

## Irradiación del omeprazol con rayos gamma para uso médico-farmacéutico: Estudio preliminar

Emma Castro<sup>1,\*</sup>, Marco Linares<sup>2</sup>, Johnny Vargas<sup>2</sup>, Mónica Vivanco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Irradiación de Productos Médicos (LIPM). Dirección de Investigación y Desarrollo Tecnológico. Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

<sup>2</sup> Laboratorio de Irradiación (LI). Dirección de Aplicaciones. Dirección de Servicios Radiológicos Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

### Resumen

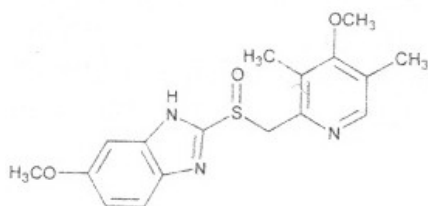
El presente trabajo, tiene como propósito determinar una dosis de irradiación que permita la descontaminación del omeprazol en pellets, sin que se alteren sus propiedades, de modo que pueda irradiarse comercialmente. El estudio implicó la irradiación de muestras a las dosis de 2, 3, 5, 8, 12 y 25 kGy. Para la irradiación del producto se realizaron pruebas dosimétricas y posteriormente se llevaron a cabo pruebas microbiológicas y organolépticas en muestras irradiadas y no irradiadas para evaluar el comportamiento del producto frente a la radiación gamma.

### Abstract

The aim of this work is to decontaminate omeprazole in pellets through gamma radiation without altering its properties, thus allowing its commercial irradiation. Samples of the product were irradiated at doses of 2, 3, 5, 8, 12 and 25 kGy. Prior, irradiation, dosimetric tests were performed and subsequently microbiological as well as organoleptic tests were also performed in irradiated and non - irradiated samples in order to assess omeprazol behavior regarding gamma radiation.

### 1. Introducción

El omeprazol es un fármaco reportado en la Pharmacopea USA en sus monografías oficiales. Su estructura química, fórmula molecular y peso molecular se presentan a continuación:



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ; PM: 345,42 g/mol

**Figura 1.** Estructura química, fórmula molecular y peso molecular del Omeprazol [1].

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones en la célula parietal gástrica, que impide el transporte final de H<sup>+</sup> al lumen gástrico por lo que reduce la secreción de ácido gástrico. Está indicado para el tratamiento de: úlcera gástrica benigna, úlcera duodenal o erosiones gastroduodenales; hemorragia por úlcera

gastroduodenal; esofagitis por reflujo; síndrome de Zollinger-Ellison; dispepsia no ulcerosa; síntomas de la parte superior del tubo digestivo asociados al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, erradicación del *Helicobacter pylori*, en combinación con antibióticos; también para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison. En pacientes úlceroso se utiliza para prevenir sangramiento del esófago o la formación de nuevas úlceras [2,3,4]. Por otro lado, algunos estudios han demostrado que, dependiendo de la concentración, el omeprazol puede inhibir o estimular la regeneración del hígado [5].

El omeprazol se comercializa bajo diversas presentaciones, muchas de ellas patentadas a nivel mundial [6]. Una de sus presentaciones principales es en cápsulas con pellets, de liberación retardada.

Uno de los requisitos indispensables para el uso del omeprazol como medicamento, es que esté libre de microorganismos.

\* Correspondencia autor: ecastro@ipen.gob.pe

El omeprazol es sensible al calor, por lo que el método de descontaminación que se emplee no debe aumentar la temperatura del producto durante su procesamiento.

La radiación gamma, proveniente del Cobalto-60, es un agente eficaz para la descontaminación de productos médicos y fármacos. Permite tratar al producto en su empaque final por su gran capacidad de penetración y no produce aumento de la temperatura durante el procesamiento. La radiación gamma se aplica también en materias primas, que forman parte de un proceso de producción, como aseguramiento de la calidad microbiológica de todo el proceso de producción.

Se conoce de procesos patentados en los que el omeprazol ha sido tratado con radiación gamma con fines de esterilización a la dosis de 25 kGy [7].

El propósito de este estudio preliminar es determinar la dosis de radiación gamma a la cual el producto omeprazol es descontaminado, sin que ésta afecte sus propiedades, de modo que pueda irradiarse de manera comercial.

## 2. Metodología

Este trabajo se realizó con 1800 g de producto, entregados por la empresa proveedora, bajo la presentación, en pellets. El producto no cumplía con los requisitos microbiológicos especificados para la prueba de Recuento Total de Aerobios Mesófilos que acepta un máximo de 1000 UFC/g.

### 2.1 Dispensación y empaqueo de muestras del omeprazol en pellets

Esta actividad se realizó bajo flujo laminar para no contaminar al producto y con el objeto de fraccionarlo en muestras para la realización de las pruebas previstas. Así, se empacaron y separaron 1067,1 g para la prueba dosimétrica y el resto de producto se dispuso en muestras de 10 g, las que fueron triplemente empacadas en envolturas de polietileno de alta densidad. Posteriormente, se separaron en grupos de 10 muestras cada uno, previendo irradiar cada grupo con una dosis de irradiación diferente, y dejar un grupo de muestras sin irradiar, al que se denominó control.

### 2.2 Dosimetría e irradiación de las muestras

Las técnicas dosimétricas utilizadas para el mapeo de las dosis en la cámara de irradiación así como para medir las dosis absorbidas por el producto fueron Fricke como referencia y el Etanol Clorobenceno (ECB), como dosímetro de rutina [8,9]. Se utilizaron en total 15 ámpulas con solución dosimétrica; las cuales fueron irradiadas a 05 tiempos diferentes junto con el producto, el peso total del mismo fue 1067,1 g con una densidad aparente en la cámara de irradiación de 0,302 g/cc.

Los equipos utilizados para esta prueba fueron: el irradiador, modelo Gammacell 220 Excel, de la Nordion Inc. de Canada, con fuentes de Co-60 y con una actividad de 13 463 Ci (04-01-2008), donde se llevaron a cabo las irradiaciones; y el Espectrofotómetro Perkin Elmer Modelo, UV VIS, Lambda 2, donde se realizaron las lecturas de la absorbancia de los dosímetros Fricke irradiados, a una longitud de onda  $\lambda$  de 303.00 nm. A modo de control, durante la irradiación se colocaron con la muestra, dosímetros de etanol clorobenceno cuya conductividad luego de irradiados, se midió en el Oscilotrator/TRIEM.

Las dosis de irradiación aplicadas a las muestras de omeprazol, fueron 2, 3, 5, 8, 12 y 25 kGy. Por cada dosis se irradiaron 10 muestras de 10 g cada una.

### 2.3 Análisis microbiológicos

Las pruebas microbiológicas incluyen el recuento total de aerobios mesófilos [10]. Los equipos que se utilizaron para la realización de estos análisis fueron: Autoclave Raypa AES-75 Dry, Estufa Incubadora VWR Scientific, Balanza toploading Mettler 682B, Agitador magnético Stuart Scientific, Baño maría Tecam, Shaker Orbital Labline, Agitador de tubos Fisher y Flujo Laminar Envair. Los medios de cultivo utilizados fueron: Caldo Casoy, Agar Casoy, todos productos de Merck.

### 2.4 Características organolépticas

Por el método visual se observó la apariencia, color, así como el olor de todas las muestras, irradiadas así como de la muestra control, para determinar variaciones en sus características físicas.

### 3. Resultados y Discusión

En lo que se refiere a las pruebas dosimétricas, los resultados fueron los siguientes: en aire el valor de la tasa de dosis fue de  $9,082815 \pm 0,20024$  kGy/h siendo el error de 1,17924% comparado con la tasa de dosis de la MDS Nordion de Canadá (Tabla 1). El mapeo de la dosis del producto en la cámara de irradiación determinó una tasa de dosis mínima de 6,3806 kGy/h y una tasa de dosis máxima de 12,1963 kGy/h (Tabla 2). La uniformidad de dosis hallada fue de 1,91145, valor dentro del rango esperado para el equipo de irradiación y el peso del producto. La lectura del dosímetro de etanol clorobenceno, colocado en el sitio de dosis mínima al irradiar las muestras a 2, 3, 5, 8, 12 y 25 kGy indicó variaciones menores al 6%.

La Tabla 3 muestra los resultados de los ensayos microbiológicos realizados. A una dosis de 5 kGy se observa que el producto está libre de carga microbiana.

En cuanto a las características organolépticas, en las Figuras 2 y 3 se aprecia el color de las muestras de omeprazol en pellets tratadas a las dosis de radiación de 0, 3, 5 y 8 kGy; y de 0, 12 y 25 kGy, respectivamente en la Figura 2, se presenta la muestra control y la tratada a la dosis de 25 kGy.

**Tabla 1.** Estadística de la regresión para la Dosimetría Fricke en aire.

Tiempo (s)	Dosis (kGy)
15	0.05024
25	0.07645
35	0.10175
45	0.12579
55	0.15172
Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.9999054
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.9998108
R <sup>2</sup> ajustado	0.9997478
Error típico	0.0006335
Observaciones	5
Coeficientes	
Intercepción	0.0128870
Variable X 1	0.0025230

**Tabla 2.** Estadística de la regresión para la Dosimetría Fricke en el producto.

Tiempo [s]	Dosis mínima	Dosis máxima
20	0.06143	0.08957
30	0.07847	0.12096
40	0.09823	0.15938
50	0.11392	0.20755
60	0.13394	0.21566
Estadísticas de la regresión para la Dosis Mínima		
Coefficiente de correlación múltiple	0.999417218	
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.998834776	
R <sup>2</sup> ajustado	0.998446368	
Error típico	0.001125495	
Observaciones	5	
Coeficientes		
Intercepción	0.02500303	
Variable X 1 (Min)	0.001804872	
Estadísticas de la regresión para la Dosis Máxima		
Coefficiente de correlación múltiple	0.98476863	
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.96976926	
R <sup>2</sup> ajustado	0.95969235	
Error típico	0.01092080	
Observaciones	5	
Coeficientes		
Intercepción	0.023108861	
Variable X 2 (Max)	0.003387856	

**Tabla 3.** Pruebas microbiológicas en Omeprazol en Pellets.

Prueba	Dosis[kGy]				
	0	2	3	5	8
Recuento Total de Aerobios Mesófilos [UFC/g]	20x 10 <sup>2</sup>	60 x 10	3 x10	< 10	< 10



**Figura 2.** Diferencia de color entre muestras de Omeprazol en pellets, irradiadas a 0, 3, 5 y 8 kGy.



**Figura 3.** Diferencia de color entre muestras de Omeprazol en pellets irradiadas a 0, 12 y 25 kGy.

En las Tablas 4 y 5 se describen las características físicas y organolépticas de las muestras de omeprazol en pellets control (0 kGy) e irradiadas.

**Tabla 4.** Características Físicas del producto omeprazol en pellets: Dosis: 0, 3, 5 y 8 kGy.

Dosis/ propiedades físicas	0 kGy	3 kGy	5 kGy	8k Gy
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Color	Blanco	Blanco, ligeramente grisáceo	Blanco, grisáceo	Blanco grisáceo
Apariencia	Pellets	Pellets	Pellets	Pellets

**Tabla 5:** Características Físicas del producto omeprazol en pellets, Dosis: 0, 12 y 25 kGy.

Dosis/ Propiedades Físicas	0 kGy	12 kGy	25 kGy
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Color	Blanco	Blanco, grisáceo	Blanco, muy grisáceo
Apariencia	Pellets	Pellets	Pellets

El olor se mantuvo similar al control incluso a 25 kGy. Se aprecia que hubo un cambio de color en las muestras irradiadas, a medida que aumenta la dosis, los pellets adquieren una coloración grisácea. Esta coloración se acentúa en las muestras tratadas a 25 kGy.

#### 4. Conclusiones

Las pruebas dosimétricas permitieron aplicar dosis exactas de manera precisa y segura al producto con una relación entre dosis máxima y dosis mínima (uniformidad de dosis) de 1,91145. A la dosis de 5 kGy se descontamina el producto.

El olor del omeprazol no se altera luego de irradiado, incluso a 25 kGy.

El color blanco del producto sin irradiar, adquiere una coloración grisácea, la que se acentúa a medida que aumenta la dosis.

Para completar este trabajo, se recomienda, realizar pruebas, en las muestras irradiadas, de FT-IR, pérdida de humedad por secado y otras que se consideren pertinentes. Esto permitirá conocer posibles cambios en las propiedades del producto debidos a la radiación gamma.

#### 5. Bibliografía

- [1] US Pharmacopea 30, 2007. Monografías Oficiales. p. 3087.
- [2] E. Carracedo Martínez. Enantiómeros puros partiendo de sus racémicos ¿Realmente se beneficia el paciente? FAP • Volumen 3, N.º 1 2005 [homepage de Internet]. Disponible en: <http://1.1.1.1/914439856/838049912T090615114248.txt.binXMysM0dapplication/pdfXsysM0dhttp://www.sefap.org/revista/pdf/3.1.4.pdf>
- [3] MedlinePlus Drug Information. Omeprazole. [homepage de Internet]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginf/omeds/a693050.html>
- [4] Informe Técnico N° 25 -2005: Omeprazol ampolla por 40 mg. Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos. Area de Uso Racional de Medicamentos MINSA – Digemid [homepage de Internet]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/informes%20de%20evaluacion/25%20Omeprazol%20DISA%20LIMA%20CIUDAD.pdf>
- [5] Barreto de Melo, Gustavo. Efeito do omeprazol e do pantoprazol sobre a regeneração hepática após hepatectomia parcial em ratos. Acta Cirúrgica Brasileira. 2003; 18(6).
- [6] US Pharmacopea 30, 2007. Monografías Oficiales. p. 2829-31.
- [7] Patent title: Parenteral Formulation Comprising Proton Pump Inhibitor Sterilized in its Final Container by Ionizing Radiation USPC Class: 514338. [homepage de Internet]. Disponible en: <http://www.faqs.org/patents/app/2009011856>
- [8] Norma ASTM E 1026-04. Using the Fricke Reference Standard Dosimetry System.
- [9] Norma ASTM 51538-2002-E. Standard Practice for Use of the Ethanol-Chlorobenzene Dosimetry System.
- [10] US Pharmacopea 30 (61), 2007.