

Evaluación de la pureza enantiomérica de S-omeprazol por electroforesis capilar aplicada al control de calidad de producto terminado.

Sabrina Flor¹, Pablo Estevez¹, Silvia Scioscia², Emiliano Pérez², Valeria Tripodi^{2,3}, Silvia Lucangioli^{2,3}

¹Cátedra de Química Analítica. Departamento de Química Analítica y Físicoquímica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (FFyB, UBA)

²Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (FFyB, UBA)

³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Corresponsal: Silvia E. Lucangioli. Junín 956, 6^{to} piso, Buenos Aires CP 1113; correo electrónico: slucangi@ffyb.uba.ar

Introducción

Hoy en día la isomería óptica es un fenómeno de gran importancia en el campo farmacéutico, ya que un 60 % de fármacos incluidos en las farmacopeas son racematos constituidos por mezclas equimolares de dos enantiómeros. La importancia radica en que los enantiómeros son entidades químicas distintas y pueden poseer características farmacocinéticas y toxicológicas independientes no solo entre sí, sino también respecto del racemato. Es por ello que a partir de los años noventa la FDA recomienda a los laboratorios que desarrollen las formulaciones con el enantiómero más activo.

El omeprazol es un fármaco inhibidor de la bomba de protones utilizado en el tratamiento de patologías asociadas a la secreción de ácido gástrico[1]. Químicamente, el omeprazol es un sulfóxido de bencimidazol sustituido, con características hidrófobas, débilmente básico y que se degrada fácilmente a pH ácido, por lo que se administra en comprimidos o en forma de pellets con recubrimientos gastroresistentes[2]. Como describimos antes el omeprazol es un sulfóxido, y el azufre central en la molécula constituye un centro estereogénico, dando lugar a dos enantiómeros el R-omeprazol y el S-omeprazol. El omeprazol actualmente comercializado corresponde entonces a un racemato del R y S- omeprazol en proporción 1:1.

Distintos estudios han demostrado que la velocidad de biotransformación del s-omeprazol es menor que la del R-omeprazol y el omeprazol racemato. Esta menor velocidad de biotransformación se traduce en un aumento de la biodisponibilidad oral y un aumento del área bajo la curva a lo largo del tiempo [3]. Por todo esto distintos laboratorios han desarrollado nuevas formulaciones a base del enantiómero activo, siendo necesario el desarrollo de metodologías analíticas capaces de evaluar la pureza enantiomérica de las mismas.

Hoy en día la electroforesis capilar con el uso de ciclodextrinas como fases pseudoestacionarias es una de los métodos analíticos de elección para el análisis quiral debido a su alta eficiencia en la separación y resolución, versatilidad, bajo consumo de muestra y cortos tiempos de análisis.

Se propone entonces el desarrollo de un nuevo método por electroforesis capilar con el uso de ciclodextrinas simple, rápido, y sensible, para la evaluación de la pureza enantiomérica del s-omeprazol aplicado al análisis de materia prima y producto terminado.

Materiales y Métodos

Equipamiento: P/ACE TM MDQ, detector de arreglo de diodos, Karat V.8 software. Capilar de sílica: 60 cm de longitud (50 cm hasta el detector), diámetro interno: 75 μ m. Electrolito utilizado: hidroxipropil- β -ciclodextrina (30 mM), Ditionita de sodio (1mM) Buffer tris-fosfato 100 mM pH 2,5. Inyección de muestras: 0.5 psi de presión, 5

segundos. La corrida se realizó a polaridad normal y a un voltaje de 28 kV. Longitud de onda del detector fue 274 nm. La temperatura del sistema fue 15 °C.

Resultados y Discusión

Para la optimización del sistema electroforético se evaluaron distintos parámetros como el pH de trabajo, naturaleza y concentración del buffer, tipo y concentración de la ciclodextrina empleada, y resolución obtenida entre los enantiómeros para cada sistema evaluado. Sabiendo que el omeprazol y sus enantiómeros se degradan a pH por debajo de 7,4 [4] se probaron distintos sistemas en un rango de pH de 8-11. A pH alcalino la molécula del R y S-omeprazol no se encuentran cargadas, por lo que es necesario incorporar al electrolito una fase pseudoestacionaria cargada para poder diferenciarlo de la movilidad electroforética del flujo sumada a la ciclodextrina. Sin embargo la elevada magnitud del flujo electroosmótico no permite una diferenciación apreciable entre la movilidad electroforética de ambos enantiómeros. Es por ello que se decidió trabajar a un pH ácido donde se anula el flujo electroosmótico y ambos analitos se encuentran cargados por lo que migran de acuerdo a su propia movilidad electroforética y su interacción con la ciclodextrina. El pH se evaluó en un rango de 2 a 5, siendo 2,5 el pH al que se obtuvo la mejor resolución. Basados en bibliografía se probaron distintas ciclodextrinas (β -ciclodextrina, β -ciclodextrina sulfatada, trimetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina) en un rango de concentración de 10 a 30 mM obteniéndose una resolución mayor a 2,5 con 30 mM de hidroxipropil- β -ciclodextrina. Para evitar la degradación del S-omeprazol a este pH se evaluó el efecto del agregado de distintos antioxidantes en el electrolito soporte siendo la ditionita de sodio a una concentración 1 mM el que resultó más efectivo, sin afectar la estabilidad en la línea de base.

Una vez optimizado el sistema electroforético el sistema fue validado evaluándose la linealidad, precisión, exactitud, selectividad, LOD y LOQ y robustez del método. Además se evaluó su aplicabilidad a la determinación de R-omeprazol en una concentración menor al 0,1% respecto del S-omeprazol.

Conclusión

El método desarrollado es rápido, simple y robusto aplicable al control de calidad de la pureza enantiomérica de S-omeprazol tanto en materia prima como en producto terminado, constituyéndose en un método aplicable al control de calidad en la industria farmacéutica.

Referencias

- [1] Flor S., Tripodi V., Scioscia S., Revello L., Lucangioli S. Fast and sensitive new HPLC-UV method for determination of omeprazole and major related substances in pharmaceutical formulation. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2010,33:1-13.
- [2] Shi S., Klozt U. Proton pump inhibitors: An update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur.J.Clin.Pharmacol*. 2008,64:935-951.
- [3] Menendez J. Farmacología del esomeprazol. *Emergencias* 2005,17;59-66.
- [4] Mathew M., Das Gupta V., Bailey R. Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by HPLC. *Drug Develop. Ind. Pharm*. 1995, 21(8);965-971.