación
Dependiente	
Variable	**Indicador**
Control de calidad	- Color: Blanco lechoso. - Olor: Característico. - Consistencia aparente: Fluido, semifluido. - Homogeneidad: Homogéneo, no homogéneo - pH: Rango de pH - Unidades Formadoras de Colonia

3.10 Procedimiento de estudio de estabilidad

3.10.1 Condiciones ambientales y área de trabajo

El área de Farmacotecnia No Estéril debe estar limpia, con control de limpieza. Se verificó que el Control de temperatura ambiente (rango de trabajo 20–25 °C) y humedad relativa (máximo 70% HR) estuviera dentro de los rangos aceptables. Se verificó el registro de Limpieza antes y después de la preparación de cada lote. Durante la preparación se usó de Equipos de protección personal (chaqueta, mascarilla, gorro, guantes); y se verificó los criterios de higiene personal (uñas cortas, sin joyas).

3.10.2. Preparación de omeprazol

Se prepararon 3 lotes de 500 mL de suspensiones de omeprazol oral, con una concentración de 2 mg/mL, utilizando omeprazol pellet obtenidas de capsulas de omeprazol y bicarbonato de sodio 8.4 %. Cada lote elaborado se envasó en frascos de 100 mL Se detalla a continuación los componentes de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL por cada lote de 500 mL:

Tabla N° 1. Composición omeprazol 2 mg/mL suspensión oral

Componentes	**Cantidad**
Omeprazol base (en forma de omeprazol pellets)	1 g
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético)	0.125 g
Bicarbonato de sodio 8.4 % c.s.p.	425 mL
Goma xantán	4 g
Glicerina	35 mL
Agua destilada	c.s.p 500 mL

Procedimiento:

1. Limpiar área de trabajo. Se pesó los pellets omeprazol obtenidos de cápsulas de omeprazol (1 g de omeprazol base), EDTA 0.125 g, goma xantán 4 g. Se midió 425 mL de bicarbonato de sodio y 35 mL de glicerina.

2. En un beaker de 50 mL, se disolvió 0.125 g EDTA en 15 mL agua destilada a 50-55°C con agitación hasta transparencia. Se enfrió a temperatura ambiente.

3. En un beaker, se mezcló 385 mL de solución de bicarbonato de sodio 8.4% con la solución preparada de EDTA. Se agregó los pellets de omeprazol y se agitó suavemente hasta su disgregación.

4. En un beaker con 40 mL de solución de bicarbonato de sodio 8.4%, se adicionó lentamente y con agitación constante 4 g de goma xantán. Se agitó por 4 minutos más y se dejó reposar por 10 minutos. Se reagitó por 2 minutos más y se reservó el gel formado.

5. Se incorporó el gel formado de goma xantán dividido en 5 fracciones a la dispersión de pellets de omeprazol, agitando suavemente hasta homogeneizar.

6. Se adicionó con agitación 35 mL de glicerina lentamente a la suspensión formada y se completó con agua destilada hasta 500 mL.

7. Se verificó el pH, el cual debió estar entre 7.5-8.5, el aspecto homogéneo y la viscosidad.

8. Finalmente, se repartieron en muestras de 100 mL y se envasaron en frascos ámbar de 120 mL. Se cerró herméticamente y etiquetó con: nombre, concentración 2 mg/mL, lote, fecha elaboración y condiciones de conservación (2-8°C, agitar antes de usar).

3.10.3 Análisis de las formulaciones magistrales

Para el análisis de estabilidad de las fórmulas de omeprazol 2mg/ml suspensión oral. Se realizaron muestreos de los lotes realizados a los días 1, para luego someterlo a una temperatura de conservación de 2-8°C. Posteriormente, se tomaron muestras de los lotes en conservación a los 7, 14, 21 y 30, sometiendo todas las muestras tomadas a análisis organoléptico, pH y microbiológico. Adicionalmente, se tomaron muestras de los lotes en conservación a los días 1, 15 y 30 días para el análisis químico por HPLC.

3.10.3.1 Determinación de la estabilidad física:

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

a) **Aspecto:** Se colocó una cantidad de muestra en vaso de precipitado, con el objetivo de observar la presencia o ausencia de algún tipo de partículas extrañas,

así como la homogeneidad de la suspensión y la ausencia de fases liquidas separadas.

b) **Color, olor y sabor:** Se tomó una muestra de la suspensión y se colocó en un vaso de precipitado para la evaluación del color (blanquecino), olor (odoro o inodoro) y sabor (ligeramente amargo).

c) **pH:** Se vertió una cantidad de muestra a un recipiente completamente limpio, lo suficiente para cubrir el electrodo del pHmetro. Se homogenizó la muestra mediante agitación y se introdujo el electrodo de vidrio del pHmetro.

   Especificación: pH: entre 7.5 – 8.5

3.10.3.2 Determinación de la estabilidad química:

La cuantificación del contenido de omeprazol en las muestras de suspensión oral fue realizada por un laboratorio externo especializado en análisis farmacéutico y con experiencia en el análisis de preparaciones magistrales. El laboratorio empleó Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con detector UV como técnica analítica, siguiendo metodología desarrollado por el mismo y basada en los principios establecidos en la monografía de omeprazol de la USP (USP-44).

3.10.3.3 Determinación de la estabilidad microbiológica:

Los análisis microbiológicos realizados a la suspensión oral de omeprazol se ejecutaron de acuerdo a la Edición 44 de la United State Pharmaopeia (USP 44),[31] tomando en consideración los capítulos <61> "Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de recuento microbiano" y <62> "Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de microorganismos específicas" (ver anexo 2), los cuales se detallan a continuación:

a) **Recuento total de microorganismos aerobios:**

Preparación del medio de cultivo:

1. Se pesó los gramos a utilizar de Agar tripticasa de soya (TSA).
2. Se colocó en un matraz y se agregó agua destilada cantidad suficiente.

3. Luego, se calentó utilizando una cocinilla eléctrica para homogenizar el medio de cultivo en el agua, moviendo hasta lograr su disolución completa.
4. Se distribuyó 750 mL de agar tripticasa de soya (TSA) en un frasco con tapa rosca, para llevar a esterilización.
5. Se realizó la esterilización en un autoclave, el cual utiliza vapor de agua a la temperatura 121 °C y a una presión de 15 libras dejando por un tiempo de 15 minutos.

Preparación de las muestras:

1. Primero se procedió agitar las muestras hasta obtener una dispersión homogénea.
2. Se transfirió 10 mL de la muestra a un frasco con 90 mL de diluyente. Se agitó hasta homogenizar.
3. Se tomó 2 placas Petri estériles por cada muestra y con ayuda de una micropipeta y puntas estériles se tomó 1 mL de la dilución previa, y se le colocó en cada una de las placas.
4. Se vertió aproximadamente 20 mL de agar TSA previamente licuado en baño Maria y atemperado en cada una de las placas.
5. Adicionalmente, se preparó un blanco con 1mL de diluyente y vertiendo aproximadamente 20 mL de agar TSA.
6. Seguidamente se dejó solidificar el agar en las placas y se incubó en posición invertida a 30 – 35° C de 3 a 5 días.

b) Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras

Preparación de medios de cultivo:

1.Se pesó los gramos a utilizar de Agar Sabouraud.
2. Se realizó el mismo procedimiento que se describió para la preparación de medios de cultivo de recuento total de microorganismos aerobios, desde el paso 2 al 5.

Preparación de las muestras:

1. Primero se procedió agitar las muestras hasta obtener una dispersión homogénea.
2. Se transfirió 10 mL de la muestra a un frasco con 90 mL de diluyente. Se agitó hasta homogenizar.

3. Se tomó 2 placas Petri estériles por cada muestra y con ayuda de una micropipeta y puntas estériles se tomó 1 mL de la dilución previa, y se le colocó en cada una de las placas.
4. Se vertió aproximadamente 20 mL de agar Saboraud previamente licuado en baño Maria y atemperado en cada una de las placas.
5. Adicionalmente, se preparó un blanco con 1mL de diluyente y vertiendo aproximadamente 20 mL de agar Saboraud.
6. Seguidamente se dejó solidificar el agar en las placas y se incubó en posición invertida a 23 – 25° C de 5 a 7 días.

c) Determinación de microorganismos específico: *Escherichia coli*.

Según el capítulo <1111> de la USP[32], los productos farmacéuticos no estériles, tal como una suspensión oral, no deben tener presencia de E. coli; en ese sentido, se realizó la prueba para determinar presencia o ausencia de este microorganismo.

Preparación de los medios de cultivo:

1. Se procedió a pesar los gramos necesarios a utilizar de caldo MacConkey y Agar MacConkey
2. Se colocó en un matraz los medios previamente pesados y se agregó agua destilada cantidad suficiente.
3. Luego, se calentó utilizando una cocinilla eléctrica para homogenizar el medio de cultivo en el agua, moviendo hasta lograr su disolución completa.
4. Se distribuyó 250 mL de agar MacConkey en un frasco con tapa rosca, para llevar a esterilización.
5. Se colocó 90 mL de caldo MacConkey en frascos estériles con tapa rosca para llevar a esterilización.
6. Se procedió a la esterilización en autoclave, el cual utiliza vapor de agua a la temperatura 121 °C y a una presión de 15 libras dejando por un tiempo de 15 minutos.
7. Finalmente, se vertió 20 mL de agar MacConkey esterilizado y aun licuado en placas Petri estériles y se dejó enfriar.

Preparación de las muestras:

1. Primero se procedió agitar las muestras hasta obtener una dispersión homogénea.

2. Se transfirió 10 mL de la muestra a un frasco con 90 mL de caldo TSB (Tryptic Soy Broth o Caldo Soja Tripticaseína). Se agitó hasta homogenizar.
3. De la dilución anterior, se transfirió 1 mL de la muestra a un frasco con 100 mL de caldo MacConkey. Se agitó hasta homogenizar.
4. Se incubó el caldo MacConkey inoculado con la muestra a 42 – 44° C durante 24 h.
5. Se tomó 2 placas Petri estériles por cada muestra y con ayuda de un asa de Kohl, se hizo el sembrado en placas de Agar MacConkey.
6. A continuación, se procedió a incubar el agar MacConkey inoculado a una temperatura 35 a 37 ° C por 24 horas.

Criterios de aceptación:

De acuerdo con el capítulo <1111> "Examen microbiológico de productos no estériles de la edición 44 de la United State Pharmaopeia (USP 44): Criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico"[32], los criterios de aceptación para la calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles de uso oral, como la suspensión oral de omeprazol, son los detallados a continuación, con la finalidad de detectar su ausencia o presencia del mencionado microorganismo:

Tabla N° 2. Criterios de aceptación de calidad microbiológica de formas farmacéuticas líquidas orales no estériles

Vía de administración	Recuento total de microorganismos aerobios (ufc/g o ufc/mL)	Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras (ufc/g o ufc/mL)	Microorganismos específicos
Uso oral	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	Ausencia de E. coli (1mL)

Adaptado de USP 44

3.10.4 Evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura

Para evaluar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura durante la elaboración de la suspensión oral de omeprazol, se diseñó una lista de verificación basada en la NTS N° 122-MINSAlDIGEMID-V.01 para preparaciones magistrales y el Manual

de Buenas Prácticas de Manufactura. La evaluación se realizó mediante observación directa y revisión documental, considerando las siguientes dimensiones:

a) Equipamiento e infraestructura:

- ✓ Verificación del estado y calibración de equipos: balanza analítica, pH-metro
- ✓ Control de temperatura y humedad del área de trabajo
- ✓ Disponibilidad de materiales y recipientes apropiados

b) Personal:

- ✓ Cumplimiento de normas de higiene personal
- ✓ Uso correcto de Equipos de Protección Personal (EPP)

c) Área de elaboración:

- ✓ Condiciones ambientales controladas (temperatura 20-25°C, HR <70%)
- ✓ Limpieza y desinfección del área antes y después de la preparación
- ✓ Orden y segregación de áreas

d) Control de calidad:

- ✓ Controles en proceso (pesada, pH, homogeneidad)
- ✓ Controles del producto terminado (análisis fisicoquímicos y microbiológicos)

e) Documentación:

- ✓ Procedimientos Operativos Estándar (POE) vigentes
- ✓ Registros de preparación (fórmula maestra, orden de preparación)
- ✓ Trazabilidad de lotes y materias primas
- ✓ Etiquetado apropiado

Se utilizó una escala dicotómica (Cumple/No cumple) para cada indicador, estableciendo un criterio de aceptación mínimo del 90% de cumplimiento global para considerar que el proceso se realizó bajo BPM adecuadas.

3.11. Técnicas de procesamiento de la información

3.11.1 Recolección de datos analíticos

Los resultados obtenidos de los análisis fueron registrados en un formato de recolección de resultados (ver anexo 1), para luego ser procesados e interpretados.

3.11.2 Procesamiento de datos

Los datos fueron procesados en el Programa Microsoft Excel 2016 y expresados en tablas y gráficos.

3.11.3. Técnicas de Análisis e interpretación de la información

Los resultados obtenidos durante los ensayos fisicoquímicos y microbiológicos fueron procesados mediante técnicas de análisis paramétricas tales como: promedio y desviación estándar y técnicas no paramétricas, como coeficiente de correlación o análisis de varianza

3.12 Aspectos éticos

No aplica al no implicar intervención directa con pacientes. El estudio se enfoca en la mejora de procesos internos y calidad del producto, siguiendo normas institucionales de seguridad y confidencialidad.

IV. RESULTADOS

Los resultados obtenidos se registraron en el formato de recolección de datos (ver anexo 1), en la cual se consideró ensayos organolépticos, determinación de pH, análisis microbiológico y análisis cuantitativo.

4.1 Características organolépticas y físicas

Las muestras de la suspensión oral de omeprazol conservaron características físicas estables (color blanco lechoso, olor característico, aspecto homogéneo) a lo largo de los 30 días bajo condiciones de refrigeración. Asimismo, se observó que el pH se mantuvo dentro del rango especificado de 7.5 – 8.5, sin variaciones significativas.

Tabla N° 3. Resultados organolépticos de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL

Día de análisis	Muestra	Color	Olor	Presencia de partículas	Sabor	Aspecto
Día 1	1	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	2	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	3	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
Día 7	1	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	2	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	3	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
Día 14	1	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	2	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	3	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
Día 21	1	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	2	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	3	Blanquecino lechoso	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
Día 30	1	Blanquecino lechoso, ligeramente amarillento	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	2	Blanquecino lechoso, ligeramente amarillento	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo
	3	Blanquecino lechoso, ligeramente amarillento	Característico	Ausente	Ligeramente amargo	Homogéneo

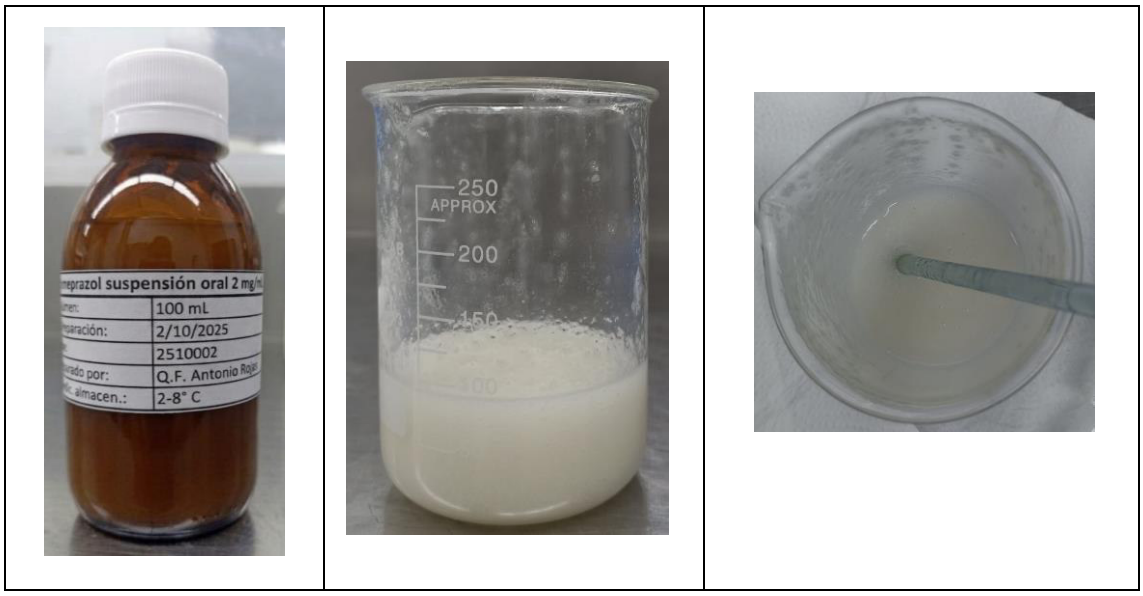


Gráfico N° 1. Apariencia de suspensión de omeprazol 2 mg/mL

4.3. Determinación de pH

Se determinó un pH entre 8.33 y 8.25 durante el periodo de estudio desde el día 1 al día 30, respectivamente, siendo el pH más bajo obtenido de 8,25 a lo largo de la determinación de pH (ver tabla N° 4). En ese sentido, se observa gráficamente el descenso del pH (ver figura N° 1 y N° 2), en el cual el descenso de pH en el día 30 representa un 0.96 % del valor inicial hallado en el día 1. Por otro lado, de los datos obtenidos de la medición de pH, se estimó un coeficiente de variación promedio de 0.07%, el cual representa una variabilidad de datos baja.

Tabla N° 4. Resultados de pH de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL

Lote / Tiempo	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30
1	8.33	8.32	8.30	8.28	8.26
2	8.32	8.32	8.31	8.28	8.25
3	8.33	8.31	8.31	8.27	8.25
Promedio	8.33	8.32	8.31	8.28	8.25

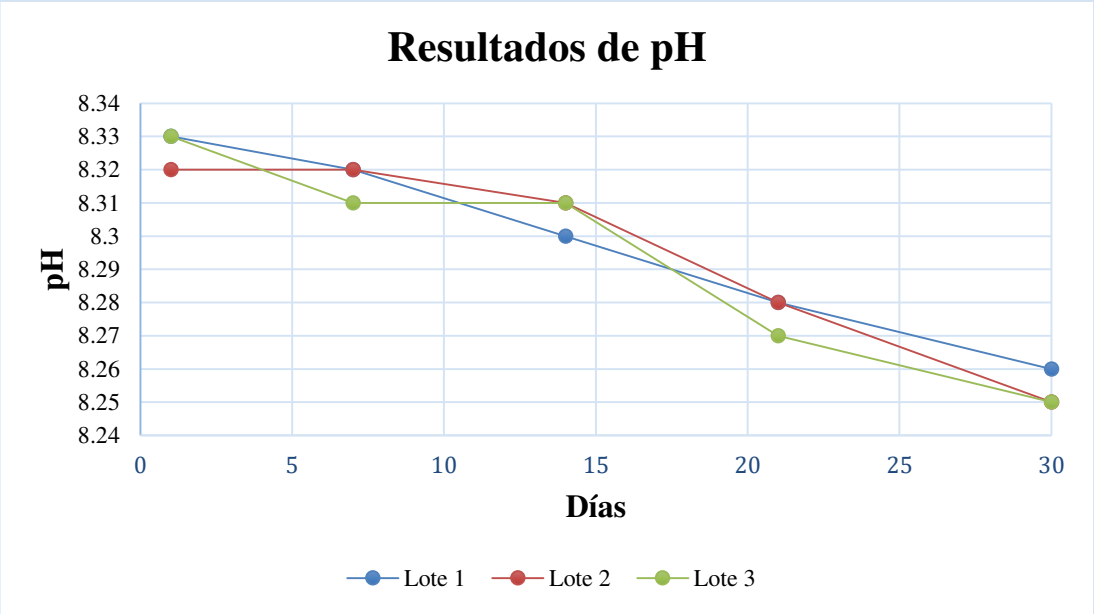


Grafico N° 2. Variación de pH de muestras de suspensión de omeprazol 2 mg/mL

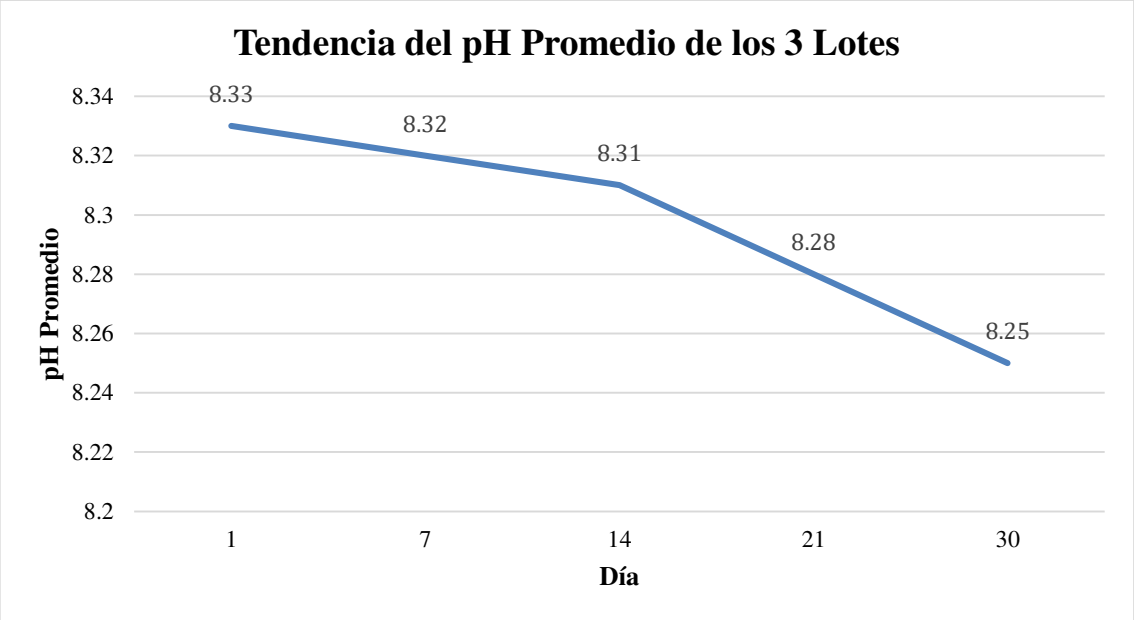


Gráfico N° 3. Tendencia de pH de muestras de suspensión de omeprazol 2 mg/mL

4.2 Resultados microbiológicos

Para el recuento total de microorganismos aerobios totales; recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras; y microorganismos específicos *Escherichia coli* se identificaron todas las colonias formadas en el Agar Digerido de Caseína y Soja, Agar

Saboraud Dextrosa, Agar Mac Conkey, respectivamente. Para ello, se realizó el recuento de microorganismos en los días 1,7,14,21 y 30, realizando el análisis de las muestras de control y de suspensión de omeprazol 2 mg/mL por duplicado, teniendo como resultado ningún crecimiento de colonias (0 Unidades formadoras de colonia por gramo) en las muestras control. Por otro lado, tras la lectura de placas empleadas (ver anexo 4) durante el análisis microbiológico de las muestras de suspensión de omeprazol 2mg/mL tras el cumplimiento del tiempo de incubación, se determinó un mayor recuento de microorganismos en el día 30, obteniendo un máximo de 50 UFC/g de recuento total de microrganismos aerobios totales y <10 UFC/g de recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras, con ausencia de microrganismos específicos de *Escherichia coli* (ver tabla N° 5).

Tabla N° 5. Resultados microbiológicos de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL

Día de análisis	**Muestra**	**Recuento total aerobios (UFC/g)**	**Hongos y levaduras (UFC/g)**	***E. coli***
Día 1	1	< 10	< 10	Ausente
	2	< 10	< 10	Ausente
	3	< 10	< 10	Ausente
Día 7	1	< 10	< 10	Ausente
	2	< 10	< 10	Ausente
	3	< 10	< 10	Ausente
Día 14	1	< 10	< 10	Ausente
	2	< 10	< 10	Ausente
	3	< 10	< 10	Ausente
Día 21	1	10	< 10	Ausente
	2	10	< 10	Ausente
	3	20	< 10	Ausente
Día 30	1	40	< 10	Ausente
	2	50	< 10	Ausente
	3	50	< 10	Ausente

4.3 Resultados químicos

Tabla N° 6. Resultados de la estabilidad química de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL

Día de análisis	Réplica analítica	Concentración (mg/mL)	Porcentaje de recuperación (%)
Día 1	1	1.9755	98.8
	2	1.9761	98.8
	Promedio ± Desviación estándar	**1.9758 ± 0.0004**	**98.79**
Día 15	1	1.9472	97.4
	2	1.9558	97.8
	Promedio ± Desviación estándar	**1.9515 ± 0.0061**	**97.58**
Día 30	1	1.8613	93.1
	2	1.8877	94.4
	Promedio ± Desviación estándar	**1.8745 ± 0.0187**	**93.73**

4.4 Análisis estadísticos

4.4.1 Análisis estadístico de pH

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para evaluar si existían diferencias significativas en los valores de pH a lo largo del tiempo de estudio, considerando que los mismos 3 lotes fueron evaluados longitudinalmente.

Tabla N° 7. Estadísticos descriptivos de pH por día de análisis

Día	n (Número de muestras)	Media	Desviación estándar	Coeficiente Variación (%)	Mínimo	Máximo
1	3	8.33	0.0058	0.07	8.32	8.33
7	3	8.32	0.0058	0.07	8.31	8.32
14	3	8.31	0.0058	0.07	8.30	8.31
21	3	8.28	0.0058	0.07	8.27	8.28
30	3	8.25	0.0058	0.07	8.25	8.26

Los valores de pH muestran una tendencia descendente mínima de 8.33 (día 1) a 8.25 (día 30), representando una disminución de solo 0.08 unidades (0.96%). El coeficiente de variación promedio es de 0.07%, indicando una variabilidad extremadamente baja. Todos los valores permanecen dentro del rango especificado de 7.5-8.5, cumpliendo con los estándares de pH establecidos en la monografía USP de suspensión oral de omeprazol.

Tabla N° 8. ANOVA de medidas repetidas para valores de pH

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	p-valor
Entre grupos (Tiempo)	0.011027	4	0.002757	75.18	<0.001*
Entre grupos (Lotes)	0.000040	2	0.000020	0.55	0.600
Error	0.000293	8	0.000037	—	—
Total	**0.011360**	**14**	—	—	—

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

El ANOVA de medidas repetidas reveló diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de muestreo ($F = 75.18$; $p < 0.001$). Sin embargo, la variabilidad entre lotes fue mínima (suma de cuadrados = 0.000040), indicando reproducibilidad excelente del proceso de manufactura. La diferencia estadísticamente significativa entre tiempos no implica significancia clínica, ya que todos los valores permanecen dentro del rango aceptable.

Tabla N° 9. Comparaciones múltiples de Bonferroni para pH

Comparación	Diferencia de medias	Error estándar	p-valor	Significancia
Día 1 vs Día 7	0.0100	0.0049	0.7774	No
Día 1 vs Día 14	0.0200	0.0049	0.0371	Sí*
Día 1 vs Día 21	0.0500	0.0049	<0.001	Sí*
Día 1 vs Día 30	0.0733	0.0049	<0.001	Sí*
Día 7 vs Día 14	0.0100	0.0049	0.7774	No
Día 7 vs Día 21	0.0400	0.0049	<0.001	Sí*
Día 7 vs Día 30	0.0633	0.0049	<0.001	Sí*
Día 14 vs Día 21	0.0300	0.0049	0.0030	Sí*
Día 14 vs Día 30	0.0533	0.0049	<0.001	Sí*
Día 21 vs Día 30	0.0233	0.0049	0.0150	Sí*

*$p < 0.05$ con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples

Las comparaciones múltiples con corrección de Bonferroni muestran que las diferencias significativas ocurren principalmente entre tiempos distantes (día 1 vs día 21 y 30). Las

comparaciones consecutivas (día 1 vs día 7, día 7 vs día 14) no son estadísticamente significativas. Desde el punto de vista clínico, todas las diferencias son mínimas (máximo 0.08 unidades) y no comprometen la calidad del producto.

4.4.2 Análisis estadístico de estabilidad química

Tabla N° 10. Estadísticos descriptivos del contenido de omeprazol

Día	n (número de réplicas)	Concentración media (mg/mL)	Desviación estándar	Coeficiente de Variación (%)	% Recuperación	Mín	Máx
1	2	1.9758	0.0004	0.02	98.79	1.9755	1.9761
15	2	1.9515	0.0061	0.31	97.58	1.9472	1.9558
30	2	1.8745	0.0187	1.00	93.73	1.8613	1.8877

Tabla N° 11. ANOVA de un factor para concentración de omeprazol

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	p-valor
Entre grupos	0.01119	2	0.00559	43.52	0.006*
Dentro de grupos	0.00039	3	0.00013	—	—
Total	**0.01157**	**5**	—	—	—

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

El ANOVA de un factor confirma diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de análisis ($F = 43.52$, $p = 0.006$). La magnitud del efecto es considerable, con 96.6% de la variabilidad explicada por el tiempo de almacenamiento. Esto valida la hipótesis de degradación progresiva del omeprazol.

Tabla N° 12. Comparaciones múltiples de Tukey HSD para concentración de omeprazol

Comparación	Diferencia de medias (mg/mL)	p-valor	Significancia estadística
Día 1 vs Día 15	0.0243	0.121	No
Día 1 vs Día 30	0.1013	0.003	**Sí****
Día 15 vs Día 30	0.0770	0.007	**Sí****

HSD (Diferencia Honestamente Significativa) = 0.0302 mg/mL. ** $p < 0.05$

Las comparaciones post-hoc de Tukey HSD revelan que el día 1 vs día 15 no hay diferencia ($p = 0.121$), indicando estabilidad adecuada durante las primeras dos semanas. Sin embargo, para el día 1 vs día 30, sí hay diferencia significativa ($p = 0.003$), confirmando degradación mensurable a los 30 días, pero manteniéndose dentro de especificaciones USP. Para el día 15 vs día 30 también hay diferencia significativa ($p = 0.007$), mostrando aceleración de la degradación en la segunda mitad del período de estudio.

4.5 Evaluación del Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura

La evaluación demostró que todas las dimensiones de las Buenas Prácticas de Manufactura fueron cumplidas satisfactoriamente durante la elaboración de los lotes de suspensión oral de omeprazol, lo cual garantiza la calidad, seguridad y reproducibilidad del proceso de preparación magistral.

Tabla N° 13. Evaluación de cumplimiento de BPM en la elaboración de suspensión oral de omeprazol

Dimensión	Indicador	Cumplimiento	Observaciones
Equipamiento e infraestructura	Buenas prácticas de almacenamiento	Cumple	Materias primas almacenadas según especificaciones
Organización y personal	Personal competente	Cumple	Químico farmacéutico con experiencia en farmacotecnia
Área de elaboración	Control en proceso	Cumple	Aspecto en cada lote
Control de calidad	Control de calidad del producto	Cumple	Análisis completos según protocolo
Documentación	Manejo técnico de documentación	Cumple	POE vigentes y registros completos

V. DISCUSIÓN

El presente estudio evaluó la estabilidad de una suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL elaborada en un área de farmacotecnia de un hospital nivel III, con el objetivo de establecer un período de validez basado en evidencia científica para su uso en pacientes con dificultades para la deglución de formas farmacéuticas sólidas. Los resultados obtenidos proporcionan información valiosa para la práctica hospitalaria y contribuyen al conocimiento sobre la estabilidad de preparaciones magistrales de omeprazol en el contexto de la farmacotecnia hospitalaria.

Las características organolépticas de la suspensión mostraron cambios leves pero aceptables durante los 30 días del estudio. Si bien la suspensión conservó su olor característico, aspecto homogéneo y ausencia de precipitados, se observó un cambio gradual en el color desde blanco lechoso inicial a un tono ligeramente amarillento hacia el día 30. Este hallazgo es concordante con lo reportado por Bernal Rivera y Ricaurte Neira.[10]

La ausencia de separación de fases, cambios drásticos de coloración o formación de precipitados sugiere que la formulación con goma xantán como agente suspensor y bicarbonato de sodio como estabilizador proporciona una matriz adecuada para mantener la estabilidad física del sistema. El ligero cambio de color observado hacia tonalidad amarillenta es consistente con lo descrito por Mejía Janampa[14], quien reportó cambios de coloración desde blanquecino a blanco-amarillo a partir del día 7 a temperatura ambiente y día 24 bajo refrigeración. Boscolo et al.[4] también documentaron que las características organolépticas de suspensiones de omeprazol 2 mg/mL se mantuvieron aceptables durante 150 días bajo refrigeración, aunque reportaron ligeras variaciones en el aspecto visual. La preservación de características organolépticas mayormente aceptables es fundamental desde el punto de vista de la adherencia terapéutica, especialmente en población pediátrica y geriátrica, donde la palatabilidad y el aspecto visual del medicamento pueden influir significativamente en la aceptación del tratamiento.

El análisis del pH reveló que todos los valores observados se mantuvieron dentro del rango especificado de 7.5-8.5. Específicamente, el pH promedio disminuyó progresivamente de 8.33 en el día 1 a 8.25 en el día 30, representando una reducción del

0.96%. El análisis estadístico mediante ANOVA demostró que estas diferencias fueron altamente significativas ($F = 75.18$, $p < 0.001$), con las comparaciones múltiples de Bonferroni revelando significancia estadística entre tiempos extremos (día 1 vs día 30: $p < 0.001$) pero no entre tiempos consecutivos iniciales (día 1 vs día 7: $p = 0.7774$). Sin embargo, sí se observó significancia entre día 21 vs día 30 ($p = 0.0150$), indicando una aceleración mínima en el descenso del pH en la última semana del estudio. Es importante destacar que, aunque las diferencias temporales en el pH fueron estadísticamente significativas, desde el punto de vista de la estabilidad farmacéutica lo más relevante es que todos los valores permanecieron dentro del rango especificado, con un coeficiente de variación promedio de 0.07%. Este comportamiento es esperado en formulaciones que contienen bicarbonato de sodio, debido a la posible pérdida gradual de CO_2. La tendencia descendente observada puede indicar un proceso predecible y controlado. Por otro lado, Low, et al.[12] reportaron estabilidad de 70 días con pH inicial de 9.0 que disminuyó a 7.7, mientras que nuestros resultados muestran un rango más estrecho (8.25-8.33) y una disminución más gradual (0.96%), lo cual sugiere que el sistema buffer bicarbonato-omeprazol empleado proporciona una capacidad amortiguadora más consistente.

El rango de pH obtenido (8.25-8.33) es adecuado para la estabilidad del omeprazol y representa un equilibrio apropiado entre estabilidad del fármaco y tolerabilidad del paciente. La literatura establece que el omeprazol exhibe mayor estabilidad en condiciones alcalinas, siendo altamente susceptible a la degradación en medios ácidos. Sin embargo, consideraciones de seguridad, palatabilidad y compatibilidad fisiológica limitan el uso de pH excesivamente alcalinos en preparaciones orales para población pediátrica y geriátrica, haciendo que el rango de pH 8.0-8.5 represente un compromiso óptimo entre estos factores. Asimismo, el mantenimiento del pH consistentemente por encima de 8.0 proporciona ambiente protector contra la degradación ácida del omeprazol, como lo evidencian los porcentajes de recuperación obtenidos: 98.79% (día 1), 97.58% (día 15) y 93.73% (día 30).

Comparativamente, el período de validez propuesto de 30 días representa una mejora significativa respecto al estudio previo de Ramirez Huallcca[17] realizado en un hospital nivel III, que reportó solo 14 días de estabilidad. Esta extensión puede atribuirse al control estricto del pH mediante bicarbonato de sodio al 8.4%. En ese sentido, Allen Jr.[9]

estableció 45 días para suspensiones de omeprazol 2 mg/mL bajo refrigeración con pH alcalino, respaldando la viabilidad de nuestro período propuesto.

La estabilidad química, evaluada mediante HPLC-UV, mostró un porcentaje de recuperación del 98.79% en el día 1, 97.58% en el día 15, y 93.73% en el día 30. Estos resultados indican una degradación progresiva del principio activo, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre el día 1 y el día 30 ($p = 0.003$), así como entre el día 15 y el día 30 ($p = 0.007$). Es importante destacar que el valor final de 93.73% se encuentra dentro del rango de aceptación establecido por la USP (90-110%), demostrando la viabilidad de la formulación para el período evaluado.

Estos hallazgos son comparables con lo reportado por Jackson et al.[11], quienes obtuvieron porcentajes de recuperación del 95-98% hasta el día 30 en suspensiones preparadas a partir de kits comerciales. Los resultados demuestran que la formulación desarrollada mantiene estabilidad adecuada durante 30 días bajo refrigeración, cumpliendo con todos los criterios de la USP. El porcentaje de recuperación de 93.73% al día 30 se encuentra dentro del rango de aceptación (90-110%). Revisiones contemporáneas sobre inhibidores de la bomba de protones[1,2] enfatizan la importancia de optimizar la farmacoterapia para minimizar exposición innecesaria debido a potenciales efectos adversos.[33,34]

El porcentaje de degradación observado (5.06% en 30 días) se encuentra dentro de los valores esperados para suspensiones acuosas de omeprazol almacenadas bajo refrigeración. Este resultado es consistente con la literatura que establece que el pH alcalino (8.0-8.5) favorece la estabilidad del omeprazol, validando la selección de bicarbonato de sodio 8.4% como agente alcalinizante.

La cinética de degradación observada sugiere un proceso de primer orden, como evidencia la correlación entre el tiempo y la disminución del contenido de omeprazol. Este comportamiento es consistente con lo reportado por Figueiras et al.[8], quienes demostraron que la degradación del omeprazol en solución acuosa sigue una cinética de primer orden, con dependencia significativa del pH y la temperatura. Si bien en el presente estudio no se realizó la identificación y cuantificación específica de productos de degradación, Boscolo et al.[4] identificaron mediante HPLC que el principal producto de degradación del omeprazol es el derivado sulfona. Estudios futuros que incluyan la

caracterización detallada de estos productos de degradación mediante HPLC-MS proporcionarían información adicional sobre las vías degradativas predominantes en esta formulación específica y permitirían establecer perfiles de impurezas más completos.

Los resultados microbiológicos demostraron el cumplimiento de los criterios establecidos por la USP 44 para preparaciones orales no estériles durante todo el período de estudio. El recuento de microorganismos aerobios totales se mantuvo por debajo de 10^3 UFC/g (máximo observado: 50 UFC/g en el día 30), el recuento de hongos y levaduras fue inferior a 10^2 UFC/g, y se confirmó la ausencia de *Escherichia coli* en todas las muestras analizadas.

Estos resultados son particularmente relevantes considerando que se trata de una preparación acuosa, condiciones que podrían favorecer el crecimiento microbiano. El cumplimiento de los límites microbiológicos puede atribuirse a varios factores sinérgicos: (1) el efecto antimicrobiano intrínseco del pH ligeramente alcalino de la formulación (8.10-8.30), (2) el estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura durante la elaboración, (3) las condiciones de refrigeración mantenidas rigurosamente durante el almacenamiento (2-8°C).

El ligero incremento en el recuento microbiano observado hacia el día 30 (de <10 UFC/g a 40-50 UFC/g) es un comportamiento esperado en preparaciones magistrales sin conservantes antimicrobianos potentes, y permanece ampliamente dentro de rangos aceptables (más de 20 veces por debajo del límite permitido). Este comportamiento es consistente con los hallazgos de Bernal Rivera y Ricaurte Neira[10] y Boscolo et al.[4] en formulaciones similares.

Es importante destacar que la ausencia completa de *Escherichia coli* en todas las determinaciones realizadas confirma la calidad del proceso de manufactura y la adecuada implementación de las medidas de control microbiológico. Este microorganismo indicador es de particular relevancia en preparaciones orales, ya que su presencia sugeriría contaminación fecal y representaría un riesgo inaceptable para la seguridad del paciente.

La evaluación sistemática del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura reveló conformidad en todas las dimensiones evaluadas: equipamiento e infraestructura, personal competente, control en proceso, control de calidad del producto terminado, y

gestión documental. Este cumplimiento es fundamental para garantizar la reproducibilidad de los resultados y la calidad consistente de las preparaciones magistrales elaboradas en un área de farmacotecnia.

Los resultados de este estudio se encuentran en concordancia con la literatura científica sobre estabilidad de suspensiones de omeprazol. Allen Jr.[9] recomienda un período de validez de hasta 45 días para suspensiones de omeprazol 2 mg/mL almacenadas bajo refrigeración, basándose en datos de estabilidad disponibles. Nuestros resultados, con un 93.73% de recuperación a los 30 días, respaldan esta recomendación y sugieren que el producto mantiene calidad aceptable durante este período.

Boscolo et al.[4] reportaron estabilidad de hasta 150 días para formulaciones similares bajo refrigeración. La diferencia con nuestros resultados puede explicarse por diferencias en la composición del vehículo, donde estos autores emplearon una base vehicular completa con antioxidantes y conservantes adicionales. No obstante, para fines prácticos de farmacia hospitalaria, un período de validez de 28-30 días es más operativo y reduce el riesgo de dispensar productos con contenido del principio activo cercano al límite inferior de aceptación.

Los estudios de Jackson et al.[11] y Makeen et al.[13] evaluaron la estabilidad de omeprazol en jeringas unitarias, encontrando perfiles de estabilidad comparables con el nuestro. La consistencia entre estos estudios realizados en diferentes contextos geográficos y con diferentes fuentes de materias primas refuerza la validez externa de nuestros hallazgos y sugiere que la formulación de omeprazol con bicarbonato de sodio es robusta y reproducible.

Aunque los inhibidores de la bomba de protones son bien tolerados, investigaciones recientes han identificado asociaciones con diversos efectos adversos en uso prolongado[2,3], incluyendo alteraciones del microbioma intestinal[33], mayor riesgo de enfermedad renal crónica[35], asociación con demencia[34], neumonía adquirida[36], riesgo cardiovascular[37] e infecciones por C. difficile[38]. Estos hallazgos subrayan la importancia de establecer períodos de validez apropiados para preparaciones magistrales.[3]

El tamaño de muestra de 3 lotes, si bien limitado, es consistente con estudios similares de estabilidad de preparaciones magistrales (Bernal Rivera, 2022; Mejía Janampa, 2018) y

representa un balance entre viabilidad operativa y rigor científico en el contexto hospitalario.[10,14]

Es importante reconocer las limitaciones inherentes a este estudio. En primer lugar, el tamaño de muestra relativamente pequeño (n=3 lotes) y la evaluación a intervalos espaciados para el análisis químico (días 1, 15 y 30) limitan la precisión de las estimaciones de la cinética de degradación. Estudios futuros deberían considerar un mayor número de lotes y puntos de muestreo más frecuentes para construir curvas de degradación más precisas.

En segundo lugar, no se realizó la identificación y cuantificación de productos de degradación mediante técnicas como HPLC-MS o LC-MS/MS, lo cual habría proporcionado información adicional sobre las vías de degradación predominantes y su potencial impacto toxicológico. Aunque la USP no requiere esta caracterización para establecer períodos de validez de preparaciones magistrales, dicha información sería valiosa desde una perspectiva científica y de seguridad del paciente.

Tercero, el estudio se realizó bajo condiciones de refrigeración controlada y constante (2-8°C), pero no se evaluó la estabilidad en condiciones de uso real, donde el producto podría estar expuesto a excursiones de temperatura ambiente durante períodos cortos (por ejemplo, durante el transporte del hospital al domicilio del paciente o durante la administración). Estudios complementarios de estabilidad en uso serían valiosos para proporcionar recomendaciones más completas sobre el manejo del producto.

Este estudio genera información valiosa y aplicable para la práctica de la farmacia hospitalaria. La elaboración de suspensiones orales de omeprazol en el servicio de farmacotecnia hospitalaria responde a una necesidad clínica real y frecuente, particularmente en pacientes pediátricos con enfermedad por reflujo gastroesofágico, pacientes geriátricos con disfagia, pacientes con sondas de alimentación enteral, y pacientes críticos que requieren supresión ácida pero no pueden recibir medicación por vía oral convencional.

La disponibilidad limitada de presentaciones comerciales de omeprazol en suspensión en muchos mercados, junto con su elevado costo cuando están disponibles, hace que las preparaciones magistrales sean una alternativa necesaria y costo-efectiva. Los resultados

de este estudio demuestran que es posible elaborar suspensiones de omeprazol con calidad farmacéutica adecuada en el contexto hospitalario, siempre que se cumplan estrictamente las Buenas Prácticas de Manufactura y se implementen controles de calidad apropiados.

Finalmente, los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para el establecimiento de protocolos estandarizados de preparación y control de calidad, así como para la definición de períodos de validez. Esta aproximación basada en datos es preferible a la aplicación acrítica de recomendaciones genéricas o a la extrapolación de estudios realizados en condiciones diferentes.

VI. CONCLUSIÓN

1. La suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL elaborada en el área de farmacotecnia hospitalaria demostró estabilidad física adecuada durante los 30 días de almacenamiento bajo refrigeración (2-8°C). Las características organolépticas de la suspensión (color, olor, aspecto y homogeneidad) se mantuvieron aceptables durante el período de estudio, sin evidencia de separación de fases o formación de precipitados, lo que demuestra la estabilidad física del sistema de suspensión.

2. El pH de la suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL se mantuvo dentro del rango especificado de 7.5-8.5 durante todo el período de estudio, con un descenso gradual estadísticamente significativo de 8.33 a 8.25.

3. La suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL elaborada en un área de farmacotecnia hospitalaria demostró estabilidad química adecuada durante 30 días de almacenamiento bajo refrigeración (2-8°C), manteniendo un porcentaje de recuperación final del 93.73%, el cual se encuentra dentro del rango de aceptación establecido por la USP (90-110%).

4. La suspensión cumplió con todos los criterios microbiológicos de la USP 44 para preparaciones orales no estériles durante los 30 días de estudio, incluyendo recuento de aerobios totales ($\leq 10^3$ UFC/g), hongos y levaduras ($\leq 10^2$ UFC/g) y ausencia de Escherichia coli, demostrando la calidad microbiológica adecuada del proceso de manufactura.

5. El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura en el proceso de elaboración de la suspensión oral de omeprazol fue satisfactorio en todas las dimensiones evaluadas, lo que garantiza la reproducibilidad del proceso y la calidad del producto final.

VII. RECOMENDACIONES

1. La estabilidad química fue aceptable hasta el día 30 (93.73%), se recomienda considerar un período de uso preferente de 28 días en la práctica clínica hospitalaria para garantizar un porcentaje de recuperación del principio activo superior.
2. Incorporar el procedimiento optimizado en este estudio (uso de EDTA, bicarbonato de sodio 8.4% y goma xantán) como el Estándar Operativo en el área de Farmacotecnia para asegurar la reproducibilidad de los lotes.
3. Instruir al personal de enfermería y a los cuidadores sobre la importancia crítica de no romper la cadena de frío y la homogenización mediante agitación suave del producto antes de cada administración para asegurar la homogeneidad de la dosis.
4. Realizar futuras investigaciones que evalúen la estabilidad de la fórmula a temperatura ambiente para determinar el impacto de posibles excursiones térmicas durante el transporte o administración en sala.
5. Realizar encuestas de palatabilidad y aceptabilidad en pacientes pediátricos y geriátricos para validar si el sabor ligeramente amargo y la textura de la suspensión afectan la adherencia al tratamiento.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. enero de 2017;11(1):27-37. doi:10.5009/gnl16328.

2. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med. 2016;14(1):179. doi:10.1186/s12916-016-0718-z.

3. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017;152(4):706-715. doi:10.1053/j.gastro.2017.01.031.

4. Boscolo OH, Ballarini P, Dini C, Luna JA, Criado S. Formulation and Stability Study of Omeprazole Oral Liquid Suspension for Pediatric Patients. Pharmaceutics. 2020;12(9):860. doi:10.3390/pharmaceutics12090860.

5. Adamiak-Giera U, Gackowski M, Malinowski D, Osmałek T, Karaźniewicz-Łada M, Machoy-Mokrzyńska A, et al. Formulation Approaches for Optimizing Omeprazole Stability in Oral Liquid Dosage Forms. Pharmaceutics. 2025;17(5):594. doi:10.3390/pharmaceutics17050594.

6. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19(1):25-35. doi:10.5056/jnm.2013.19.1.25.

7. Matheson AJ, Jarvis B. Lansoprazole: an update of its place in the management of acid-related disorders. Drugs. 2001;61(12):1801-1833. doi:10.2165/00003495-200161120-00011.

8. Figueiras A, Ribeiro L, Vieira MT, Veiga F. The Role of l-arginine in Inclusion Complexes of Omeprazole with Cyclodextrins. AAPS PharmSciTech. 2010;11(1):233-240. doi:10.1208/s12249-009-9375-2.

9. Allen LV Jr. Omeprazole 1 mg/mL or 2 mg/mL Oral Suspension. US Pharm. 2016;41(5):26-27.

10. Bernal Rivera JE, Ricaurte Neira AF. Análisis de la estabilidad de cuatro formulaciones magistrales con omeprazol en suspensión oral pediátrica, elaboradas con diferentes vehículos [Tesis de grado]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2022.

11. Jackson M, Lowey A, Ploen H. Comparative Stability of Compounded Omeprazole Suspension Versus Commercial Omeprazole Kit When Stored in Oral Syringes Under Refrigerated Conditions. Hosp Pharm. 2020;55(4):253-258. doi:10.1177/0018578719869282.

12. Low M, Singh S, Venkataya B, Pearson J, Ibrahim M, Jarouche M et al. Stability of omeprazole in a commercial calcium carbonate based oral suspension at 2, 5 and 10 mg/mL stored under refrigeration (4°C) for 70 days. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2022 Feb;52(1):34-41. doi: 10.1002/jppr.1782

13. Makeen H, Pancholi S, Ali M, Alam M, Redaie A, Albarraq A, et al. Shelf life study of extemporaneously prepared omeprazole oral suspension. Saudi J Health Sci. 2018;7(1):28-31. doi:10.4103/sjhs.sjhs_130_17.

14. Mejía Janampa E. Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5mL suspensión oral [Tesis de grado]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2016.

15. Spennacchio A, Lopedota AA, la Forgia FM, Fontana S, Denora N, Lopalco A. Development of an Extemporaneous Omeprazole Oral Solution Based on Cyclodextrin. Int J Pharm Compd. 2020;24(5):412-419.

16. Torres Hernández C. Estudio de estabilidad del omeprazol a pH simulados del tracto gastrointestinal [Tesis de maestría]. La Laguna: Universidad de La Laguna; 2022.

17. Ramirez Huallcca V. Estabilidad de la fórmula magistral de omeprazol 2mg/mL suspensión oral preparada en el servicio de farmacotecnia del Hospital Nacional

Edgardo Rebagliati Martins [Tesis de especialidad]. Lima: Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica; 2022.

18. Rouaz-El-Hajoui K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, et al. (2023) Formulation of Omeprazole in the Pediatric Population: A Review. J Pharm Sci Drug Discov, 2(1): 1-14.

19. Srebro J, Brniak W, Mendyk A. Formulation of Dosage Forms with Proton Pump Inhibitors: State of the Art, Challenges and Future Perspectives. Pharmaceutics. 2022;14(10):2043. doi:10.3390/pharmaceutics14102043.

20. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31(5):490-497. doi:10.1097/00005176-200011000-00001.

21. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics. Therap Drug Monit. 2013;35(2):136-149. doi:10.1097/FTD.0b013e31827d09f5.

22. Kearns GL, Andersson T, James LP, Gaedigk A, Bertelsen KM, Massarella J, et al. Omeprazole Disposition in Children following Single-Dose Administration. J Clin Pharmacol. 2003;43(8):840-848. doi:10.1177/0091270003256122.

23. International Conference on Harmonisation. ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products. Geneva: ICH; 2003.

24. Fotaki N, Vertzoni M. Biorelevant dissolution methods and their applications in in vitro-in vivo correlations for oral formulations. Open Drug Deliv J. 2010;4(1):2–13. doi:10.2174/1874126601004010002.

25. Barchi A, Dell'Anna G, Massimino L, Mandarino FV, Vespa E, Viale E, Passaretti S, Annese V, Malesci A, Danese S, Ungaro F. Unraveling the pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: the "omics" era. Front Oncol. 2025;14:1458138. doi:10.3389/fonc.2024.1458138.

26. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. Pharmacokinetic Studies with Esomeprazole, the (S)-Isomer of Omeprazole. Clin Pharmacokinet. 2001;40(6):411-426. doi:10.2165/00003088-200140060-00003.

27. Carstensen JT, Rhodes CT. Drug Stability: Principles and Practices. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2000.

28. Tønnesen HH, editor. Photostability of Drugs and Drug Formulations. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2004.

29. Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. Toxicol Pathol. 2008;36(1):30-42. doi:10.1177/0192623307310945.

30. European Medicines Agency. Paediatric formulations [Internet]. Amsterdam: EMA; 2023 [citado 8 ene 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/paediatric-medicines-research-and-development/paediatric-investigation-plans/paediatric-formulations

31. USP–NF Farmacopea de los Estados Unidos de América. US Pharmacopeia (USP) [Internet]. Ed. 44.USA, United States Pharmacopeial Convention. [citado 8 de enero de 2026]. 2021. Pág. 6374 – 6380. (<61> "Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de recuento microbianos" y <62> "Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de microorganismos específicas").

32. USP – NF Farmacopea de los Estados Unidos de América. <1111> "Examen microbiológico de productos no estériles: Criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico" Ed.44.USA, United States Pharmacopeial Convention, 2021. Pág. 7821.

33. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. Gut. 2016;65(5):740-748. doi:10.1136/gutjnl-2015-310376.

34. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological

Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 2016;73(4):410-416. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791.

35. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016;176(2):238-246. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193.

36. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0128004. doi:10.1371/journal.pone.0128004.

37. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. PLoS One. 2015;10(6):e0124653. doi:10.1371/journal.pone.0124653.

38. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. J Hosp Infect. 2018;98(1):4-13. doi:10.1016/j.jhin.2017.08.017.

IX. ANEXOS

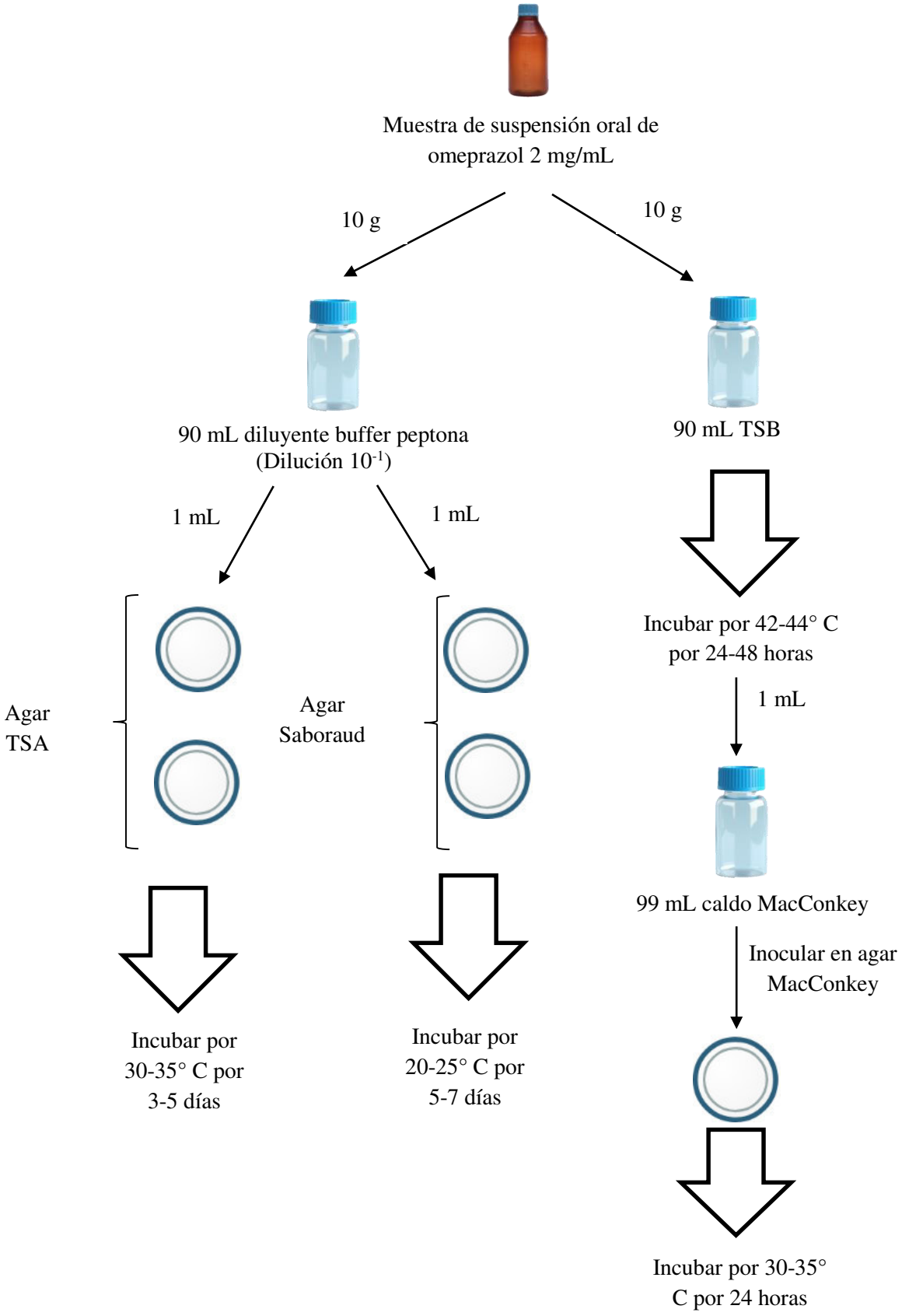
Anexo 1. Ficha de recolección de datos de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL

Nombre del preparado			Suspensión oral a base de omeprazol							
Fecha de preparación			Octubre-2025							
Controles físicos y químicos										
	Día 1		**Día 7**		**Día 14**		**Día 21**		**Día 30**	
Color	Muestra 1	Blanquecino lechoso	Muestra 1	Blanquecino lechoso	Muestra 1	Blanquecino lechoso	Muestra 1	Blanquecino lechoso	Muestra 1	Blanquecino lechoso
	Muestra 2	Blanquecino lechoso	Muestra 2	Blanquecino lechoso	Muestra 2	Blanquecino lechoso	Muestra 2	Blanquecino lechoso	Muestra 2	Blanquecino lechoso
	Muestra 3	Blanquecino lechoso	Muestra 3	Blanquecino lechoso	Muestra 3	Blanquecino lechoso	Muestra 3	Blanquecino lechoso	Muestra 3	Blanquecino lechoso
Olor	Muestra 1	Característico	Muestra 1	Característico	Muestra 1	Característico	Muestra 1	Característico	Muestra 1	Característico
	Muestra 2	Característico	Muestra 2	Característico	Muestra 2	Característico	Muestra 2	Característico	Muestra 2	Característico
	Muestra 3	Característico	Muestra 3	Característico	Muestra 3	Característico	Muestra 3	Característico	Muestra 3	Característico
Presencia de partículas	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente
	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente
	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30
Sabor	Muestra 1	Amargo	Muestra 1	Amargo	Muestra 1	Amargo	Muestra 1	Amargo	Muestra 1	Amargo
	Muestra 2	Amargo	Muestra 2	Amargo	Muestra 2	Amargo	Muestra 2	Amargo	Muestra 2	Amargo
	Muestra 3	Amargo	Muestra 3	Amargo	Muestra 3	Amargo	Muestra 3	Amargo	Muestra 3	Amargo
Aspecto	Muestra 1	Homogéneo	Muestra 1	Homogéneo	Muestra 1	Homogéneo	Muestra 1	Homogéneo	Muestra 1	Homogéneo
	Muestra 2	Homogéneo	Muestra 2	Homogéneo	Muestra 2	Homogéneo	Muestra 2	Homogéneo	Muestra 2	Homogéneo
	Muestra 3	Homogéneo	Muestra 3	Homogéneo	Muestra 3	Homogéneo	Muestra 3	Homogéneo	Muestra 3	Homogéneo
pH	Muestra 1	8.33	Muestra 1	8.32	Muestra 1	8.30	Muestra 1	8.28	Muestra 1	8.26
	Muestra 2	8.32	Muestra 2	8.32	Muestra 2	8.31	Muestra 2	8.28	Muestra 2	8.25
	Muestra 3	8.33	Muestra 3	8.32	Muestra 3	8.31	Muestra 3	8.27	Muestra 3	8.25
	Promedio	8.33	Promedio	8.32	Promedio	8.31	Promedio	8.28	Promedio	8.25
	Día 1				**Día 15**				**Día 30**	
Contenido	1.9758 (98.79%)				1.9515 (97.58%)				1.8745 (93.73%)	
Análisis microbiológico										
Recuento total de microorganismos aerobios (UFC/g)	Muestra 1	< 10	Muestra 1	< 10	Muestra 1	< 10	Muestra 1	10	Muestra 1	40
	Muestra 2	< 10	Muestra 2	< 10	Muestra 2	< 10	Muestra 2	10	Muestra 2	50
	Muestra 3	< 10	Muestra 3	< 10	Muestra 3	< 10	Muestra 3	20	Muestra 3	50

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 30
Recuento total de hongos y levaduras (UFC/g)	Muestra 1	< 10	Muestra 1	< 10	Muestra 1	< 10	Muestra 1	< 10	Muestra 1	< 10
	Muestra 2	< 10	Muestra 2	< 10	Muestra 2	< 10	Muestra 2	< 10	Muestra 2	< 10
	Muestra 3	< 10	Muestra 3	< 10	Muestra 3	< 10	Muestra 3	< 10	Muestra 3	< 10
Escherichia coli	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente	Muestra 1	Ausente
	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente	Muestra 2	Ausente
	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente	Muestra 3	Ausente

Anexo 2. Análisis microbiológico de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL



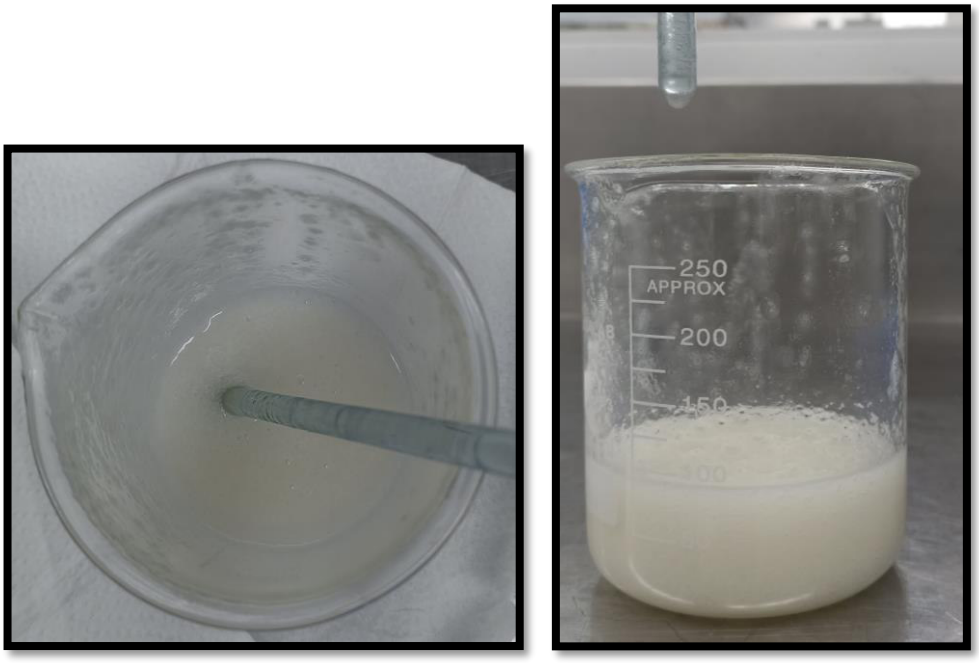
Anexo 3. Suspensión de omeprazol 2 mg/mL envasada en frasco ámbar.



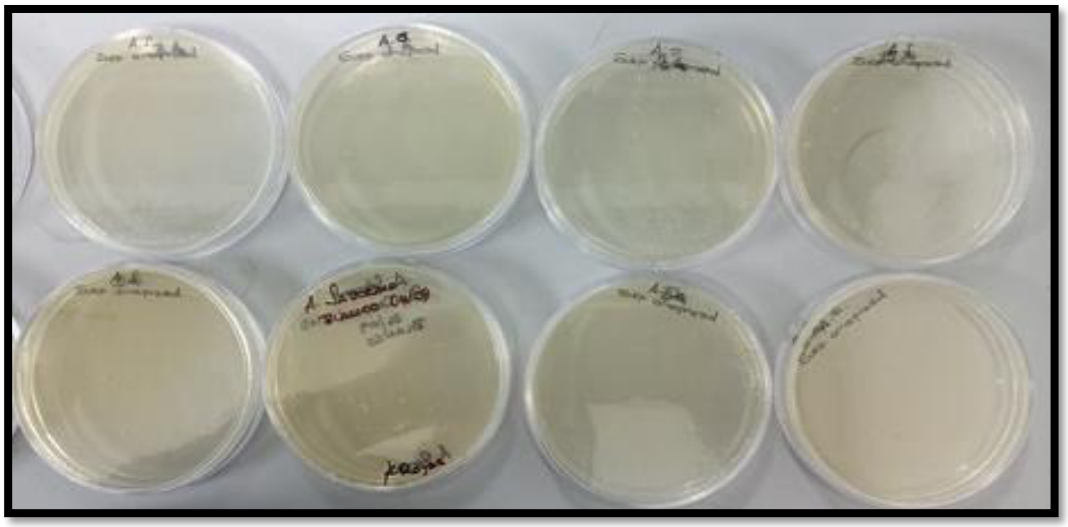
Anexo 4. Preparación de medios de cultivo para pruebas microbiológicas



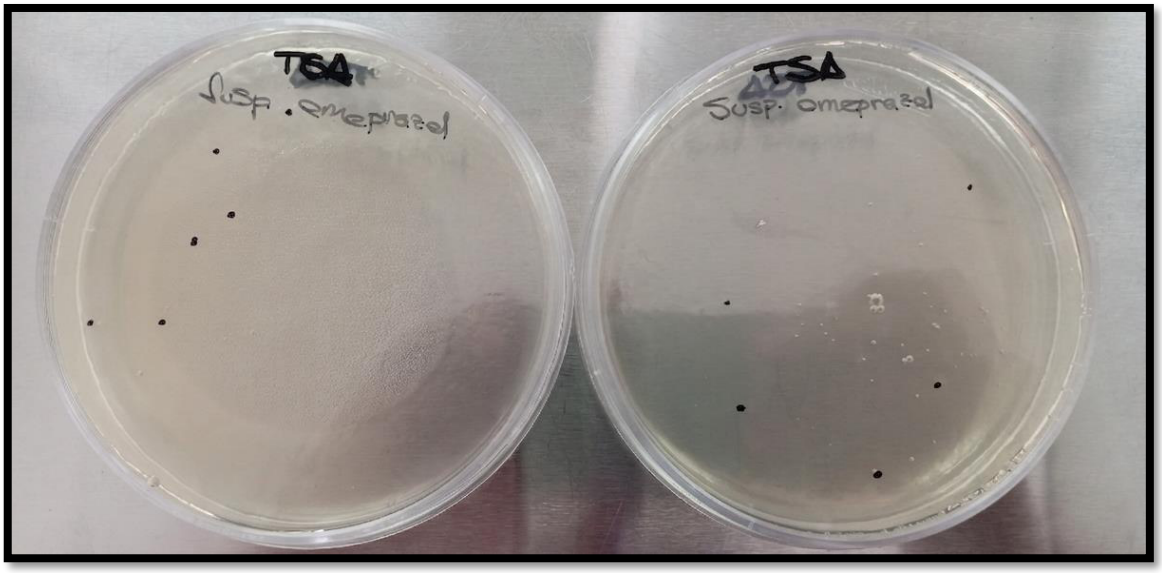
Anexo 5. Aspecto y color de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL (Día 1)



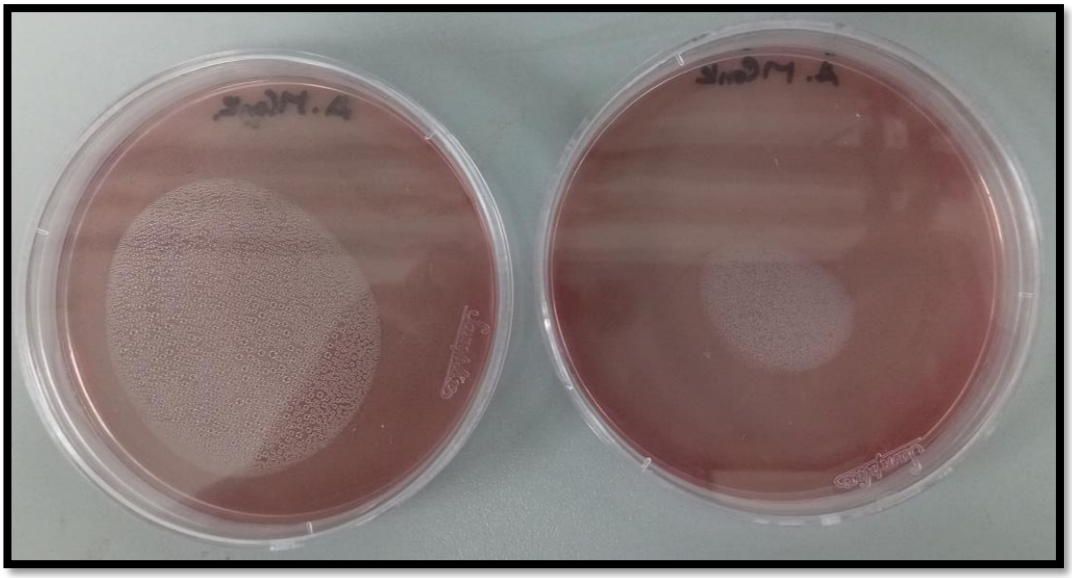
Anexo 6. Lectura de placas del análisis microbiológico de suspensión oral de omeprazol 2 mg/mL



Recuento de hongos filamentosos y levaduras en agar Saboraud en día 30



Recuento de microorganismos aerobios totales en agar Tripticasa Soya en día 30



Ausencia de E.coli en agar MacConkey en día 30

X. GLOSARIO

1. ERGE (Enfermedad de reflujo gastroesofágico): afección crónica donde el ácido estomacal fluye frecuentemente hacia el esófago, irritándolo.
2. Disfagia: Dificultad o molestia para tragar alimentos sólidos o líquidos, indicando que el proceso de deglución no funciona correctamente desde la boca hasta el estómago.
3. Bomba H^+/K^+-ATPasa: Enzima transmembrana localizada en las células parietales del estómago. Su principal función es secretar iones de hidrógeno (protones) hacia la luz gástrica a cambio de iones de potasio.
4. Úlcera péptica: llaga o herida abierta que se forma en el revestimiento interno del estómago (úlcera gástrica) o en la primera parte del intestino delgado (úlcera duodenal). Ocurre cuando el ácido digestivo daña las paredes del tracto digestivo, provocando dolor abdominal intenso, ardor, náuseas y, en casos graves, sangrado.
5. pKa (constante de disociación ácida) de un fármaco: Es la concentración de iones de hidrógeno (pH) a la cual existe igual concentración del fármaco tanto en su forma ionizada (hidrofílica) como en su forma no ionizada (lipofílica).
6. ANOVA (Análisis de varianza): técnica estadística que compara las medias de tres o más grupos para determinar si existen diferencias significativas entre ellas.
7. Enzima CYP 2C19: Proteína del citocromo P450 situada principalmente en el hígado, fundamental para el metabolismo de xenobióticos y diversos fármacos comunes.
8. Palatabilidad: Cualidad de ser grato al paladar un alimento.
9. ICH (Consejo Internacional para la Armonización): Organismo que reúne a autoridades reguladoras y a la industria farmacéutica para armonizar los requisitos técnicos en el registro de medicamentos, asegurando calidad, seguridad y eficacia
10. Reproducibilidad en la validación de procesos: Es la capacidad de un método o proceso para producir resultados consistentes y consistentes al ser replicado bajo condiciones variables (diferentes operadores, laboratorios, equipos o tiempos).
11. IBP (Inhibidores de la bomba de protones): Medicamentos de alta eficacia que reducen drásticamente la producción de ácido gástrico al bloquear la enzima H^+/K^+-ATPasa en las células parietales del estómago.

12. Odinofagia: Término médico que describe la sensación dolorosa al tragar, tanto alimentos sólidos como líquidos.
13. BPM (Buenas Prácticas de Manufactura): Son un conjunto de normas, principios y procedimientos obligatorios que aseguran la fabricación higiénica, segura y consistente de productos, principalmente alimentos, fármacos y cosméticos.
14. NTS (Norma Técnica de Salud): Documentos oficiales emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA) que establecen disposiciones, pautas y estándares obligatorios para el funcionamiento de servicios de salud, atención al paciente, infraestructura, equipamiento y vigilancia epidemiológica.
15. POE (Procedimiento Operativo Estándar): Documento que proporciona instrucciones explícitas, paso a paso, para realizar tareas específicas dentro de las operaciones, garantizando prácticas coherentes y conformes a las normas en diversas actividades.