

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

# *Trabajo de Diploma*

en opción al título de Licenciatura en Ciencias  
Farmacéuticas

**Evaluación de la calidad física del Gel  
de Hidróxido de Aluminio suspensión,  
230 mL.**

**Autora: Yasmina Prohenza Torres**

**Tutor: Dr.C. Jesús García Díaz**

**Asesores: MSc. Niurka Benítez Guerra**

**Lic. Ángel Luis Pelegrín Gambo**

**Santiago de Cuba**

**Curso 2018-2019**

*"Cuanto más alto coloque el hombre sus metas,  
tanto más crecerá"*

*Johann Christoph Friedrich Schiller.*



**Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño.**

- ♥ *A mis padres Cecilia Torres y Bernardo Prohenza, por ser los pilares más importantes y por brindarme siempre sus cariños y apoyos incondicionales, porque han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.*
- ♥ *A la memoria de mis abuelos: Justo Torres y Geraldina Vivero, por sus enseñanzas, y por brindarme todo su amor y cariño.*
- ♥ *A mi familia por creer en mí.*



## Agradecimientos

- ♥ *A Dios, por darme la oportunidad de vivir, por estar conmigo en cada paso que doy y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.*
- ♥ *A mi madre Cecilia Torres, por sus consejos, su apoyo incondicional, comprensión, amor, cariño, ayuda en los momentos difíciles, porque en gran parte gracias a usted, hoy puedo ver alcanzada una de mis metas. Te amo mami, mil gracias.*
- ♥ *A mi papá Bernardo Prohenza, y a mis abuelos Célida Machado y Bernardo Prohenza, por estar siempre pendientes de mí y por todo el cariño que me han dado.*
- ♥ *A mis amigas Lilian de la Caridad, Ana María y Beltis Anel, las cual las considero como mis hermanas, por sus consejos, comprensión, paciencia, tolerancia y ánimo recibidos durante la carrera.*
- ♥ *A mis tutores Ángel Luis, Niurka y Jesús, por guiarme en toda la recta final y brindarme su ayuda y sus consejos con tanto cariño muchísimas gracias. A todos los que de una forma u otra me ayudaron en Medilip: Reynerio, Yordanki, Leticia, Pavel, Leobel y a mi oponente Degnis por toda su ayuda y apoyo brindado durante la realización de esta investigación y por la confianza depositada en mí.*
- ♥ *A mi familia completa por todo su apoyo, comprensión y cariño, a mis tías Carmen, Marielena, Consuelo, Susana, Ángela, Mercedes y Bárbara; a mis*

*primos Dairon, Dariennis, Mayrelis, Rayza, Banexa, Angélica, Yamila, Yanelis, Sulis, Susamne, en general a todos muchas gracias, los quiero.*

♥ *A todas mis amistades que han estado conmigo en los buenos y malos momentos: Hector, Yoel, Claudia, Daysefis, Sisi Marian, Bárbara, Harry, Ylenia, Obniel, Isistania, Yusefis, Leonardo, Leandro, Daylén, Ricardo, Olga, Lilitiana.*

*A todos muchas gracias, Yasmina.*



## Resumen

El Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL es uno de los medicamentos indicados como coadyuvante en el tratamiento de la úlcera péptica, la dispepsia ulcerosa, dispepsia no ulcerosa, reflujo gastroesofágico e hiperfosfatemia. En el presente trabajo se realizó un estudio experimental con el objetivo de evaluar la calidad física del Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P para obtener un producto con los parámetros establecidos de calidad física. Se evaluaron los parámetros de calidad física de la formulación a escala de laboratorio e industrial, donde se obtuvo una buena estabilidad física de este producto. Se establecieron los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso en lotes industriales de la formulación, resultando ser  $LSE= 320.31$  y el  $LIE= 137.69$ . Se evaluaron estadísticamente los valores de viscosidad en proceso, los cuales demostraron que el proceso se encontró fuera de control estadístico. Se realizó una evaluación para determinar posibles causas que podrían estar causando la variabilidad del proceso (variabilidad de temperatura y Código de Muestreo, toma de la muestra). Recomendándose controlar la velocidad del turbo agitador para la activación del suspendente en el proceso y que se cumplan con los tiempos de agitación según el procedimiento normalizado de operaciones. Mejorar el procedimiento normalizado del viscosímetro rotacional, para disminuir errores sistemáticos. Evaluar estadísticamente la viscosidad en proceso con los nuevos códigos de muestreo de VIVAPUR MCG 581P que arriben a Medilip.

## Abstract

Aluminum Hydroxide Gel, Suspension, 230 mL is one of the drugs indicated as coadjuvant in the treatment of peptic ulcer, ulcer dyspepsia, non-ulcer dyspepsia, gastroesophageal reflux and hyperphosphatemia. In the present work an experimental study was carried out with the aim to evaluate the physical quality of Aluminum Hydroxide Gel, Suspension, 230 mL manufactured with VIVAPUR MCG 581P to obtain a product with the established parameters of physical quality. The parameters of physical quality of the formulation were evaluated at laboratory and industrial scale, where a good physical stability of this product was obtained. Specification limits were established for the process viscosity parameter in industrial batches of the formulation, resulting in LSE = 320.31 and LIE = 137.69. The viscosity values in process were evaluated statistically, which showed that the process was out of statistical control. An evaluation was made to determine possible causes that could be causing the variability of the process (temperature variability and Sampling Code, sample taking). It is recommended to control the speed of the turbo agitator for the activation of the suspension in the process and to comply with the agitation times according to the standard operating procedure. Improve the standardized procedure of the rotational viscometer, to reduce systematic errors. Statistically evaluate the viscosity in process with the new VIVAPUR MCG 581P sampling codes that arrive at Medilip.

## Índice

<b>Introducción</b> .....	1
Problema Científico.....	3
Hipótesis.....	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	3
<b>Capítulo I. Revisión Bibliográfica</b> .....	4
I.1 Formas Líquidas Orales.....	4
I.2 Suspensiones orales. Generalidades.....	4
I.2.1 Componentes.....	5
I.2.1.1 Agentes viscosantes utilizados en las suspensiones.....	7
I.2.2 Presentación de las suspensiones orales.....	9
I.2.3 Caracterización y controles de las suspensiones.....	9
I.2.4 Índices de control de calidad de las suspensiones orales.....	10
I.3 Gel de Hidróxido de Aluminio. Generalidades.....	11
I.3.1 Mecanismo de acción.....	11
I.3.2 Farmacocinética.....	11
I.3.3 Indicações.....	12
I.3.4 Contraindicaciones.....	12
I.3.5 Reacciones adversas.....	12
I.3.6 Precauciones.....	12
I.3.7 Interacciones medicamentosas.....	12

---

I.3.8 Posología.....	13
I.3.9 Almacenamiento.....	13
<b>Capítulo II. Materiales y Métodos.....</b>	<b>14</b>
II.1. Características generales de la investigación.....	14
II.2 Materias primas, equipos y materiales utilizados.....	14
II.2.1 Materias primas.....	14
II.2.2 Equipos.....	15
II.2.3 Materiales.....	15
II.3 Elaboración de la formulación.....	15
II.3.1 Medidas de seguridad y precaución que se tuvieron en cuenta.....	15
II.3.2 Operaciones preliminares que se tuvieron en cuenta.....	16
II.3.3 Prueba a escala de laboratorio de Gel de hidróxido de Aluminio suspensión, 230 mL.....	16
II.4 Evaluación de la calidad física de Gel de Hidróxido de Aluminio suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P a escala de laboratorio e industrial.....	16
II.4.1 Características organolépticas.....	16
II.4.2 Resuspendibilidad.....	17
II.4.3 Viscosidad.....	17
II.4.3.1 Evaluación de la calidad de los datos de viscosidad tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, a través de la estadística descriptiva.....	17

---

II.4.3.2 Comparación de la calidad de los datos de viscosidad a escala industrial del producto terminado fabricados con VIVAPUR MCG 581P, y con Tabulose SC 580, a través de la estadística descriptiva.....	18
II.4.4 Índice de sedimentación.....	18
II.5 Establecimiento de los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso de lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio suspensión.....	19
II.5.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva.....	19
II.5.2 Cálculo de los LEC por el Método de Bowker.....	19
II.6 Evaluación estadística del parámetro viscosidad en proceso.....	20
II.6.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva.....	20
II.6.2 Construcción de los gráficos de control.....	20
<b>Capítulo III. Resultados y Discusión.....</b>	<b>21</b>
III.1 Evaluación de la calidad física de Gel de Hidróxido de Aluminio suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P a escala de laboratorio e industrial.....	21
III.1.1 Características organolépticas.....	21
III.1.2 Viscosidad.....	21
III.1.2.1 Evaluación de la calidad de los datos de viscosidad a escala de laboratorio e industrial.....	21
III.1.2.2 Comparación estadística de los valores de viscosidad a escala industrial del producto terminado con VIVAPUR MCG 581P y con Tabulose SC 580.....	25
III.1.3 Resuspendibilidad.....	28
III.1.4 Índice de sedimentación.....	28

---

III.2 Establecimiento de los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso de lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio suspensión.....	29
III.2.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva.....	30
III.2.2 Cálculo de los LEC por el Método de Bowker.....	32
III.3 Evaluación estadística del parámetro viscosidad en proceso.....	33
III.3.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva.....	34
III.3.2 Construcción de los gráficos de control para la viscosidad en proceso...	35
<b>Conclusiones.....</b>	<b>38</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>39</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	
<b>Anexos</b>	

## Introducción

Desde sus inicios la industria farmacéutica ha tenido como misión principal el desarrollo de formulaciones de medicamentos, que, en términos simples, no es más que la combinación del ingrediente activo y los excipientes dentro de una formulación con características de calidad, seguridad y eficacia aceptables para su aplicación clínica.<sup>1,2</sup> Esto implica el desarrollo de métodos analíticos, el proceso de pre-formulación y formulación, escalado, transferencia de nuevos productos, infraestructura y todos los materiales asociados, producción (incluido el envasado y etiquetado), garantía y control de calidad y el proceso de distribución.<sup>2</sup>

En la actualidad constituye uno de los sectores productivos claves que se encarga de la investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos para consumo humano y animal. Es por ello que es considerada una industria clave dentro de las economías de todo el mundo y parte importante en el sistema de salud y en general, en el bienestar de la sociedad.<sup>1,3,4</sup>

El sector farmacéutico es dominado por las principales compañías farmacéuticas (multinacionales) que poseen numerosas filiales alrededor del mundo,<sup>1</sup> destacándose Estados Unidos, que no solo es el mayor mercado de medicamentos, sino que también es reconocido como el líder mundial en descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos, así como un centro mundial para la investigación científica y médica.<sup>3,5</sup>

El desempeño de la industria farmacéutica presenta una fuerte dependencia del ritmo de investigación e innovación, traduciéndose en una mayor o menor capacidad de lanzar nuevos productos al mercado. En la actualidad, el desarrollo acelerado del sector biotecnológico y la aparición de nuevas tecnologías en la industria farmacéutica está produciendo cambios en el comportamiento de los laboratorios, que desarrollan nuevas estrategias de Investigación y Desarrollo (I+D). A nivel global, el sector farmacéutico invierte cerca de 67 400 millones de dólares en actividades relacionadas con I+D. En 2010, esa cifra representó el 17% de las ventas de la industria. Estos valores ubican a la industria farmacéutica como una de las industrias que más invierte en este concepto.<sup>1,3</sup>

En el contexto cubano, a pesar de las limitaciones económicas y financieras, el gobierno ha emprendido un amplio programa para modernizar y aumentar la producción de su industria farmacéutica y completar en breve plazo el suministro de los medicamentos más demandados, a la vez que busca incrementar las exportaciones. Sin embargo, este proceso se ve frenado y obstaculizado por el recrudecimiento del bloqueo económico, comercial y financiero impuesto por el gobierno de los Estados Unidos que impide el desarrollo de este sector clave para el país.<sup>6,7,8</sup>

Cuba posee más de 200 instituciones científico-técnicas en casi la totalidad de las áreas de las ciencias naturales, sociales, biomédicas y técnicas. De las instituciones relacionadas al sector farmacéutico y biotecnológico, hay más de 60 vinculadas al proceso investigación – desarrollo – producción de medicamentos para la salud humana, además existe un gran número de facultades universitarias involucradas con esta actividad en el país. Todo esto constituye un sistema que lo respalda una comunidad científica y una base material muy grande.<sup>6</sup>

Una de las empresas líderes en el país y única de su tipo en la producción de formulaciones líquidas es la Empresa Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales, “Medilip”, ubicada en la provincia de Granma. Esta Empresa tiene como misión, producir medicamentos en forma de líquidos (Soluciones, Suspensiones y Emulsiones), tanto sintéticos como naturales para satisfacer las necesidades de la población y apoyar la obra solidaria de la revolución con calidad total, un mínimo de costo y un personal altamente calificado.<sup>6</sup> Esta industria cuenta con un Laboratorio de Investigación y Desarrollo (I+D) que se dedica al desarrollo y formulación de nuevos productos en función del Plan de Desarrollo de la Empresa, además de dar respuestas a los problemas que experimenta el proceso productivo y la evaluación de nuevos proveedores de materias primas.

Entre los medicamentos de la cartera de productos de Medilip se encuentra el Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL el cual es un medicamento indicado como coadyuvante en el tratamiento de la úlcera péptica, la dispepsia ulcerosa, dispepsia no ulcerosa, reflujo gastroesofágico e hiperfosfatemia.<sup>9</sup>

En el año 2018 se evaluó un nuevo fabricante de Celulosa microcristalina + Carboximetilcelulosa sódica (VIVAPUR MCG 581 P) debido a la inestabilidad en el abastecimiento del fabricante anterior que proporcionaba la Celulosa microcristalina + Carboximetilcelulosa sódica (Tabulosa SC-580). La muestra oferta se evaluó en la formulación de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL a escala de laboratorio; evidenciándose un aumento de la viscosidad de la suspensión. Partiendo de estos antecedentes la presente investigación aborda como problema científico:

### **Problema Científico**

Necesidad de evaluar la calidad física de la formulación del Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL producido con VIVAPUR MCG 581P.

### **Hipótesis**

La evaluación de la calidad física del Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL, fabricado con VIVAPUR MCG 581P permitirá obtener un producto con los parámetros establecidos de calidad física.

### **Objetivo General**

Evaluar la calidad física del Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL.

### **Objetivos Específicos**

1. Evaluar los parámetros de calidad física de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P a escala de laboratorio e industrial.
2. Establecer los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso en lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión 230 mL.
3. Evaluar estadísticamente los valores de viscosidad en proceso.

## Capítulo I. Revisión Bibliográfica

### I.1 Formas Líquidas Orales

Los líquidos de administración oral son normalmente disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más fármacos en un vehículo apropiado y que están destinadas a ser ingeridas sin diluir o previa dilución. También pueden prepararse de forma extemporánea antes de su ingestión a partir de polvos o granulados y de un vehículo apropiado.<sup>10</sup>

Los vehículos más utilizados son el etanol ( $C_2H_5OH$ ), la glicerina ( $CH_2OH-CHOH-CH_2OH$ ), el propilenglicol ( $CH_3CHOH-CH_2OH$ ) y el agua purificada.<sup>10</sup>

Atendiendo al sistema fisicoquímico que constituye la formulación y a su destino en el organismo, las preparaciones líquidas orales pueden clasificarse del siguiente modo:<sup>10</sup>

a) Soluciones orales:

-Destinadas a ser ingeridas: soluciones, jarabes y elixires.

-Destinadas a su aplicación tópica a nivel de la cavidad bucal: colutorios, soluciones para gargarismos y soluciones para enjuagues.

b) Suspensiones orales.

c) Emulsiones orales.

Las formas líquidas orales suelen presentar algunas ventajas, con respecto a las formulas sólidas como: una mayor biodisponibilidad, un menor efecto irritante sobre la mucosa gástrica y una mayor facilidad de ingestión por parte de pacientes pediátricos y geriátricos. No obstante, entre los inconvenientes cabe destacar el mayor riesgo de contaminación y la posible inestabilidad de los fármacos en disolución.<sup>10</sup>

### I.2 Suspensiones orales. Generalidades

Las suspensiones orales son formas farmacéuticas que contienen partículas de fármaco finamente dividido y distribuido de manera uniforme en un vehículo, el cual es insoluble o presenta un grado de solubilidad mínimo. La mayoría de las suspensiones son

preparaciones acuosas con cierta viscosidad y agentes aromatizantes y edulcorantes.<sup>10,11,12,13,14,15,16,17</sup>

Los fármacos en forma de suspensión oral, son administrados por diversas razones, una de las más frecuente es su baja solubilidad en agua; también pueden prepararse para enmascarar caracteres organolépticos desagradables o aumentar la estabilidad debido a que el fármaco no se encuentra en disolución, e incluso en algunas circunstancias aumentar su biodisponibilidad.<sup>10,18,19</sup>

Una suspensión farmacéutica ideal es aquella que, presente propiedades tixotrópicas y que requieren cierta fuerza de ruptura. Se deben evitar, por el contrario, sistemas pseudoplásticos que no posean punto de ruptura, dilatantes y reopéticos (en los que la viscosidad aumenta con la fuerza de cizalla).<sup>10</sup>

### **I.2.1 Componentes**

En las suspensiones, el producto sólido suele ser una mezcla del fármaco y sustancias auxiliares que mejoran la estabilidad de los productos sólidos o bien de la suspensión final. Como agentes suspensores son habituales goma guar, derivados de celulosa; como estabilizantes, el ácido cítrico y el citrato sódico; como edulcorantes, el azúcar y la sacarina sódica, y como conservantes, el metilparabeno, el propilparabeno y el benzoato sódico. Otras sustancias que pueden incorporarse para mejorar el sabor y el aspecto son los agentes aromatizantes y colorantes habitualmente empleados en las formas orales.<sup>10</sup> El vehículo suele ser agua purificada, jarabes u otro líquido apropiado.<sup>10</sup>

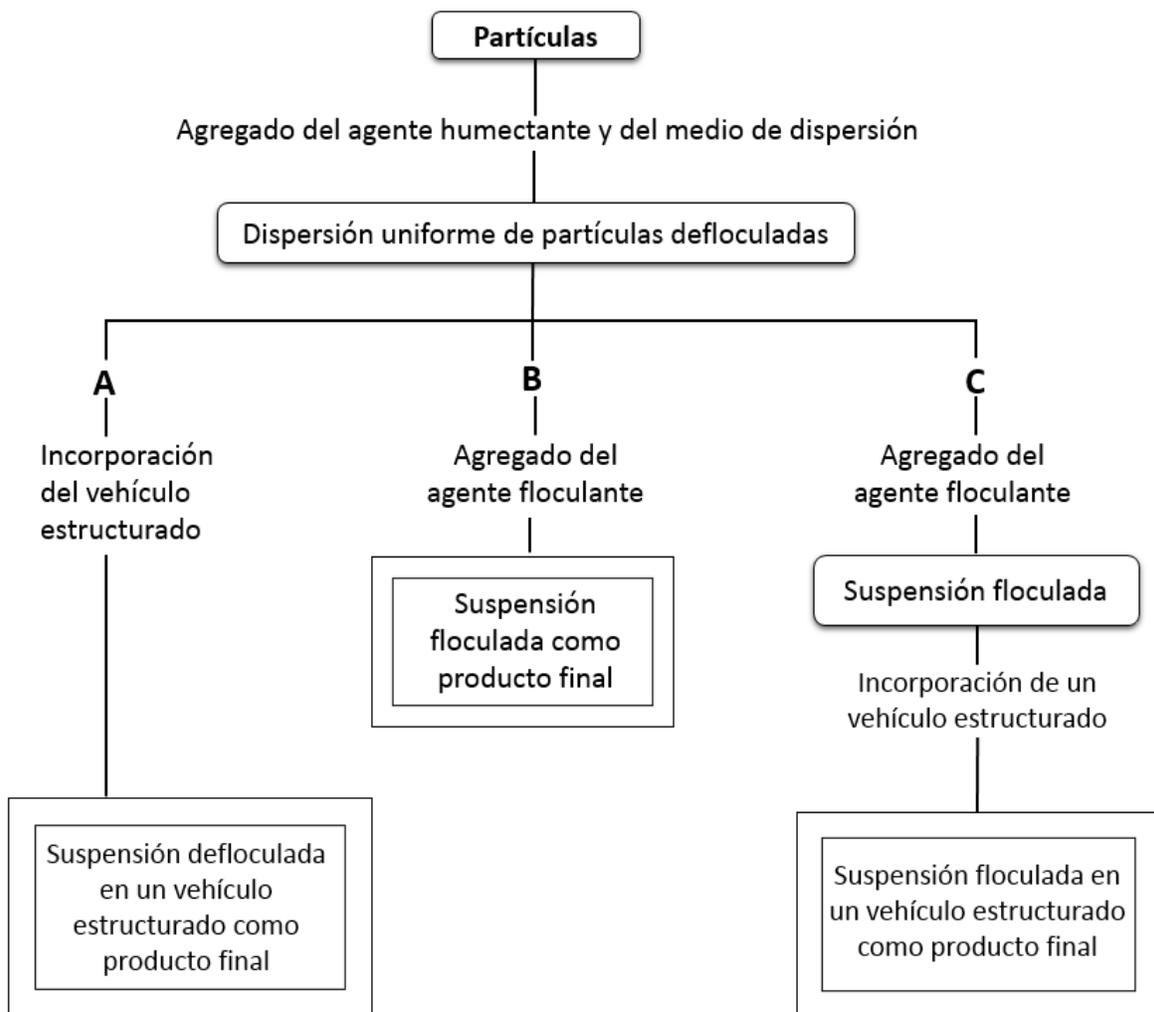
La reconstitución se realiza mezclando el producto sólido y el vehículo, y agitando hasta conseguir una suspensión homogénea.<sup>10</sup>

Los componentes de las suspensiones orales listas para su administración son el fármaco, el vehículo y las sustancias auxiliares. En estas últimas caben destacar los agentes viscosantes, los tensoactivos, los coloides hidrófilos, los disolventes, los electrolitos, los agentes floculantes, los conservantes, los aromatizantes y los colorantes.<sup>10</sup>

Desde el punto de vista fisicoquímico, las suspensiones son sistemas inestables. Por ello, el principal problema que puede plantear su elaboración es el conseguir estabilidad galénica.

Asimismo, es necesario asegurar su estabilidad química, microbiológica y su aceptación por el paciente. Todo ello se consigue mediante la adecuada selección e incorporación de las sustancias auxiliares que ya se han citado.<sup>10</sup>

La formulación de una suspensión que posee estabilidad física óptima depende de que las partículas en suspensión sean floculadas o permanezcan defloculadas. Uno de los métodos utiliza un vehículo estructurado para mantener las partículas defloculadas en suspensión; otro depende de la floculación controlada como método para impedir la floculación de tortas, y un tercero, una combinación de los dos anteriores, da como resultado un producto de estabilidad óptima. Todo se ilustra en la figura 1.<sup>20</sup>



**Figura 1.** Métodos alternativos para la formulación de suspensiones. (Foto tomada de Remington: ciencia y Práctica de la Farmacia).<sup>20</sup>

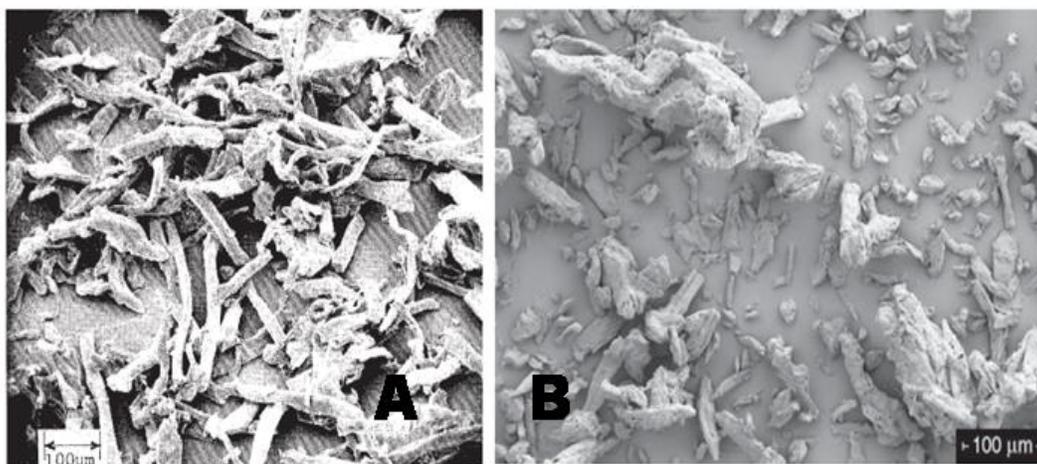
### I.2.1.1 Agentes viscosantes utilizados en las suspensiones

Para modificar la viscosidad de las suspensiones se utilizan agentes viscosantes, los cuales evitan la sedimentación rápida de las partículas sólidas. De ellos es posible destacar varios grupos: polisacáridos, derivados de la celulosa, silicatos hidratados, polímeros derivados del ácido poliacrílico (Carbopol®) y el dióxido de sílice coloidal.<sup>21</sup>

Dentro de los agentes viscosantes derivados de la celulosa se encuentran los aniónicos como la mezcla de celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC), y los no iónicos: metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa.<sup>21,22</sup>

#### **Celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) VIVAPUR® MCG:**

Es un compuesto sinérgico, coprocesado que consiste en celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC) (Figura 2.). Es un agente emulsionante y de suspensión único que facilita una amplia gama de formas de dosificación líquidas. Debido a su extraordinario mecanismo de estabilización, este puede utilizarse con una amplia variedad de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), ofreciendo la oportunidad de nuevas aplicaciones y extensiones de línea para productos existentes.<sup>23</sup>



**Figura 2.** Estructura cristalina de la celulosa microcristalina (A) y la carboximetilcelulosa sódica (B). (Foto tomada de Handbook of Pharmaceutical Excipients).<sup>24</sup>

VIVAPUR® MCG es un polvo fluido, que luego de su activación construye una dispersión de color blanco opaco que enmascara partículas insolubles, dando a la suspensión un aspecto homogéneo. El VIVAPUR® MCG disperso en agua es inodoro e insípido, suave pero no viscoso, y maneja bien los sabores. Tras la agitación, las dispersiones del mismo muestran una disminución en la viscosidad dependiente del tiempo y se vuelven líquidas. Este comportamiento tixotrópico permite:<sup>23</sup>

- Excelente capacidad de pulverización de aerosoles nasales.
- Dosificación sin esfuerzo a través de empapadores y dispensadores.
- Dosificación exacta de suspensiones orales.
- Manejo sin complicaciones del gel activado.
- Excelente uniformidad de contenido.

VIVAPUR® MCG se utiliza como agente de suspensión, emulsionante y espesante en diversas formulaciones tales como: suspensiones orales, aerosoles nasales, geles, cremas y lociones.<sup>23</sup>

Dentro de las ventajas que ofrece este ingrediente se encuentra:<sup>23</sup>

- Fácil manejo de polvo seco.
- Estabilidad al calor.
- Compatibilidad con una amplia gama de ingredientes.
- Estable en un amplio rango de pH.
- Seguro para productos de salud animal, suspensiones pediátricas y nutracéuticos.

#### Mecanismo de estabilización

El VIVAPUR MCG después de su activación en agua, forma una red elástica tridimensional de fibrillas de celulosa insolubles, construyendo un punto de fluencia. La suspensión es estable si la fuerza de la gravedad que opera en la masa de la partícula no supera el punto de fluencia del líquido; permitiendo que todas las partículas se puedan mantener homogéneamente dentro de la red de soporte y se evita que se sedimenten.<sup>23</sup>

### **I.2.2 Presentación de las suspensiones orales**

Las suspensiones orales se presentan listas para su uso o para preparar en el momento de su administración.<sup>10</sup> Los componentes sólidos de la suspensión que se prepara en el momento de su administración se presentan como un polvo o granulado en un frasco aforado, para añadir agua potable hasta el volumen indicado. En ocasiones se suministra también el líquido donde hay que suspender el polvo o granulado.<sup>10</sup>

### **I.2.3 Caracterización y controles de las suspensiones**

La mayoría de los controles específicos de suspensiones son los destinados a evaluar su calidad física, química y microbiológica.<sup>25,26</sup>

Control físico: el mayor problema de las suspensiones reside en la tendencia a la sedimentación, que ocurre formando empaquetamientos compactos que dificultan la redispersión y homogeneización al momento de la administración. Es una inestabilidad donde están involucrados numerosos factores, a saber: tamaño de partículas, tensión interfásica sólido-líquido, viscosidad del medio de dispersión, potencial de superficie de la partícula, densidades de las partículas y el medio de dispersión.<sup>25,26</sup>

Control químico: Se basa en la determinación de IFA en el producto terminado mediante técnicas Cromatográficas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y Cromatografía gaseosa (GC).<sup>25,26</sup>

Conteo microbiológico: consiste en sembrar las muestras del producto en los medios de cultivos específicos para la determinación del conteo total de microorganismos aerobios visibles y para la identificación de las especies de microorganismos. El Conteo total de hongos y levaduras se realiza por el método de Placa vertida y el Conteo total de Bacterias se realiza por el método de tubos múltiples o Placa vertida. Además, se realiza mediante pruebas bioquímicas el aislamiento e identificación de los microorganismos que puedan aparecer en los límites por las técnicas microbiológicas convencionales.<sup>26,277</sup>

#### **Criterios de aceptación:**

- **Conteo total de bacterias:** 1000 ufc/mL.

- **Conteo total de hongos y levaduras:** 100 ufc/mL.
- **Aislamiento de microorganismos:** Ausencia de patógenos (ausencia de Escherichia coli, Pseudomona aureoginosa, Staphylococcus aureus, Cándida albicans, Bacilus subtilis, aspergillus niger).<sup>27</sup>

#### 1.2.4 Índices de control de calidad de las suspensiones orales.

Los índices de control más utilizados en el control de la calidad de las formas farmacéuticas líquidas, incluyendo las suspensiones orales son:<sup>25</sup>

**1- Características organolépticas:** son los caracteres que se comprueban mediante los sentidos: aspecto, color, olor y sabor.<sup>25</sup>

**2- Determinación de pH:** se controla en todos los líquidos de naturaleza acuosa. Deben controlarse muestras testigos de cada lote en el tiempo para estudiar posibles cambios y valorar la estabilidad del producto. Se emplean métodos electrométricos o pH-metros.<sup>25</sup>

**3- Viscosidad:** es una propiedad de transporte que cuantifica la conductividad de cantidad de movimiento a través de un medio conductivo o fluido. Puede también interpretarse como la resistencia que ofrecen los fluidos a ser deformados cuando son sometidos a un esfuerzo. La viscosidad es la propiedad que caracteriza la resistencia de un fluido a desplazarse,<sup>28</sup> lo que permite controlar a las suspensiones para comprobar su estabilidad física.<sup>25</sup> Para su medición se emplea el Viscosímetro rotacional.

**4- Resuspendibilidad:** evalúa la facilidad de redispersión, en un tiempo determinado, se puede utilizar simple agitación. La forma más sencilla de hacer este ensayo es mediante agitación manual del envase.<sup>21</sup>

**5- Factor de sedimentación:** cuando se trata de formular una suspensión, es importante evaluar la velocidad de sedimentación en el sistema. Se suele expresar la magnitud de este proceso mediante el cociente F, entre Vs (volumen de la capa de sedimentación) y Vt (Volumen total de la suspensión). El valor de F también se puede obtener mediante el cociente entre la altura del sedimento,  $h_{\infty}$  y la altura inicial de la suspensión,  $h_0$ .

$$F = (V_s / V_t) = (h_{\infty} / h_0) \dots\dots\dots \text{Ecuación 1.}$$

Cuanto más elevado sea el valor de F, mejor será la redispersión de la suspensión, ya que ello indica la formación de flóculos voluminosos. La representación de F frente al tiempo permite evaluar la velocidad de sedimentación a través del valor de la pendiente. Si F no varía con el tiempo indica que no existe sedimentación.<sup>20,22,25</sup>

### **I.3 Gel de Hidróxido de Aluminio. Generalidades**

El **hidróxido de aluminio**,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , es la forma más estable de aluminio en condiciones normales. Están cercanamente relacionados al hidróxido de óxido de aluminio,  $\text{AlO}(\text{OH})$ , y el óxido de aluminio,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , solamente diferenciándose por la pérdida de agua. Juntos, estos compuestos son los componentes principales del mineral bauxita. Este compuesto tiene varias aplicaciones tales como, agente extintor en los plásticos, y en la medicina, como un antiácido, quelante de fosfato y adyuvante en las vacunas.<sup>9</sup>

#### **I.3.1 Mecanismo de acción**

Los antiácidos reaccionan desde el punto de vista químico para neutralizar o tamponar el ácido que existe en el estómago, pero no tiene efecto directo sobre su producción. Esta acción da lugar a un aumento en el pH del contenido estomacal y alivia de esta manera los síntomas de hiperacidez. También reduce la concentración de ácido en la luz del esófago y causa aumento del pH intraesofágico y disminución de la actividad de la pepsina, lo que contribuye al control del reflujo gastroesofágico. Por otro lado, reduce los niveles séricos de fosfato al formar el fosfato de aluminio insoluble que pasa a lo largo del tracto gastrointestinal sin ser absorbido. El hidróxido de aluminio, además, tiene acción adsorbente, se adhiere a numerosos medicamentos y compuestos químicos e inhibe su absorción en el aparato digestivo.<sup>9</sup>

#### **I.3.2 Farmacocinética**

Pequeñas cantidades de aluminio se absorben en el intestino. Comienzo de la acción: lento, puede no ocurrir su comienzo si el vaciado del estómago es rápido. Esta acción es prolongada y se determina por el tiempo de vaciado gástrico. En pacientes en ayunas suele variar de 20 a 60 min. Cuando el antiácido se administra 1 h después de las comidas,

el efecto neutralizante pudiera prolongarse hasta 3 h. Eliminación renal y fecal de 15 a 30 % de las sales que se forman, se absorben y después se eliminan por los riñones.<sup>9</sup>

### **I.3.3 Indicaciones**

Coadyuvante en el tratamiento de la úlcera péptica, la dispepsia ulcerosa, dispepsia no ulcerosa, reflujo gastroesofágico, hiperfosfatemia.<sup>29</sup> Hernia hiatal, esofagitis, meteorismo, aerocolia.<sup>9</sup>

### **I.3.4 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, aclorhidria, insuficiencia renal aguda y crónica, alcalosis metabólica. Hipofosfatemia y porfiria.<sup>9</sup>

### **I.3.5 Reacciones adversas**

Como se absorbe con facilidad, puede ocasionar alcalosis sistémica, neutraliza de forma brusca la acidez durante breve período y puede dar lugar a efecto de rebote. Discreta acción de constipación o laxante. Dosis altas en pacientes con dieta pobre en fosfatos, osteomalacia. Litiasis renal con administración crónica de trisilicato de magnesio. Si existe daño renal: osteomalacia, osteoporosis, encefalopatía, demencia y anemia microcítica.<sup>9</sup>

### **I.3.6 Precauciones**

Niños: no administrar a menores de 6 años, a no ser que se consulte con el médico, ya que puede confundirse el diagnóstico con otros problemas, como apendicitis. Adulto mayor: la enfermedad metabólica del hueso, común en los ancianos, suele agravarse. Se recomienda la determinación periódica de calcio sérico, fosfato sérico y potasio sérico.<sup>9</sup>

### **I.3.7 Interacciones medicamentosas**

Los medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, azitromicina, cefaclor, quinolonas de segunda generación, isoniacida, rifampicina, tetraciclinas, nitrofurantoína, fenitoína, gabapentina, itraconazol, ketoconazol, cloroquina, proguanil, fenotiacinas y sulpirida, antivirales (amprenavir, zalcitabina), ácidos biliares, bifosfonatos, digoxina, dipiridamol, sales de hierro, penicilamina y lanzoprazol, en presencia de fármacos antiácidos pueden interferir en su absorción. En el caso del ácido

acetilsalicílico, la alcalinización de la orina provocada por algunos antiácidos incrementa su excreción, mientras que para la quinidina: se reduce su eliminación por vía renal.<sup>9</sup>

### **I.3.8 Posología**

Para que su eficacia sea máxima, los antiácidos deben ser administrados una hora después de las comidas y a la hora de acostarse. Hiperacidez gástrica: 10 mL, según se requiera. Úlcera péptica: 1-2 cucharaditas 5-6 veces al día, entre las comidas y al acostarse. Goteo continuo por sonda gástrica: diluirse una parte de la suspensión en 3 partes de agua purificada y administrar 15-20 gotas/min hasta un total de 1 500 mL en 24 h.<sup>9</sup>

### **I.3.9 Almacenamiento**

Para mantener la estabilidad de este medicamento se recomienda mantener en su envase, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Además almacenarlo a temperatura ambiente y lejos del calor excesivo y de la humedad.<sup>9</sup>

## Capítulo II. Materiales y Métodos

### II.1. Características generales de la investigación

Se realizó un estudio experimental con el objetivo de evaluar la calidad física de la formulación de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL, fabricado con Celulosa microcristalina y Carboximetilcelulosa sódica (VIVAPUR 581 P). La investigación se llevó a cabo en la Empresa Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales (Medilip), en Bayamo, provincia Granma, en el periodo comprendido de Enero del 2018 a Mayo del 2019.

### II.2 Materias primas, equipos y materiales utilizados

#### II.2.1 Materias primas

- Gel de Hidróxido de Aluminio seco (Vasundhara Rasayans LTD, India). USP 35.
- Alcohol etílico. CAI Arquímedes Colina Antúnez, Cuba. USP 33.
- Carboximetilcelulosa sódica A/V (CMC). Dow Wolff Cellulosics GMBH, Alemania. USP 33.
- Aceite esencial de Menta piperita. Robertet, Francia. USP 35.
- Butilparabeno. Clariant Production, Gran Bretaña. USP 37.
- Propilparabeno. Schutz & Co. GmbH, Alemania. USP 35.
- Sacarina sódica. Merck, Alemania. USP 35.
- Ácido cítrico monohidratado. Anhui BBKA Biochemical Co Ltd Intermediario Industrial Kern, China. USP 35.
- Sodio Edetato 2H<sub>2</sub>O. Panreac, España. USP 33.
- Sorbitol solución 70%. Comercial Carimex S.A de CPI Products México (Arancia) C.V., México. USP 30.
- Celulosamicrocristalina MCG y Carboximetilcelulosa (CMC) Sódica 581 P. (VIVAPUR MCG 581P). JRSPHARMA, Alemania. USP 33.
- Propilenglicol. BASF, Alemania. USP 37.

El IFA y el resto de los excipientes a emplear correspondieron a lotes de materias primas de calidad farmacéutica aprobadas para su uso.

### II.2.2 Equipos

- Balanza Digital LSP 200g V/D 0,1mg. Sartorius, Alemania.
- Electroagitador IKA RW 16 basic. IKA, Alemania.
- Viscosímetro rotacional VISCO STAR. Fungilab S, A, España.
- Termohigrómetro.
- Computadora.

### II.2.3 Materiales

- Beaker plásticos y de cristal Pobel clase A (1000, 500, 250, 100, 50 y 25 mL).
- Probetas de cristal Pobel clase A (100 y 25 mL).
- Gasas quirúrgicas.
- Guantes quirúrgicos.
- Varilla de cristal y teflón con acero inoxidable para agitar.
- Uniforme sanitario (gorro, nazobuco, batas sanitarias).
- Espátula de acero inoxidable.

### II.3 Elaboración de la formulación

Las formulaciones se elaboraron, según el procedimiento normalizado de operación PNO 1.1.3.168 Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión x 2700 L, utilizando dos códigos de muestreos de la materia prima VIVAPUR MCG 581P.<sup>30</sup>

#### II.3.1 Medidas de seguridad y precaución que se tuvieron en cuenta

- ✓ Los equipos utilizados fueron conectados a la red eléctrica según lo establecido en la instructiva de cada uno.<sup>31, 32, 33, 34</sup>
- ✓ Fue usado correctamente el uniforme sanitario, ajustado al cuerpo y se evitó el uso de prendas colgantes.<sup>32</sup>

- ✓ La adición del IFA, así como otros componentes, se realizó aproximando lo más posible al recipiente de preparación, evitando que los mismos se esparcieran en el aire y con ello su posible pérdida y contaminación del área.<sup>32</sup>

### **II.3.2 Operaciones preliminares que se tuvieron en cuenta**

- ✓ Se chequeó que todos los equipos y utensilios estuvieran limpios y equilibrados.<sup>31,32,33,34</sup>
- ✓ Se chequeó que el local donde se realizó la preparación estuviera limpio y desinfectado.<sup>31</sup>
- ✓ Se chequeó que las cantidades y características organolépticas de las materias primas empleadas coincidieran con la formulación maestra<sup>10</sup>

### **II.3.3 Prueba a escala de laboratorio de Gel de hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL**

Para la elaboración de las pruebas a escala de laboratorio por 1L se consideró que la valoración de todos los componentes estuviera dentro del intervalo establecido. La relación de los componentes, función y caracteres organolépticos se describen en la (Anexo 1.).<sup>10,28</sup>

### **II.4 Evaluación de la calidad física de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P a escala de laboratorio e industrial**

A cada una de las formulaciones se les evaluó su calidad física a través de los siguientes parámetros: las características organolépticas, resuspendibilidad, viscosidad e índice de sedimentación.

#### **II.4.1 Características organolépticas**

Se transfirieron 50 mL de la muestra a un vaso para precipitados de 100 mL y se evaluaron los aspectos siguientes: apariencia externa por observación visual, color y olor.

**Criterio de aceptación:** Líquido viscoso, color blanco crema, con ligero olor y sabor a menta, según la ESP. 2.3.4.039.<sup>35</sup>

### II.4.2 Resuspendibilidad

Para efectuar esta prueba se colocaron las diferentes formulaciones en frascos de 230 mL. Para esta determinación se aplicaron movimientos normalizados de bamboleos, de alrededor de 90°. Técnicamente, se mide el tiempo o el número de movimientos de bamboleo que son necesarios para que el sedimento quede completamente redispersado.

**Criterio de aceptación:** No más de 5 minutos, según PNO 1.1.3.168.<sup>30</sup>

### II.4.3 Viscosidad

Las determinaciones de viscosidad tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, se realizaron después de elaboradas las formulaciones, sometiendo cada una de ellas a una agitación constante por 20 minutos antes de medir su viscosidad. La muestra se tomó en un beaker de 600 mL, en condiciones de temperatura de  $(25 \pm 1)$  °C, a una velocidad de 200 rpm, utilizando el husillo No 3. Se empleó un Viscosímetro de agujas, (modelo Viscostar plus. España).

**Criterio de aceptación:** No establecidos.

#### II.4.3.1 Evaluación de la calidad de los datos de viscosidad tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, a través de la estadística descriptiva

Se evaluaron los valores de viscosidad obtenidos de diez Pruebas de Laboratorio (PL) y diez lotes industriales, utilizando VIVAPUR MCG 581P (Lotes de VIVAPUR MCG 581P: 07824180717 y 07824180529), mediante el Programa Statgraphics Centurion versión XV, con el objetivo de verificar si los datos se ajustaban a una distribución normal.

Se utilizó la opción “Analizar”, “Datos continuos”, “Análisis de una variable”. Como criterio de aceptación se tomó que la curtosis estandarizada y el sesgo estandarizado deben estar entre -2 y +2.<sup>36</sup>

A través de la opción “SnapStats”, “Análisis de una variable”, se aplicó el test de Shapiro-Wilks. Como criterio de aceptación se tomó que el p-valor debe ser  $\geq 0,05$ .<sup>36</sup>

Luego se compararon las medias, utilizando la opción "SnapStats", "Comparación de dos muestras" y se determinó la t de Student, con el objetivo de verificar si existe o no diferencia estadísticamente significativa entre ambas. Como criterio de aceptación se tomó que el p-valor debe ser  $\geq 0,05$ .<sup>36</sup>

#### **II.4.3.2 Comparación de la calidad de los datos de viscosidad a escala industrial del producto terminado fabricados con VIVAPUR MCG 581P, y con Tabulose SC 580, a través de la estadística descriptiva**

Se realizó una comparación de 31 valores de viscosidad a escala industrial del producto terminado con VIVAPUR MCG 581P, y 31 valores obtenidos en el año 2014 empleando Tabulase SC 580, para verificar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre ambas datas. Para ello se utilizó el programa estadístico Statgraphics Centurion versión XV.. Se utilizó la opción "SnapStats", "Comparación de dos muestras" y se determinó la t de Student. Como criterio de aceptación se tomó que el p-valor debe ser  $\geq 0,05$ .<sup>36</sup>

#### **II.4.4 Índice de sedimentación**

El método de la probeta es el más simple y el más utilizado por numerosos autores<sup>37,38,39</sup> para medir el índice o factor de sedimentación. Consiste fundamentalmente en observar la altura del sedimento en función del tiempo. El estudio se llevó a cabo durante tres meses.

Para realizar el ensayo se emplearon probetas de 250 mL y para medir el volumen de sedimentación se utilizó la propia calibración de las probetas. Para el cálculo del factor de sedimentación se empleó la ecuación 2 realizándose el ensayo por triplicado:

$$F = (V_s / V_t) \dots\dots\dots \text{Ecuación 2}$$

Donde:

F: factor de sedimentación

Vs: volumen de la capa de sedimentación

Vt: Volumen total de la suspensión<sup>20,40</sup>

**II.5 Establecimiento de los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso de lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión**

Se procesaron los datos de viscosidad en proceso de 50 lotes industriales consecutivos fabricados con lotes industriales de VIVAPUR MCG 581 P.

**II.5.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva**

Se realizó la evaluación de la calidad de los datos primarios a través del Programa Statgraphics Centurion versión XV, como se describe el acápite II.4.3.1, y se obtuvieron los gráficos de dispersión y de caja y bigotes, así como el resumen estadístico.

**II.5.2 Cálculo de los LEC por el Método de Bowker**

Una vez verificado que los datos cumplieron satisfactoriamente la prueba de distribución normal, se realizó el cálculo de los LSE (Límite Superior de Especificación) y LIE (Límite Inferior de Especificación) según la siguiente expresión: <sup>41,42</sup>

$$LEC = \bar{X} \pm KSD \dots\dots\dots \text{Ecuación 3}$$

$$LSE = \bar{X} + KSD \dots\dots\dots \text{Ecuación 4}$$

$$LIE = \bar{X} - KSD \dots\dots\dots \text{Ecuación 5}$$

Donde:

$\bar{X}$  : Media de las determinaciones

S: desviación típica estimada =  $\sqrt{\sum (Xi-X)^2 / n-1}$

n: tamaño de muestra o número de unidades examinadas

K: factor matemático que depende de Zp y Zα

Zp y Zα: estadígrafos de la distribución normal

**Cálculo de K para especificaciones bilaterales:**<sup>41,42</sup>

$$K = Zp \left( 1 + \frac{Z\alpha}{\sqrt{2n}} + \frac{5Z\alpha^2 + 10}{12n} \right) \dots\dots\dots \text{Ecuación 6}$$

Cálculo de  $Z_p$ :

$$AUC(Z_p) = \frac{Q}{2} = 0.5 - \left(\frac{p}{2}\right) \dots\dots\dots \text{Ecuación 7}$$

Cálculo de  $Z_\alpha$ :

$$AUC(Z_\alpha) = 0.5 - \alpha = NC - 0.5 \dots\dots\dots \text{Ecuación 7}$$

Donde:

$\alpha$ : Nivel de significación o probabilidad de error

$Z_p$  y  $Z_\alpha$ : valores tabulados de distribución normal, se buscan en las tablas de Distribución Normal y antes se calcula el AUC de  $Z_p$  y  $Z_\alpha$ .

Se utilizó el software Quimiocal diseñado para el cálculo de los límites de especificación de calidad.

## II.6 Evaluación estadística del parámetro viscosidad en proceso

Se procesaron los datos de viscosidad en proceso de 35 lotes industriales consecutivos fabricados con lotes industriales de VIVAPUR MCG 581 P.

### II.6.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva

Se realizó la evaluación de la calidad de los datos primarios a través del Programa Statgraphics Centurion versión XV, como se describe en el acápite II.4.3.1, y se obtuvieron los gráficos de dispersión y de caja y bigotes, así como el resumen estadístico.

### II.6.2 Construcción de los gráficos de control

Se construyeron los gráficos de control a través de la opción “Controlar”, “Gráficos de control de variables”, “Gráficos de Propósitos Especiales”, “Gráficos de Aceptación para Individuos chart” y se obtuvo el Gráfico de Control para la variable viscosidad en proceso.

Como criterio de medida se utilizó las reglas propuestas por la Western Electric.<sup>43</sup>

## Capítulo III. Resultados y Discusión

En el año 2018 se evaluó un nuevo fabricante de Celulosa microcristalina + Carboximetilcelulosa sódica (VIVAPUR MCG 581 P) debido a la inestabilidad en el abastecimiento del fabricante anterior que proporcionaba la Celulosa microcristalina + Carboximetilcelulosa sódica (Tabulosa SC-580). La muestra oferta se evaluó en la formulación de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL a escala de laboratorio, evidenciándose un aumento de la viscosidad de la suspensión. Teniendo en cuenta estos elementos se decidió evaluar la influencia del nuevo suspendente en la calidad física del producto terminado.

### III.1 Evaluación de la calidad física de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P a escala de laboratorio e industrial

Se evaluaron las características organolépticas, viscosidad, la resuspendibilidad e índice de sedimentación de cada una de las suspensiones elaboradas, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial.

#### III.1.1 Características organolépticas

Todas las pruebas realizadas a escala de laboratorio cumplieron con este ensayo, obteniéndose en las observaciones realizadas un líquido viscoso, de color blanco crema, con ligero olor y sabor a menta, cumpliendo con lo establecido en la ESP. 2.3.4.039.<sup>35</sup> De modo similar, los lotes industriales cumplieron con este índice de calidad, demostrándose la reproducibilidad de los resultados.

#### III.1.2 Viscosidad

##### III.1.2.1 Evaluación de la calidad de los datos de viscosidad a escala de laboratorio e industrial

Los valores de viscosidad de las pruebas realizadas a escala de laboratorio y de los lotes industriales se muestran en la Tabla I.

**Tabla I.** Valores de viscosidad de las muestras tomadas a escala de laboratorio e industrial

<b>PL</b>	<b>Viscosidad Laboratorio <math>\pm</math> DS</b>	<b>Lote GHA</b>	<b>Viscosidad Industrial <math>\pm</math> DS</b>
9064	190.0 $\pm$ 0.8	8019	212.3 $\pm$ 1.1
9065	206.8 $\pm$ 1.1	8020	190.1 $\pm$ 1.4
9066	205.7 $\pm$ 0.4	8021	203.7 $\pm$ 0.4
9067	230.0 $\pm$ 0.9	8022	200.9 $\pm$ 1.1
9068	200.0 $\pm$ 1.3	8023	209.3 $\pm$ 0.4
9069	251.6 $\pm$ 0.7	8024	269.4 $\pm$ 0.6
9070	251.2 $\pm$ 1.0	9001	250.2 $\pm$ 0.5
9071	261.4 $\pm$ 0.5	9002	245.8 $\pm$ 1.0
9072	248.6 $\pm$ 0.6	9003	249.8 $\pm$ 1.0
9073	252.0 $\pm$ 1.0	9004	253.3 $\pm$ 1.4

**Leyenda:** PL (Prueba de Laboratorio), GHA (Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión)

Al realizar el análisis estadístico de la viscosidad tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, a través del Programa Statgraphics Centurion versión XV, se obtuvo el resumen estadístico que incluye medidas de tendencia central, medidas de variabilidad y medidas de forma.

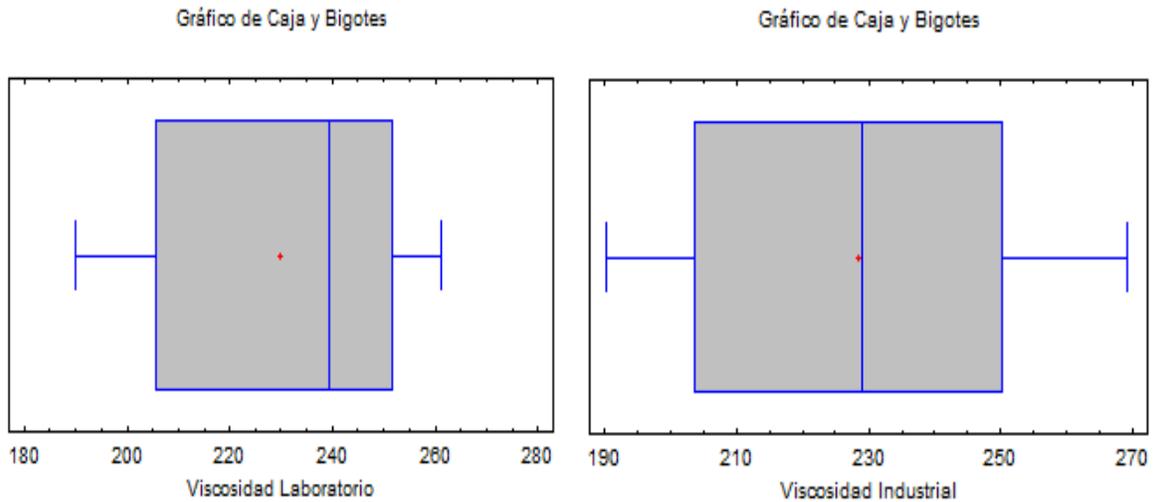
El sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada, se utilizaron para determinar si la muestra proviene de una distribución normal. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad.<sup>36</sup>

En este caso, tal como se evidencia en la Tabla II, los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada estuvieron dentro del rango esperado para datos provenientes de una distribución normal.

**Tabla II.** Resumen Estadístico para datos de viscosidad obtenidos a escala de laboratorio e industrial

	Viscosidad Laboratorio	Viscosidad Industrial
<b>Recuento</b>	10	10
<b>Promedio</b>	229.73	228.48
<b>Desviación Estándar</b>	26.58	27.80
<b>Coefficiente de Variación</b>	11.57 %	12.20 %
<b>Mínimo</b>	190.00	190.10
<b>Máximo</b>	261.40	269.40
<b>Rango</b>	71.40	79.30
<b>Sesgo Estandarizado</b>	-0.43	0.04
<b>Curtosis Estandarizada</b>	-1.19	-1.16

La figura 3 muestra los gráficos de caja y bigotes, los cuales permiten una fácil lectura e interpretación del tipo de simetría de la distribución de los valores de viscosidad a escala de laboratorio e industrial.



**Figura 3.** Gráficos de Caja y Bigotes para datos de viscosidad a escala de laboratorio e industrial.

En este caso, ambas distribuciones fueron asimétricas negativas o sesgadas hacia la izquierda, debido a que los datos se concentraron hacia la parte superior de la distribución. Las medias se situaron a la izquierda de las medianas.

Para determinar si los datos cumplieron con una distribución normal se aplicó el test de Shapiro –Wilks donde el p-valor resultó mayor que 0.05 tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, por lo que se pudo afirmar que los datos cumplieron con una distribución normal para un intervalo de confianza de 95 %. En el caso de los valores a escala de laboratorio el p-valor = 0.09 y a escala industrial el valor fue de 0.19.

Los valores de Viscosidad a escala de laboratorio tienen una media de 229.73 y una desviación estándar de 26.58, mientras que los 10 valores de Viscosidad a escala industrial tienen una media de 228.48 y una desviación estándar de 27.88. Al comparar las medias de las dos muestras mediante la prueba-t, el p-valor=0.92 es mayor que 0.05. Lo anteriormente expuesto evidenció que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias, con un 5% de nivel de significancia, a pesar de las diferencias que existen entre el equipamiento del laboratorio de investigaciones y el área de producción.

Para activar el VIVAPUR MCG 581P en agua en el área de fabricación se utiliza un reactor concentrado, con sistema de agitación de acero inoxidable de 2700 L de capacidad, con camisa de vapor. En este proceso es utilizando un agitador de alto cizallamiento. En un mezclador de alto cizallamiento, la velocidad de cizallamiento oscila alrededor de 3000 rpm nominal. Alta velocidad, alto esfuerzo cortante y mayor potencia son las principales características del mezclador rotor-estator utilizado en la fabricación.<sup>44</sup>

Para generar velocidades similares a las producidas en el área de fabricación, se utilizó en el laboratorio una licuadora **mAn licuaturbo** con una velocidad de 2500 rpm. Este cambio se justifica debido a que en el laboratorio para este fin se usaba un electroagitador IKA RW16 basic que genera velocidades de solo hasta 1200 rpm, las cuales no fueron suficientes para este proceso.

A pesar de las diferencias descritas en cuanto a equipamiento y al tamaño de la escala, se demostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de viscosidad en el laboratorio de investigaciones y el área de fabricación, confirmándose la consistencia del proceso y la reproducibilidad de los resultados al pasar de una escala a la otra.

### III.1.2.2 Comparación estadística de los valores de viscosidad a escala industrial del producto terminado con VIVAPUR MCG 581P y con Tabulose SC 580

Los valores de viscosidad de los lotes industriales fabricados con VIVAPUR MCG 581P (Anexo 2.) se compararon estadísticamente, con una muestra de valores de viscosidad de lotes industriales empleando Tabulose SC 580, obtenidos en el año 2014, como parte de la metodología existente para la selección, aprobación y desempeño de nuevos fabricantes.

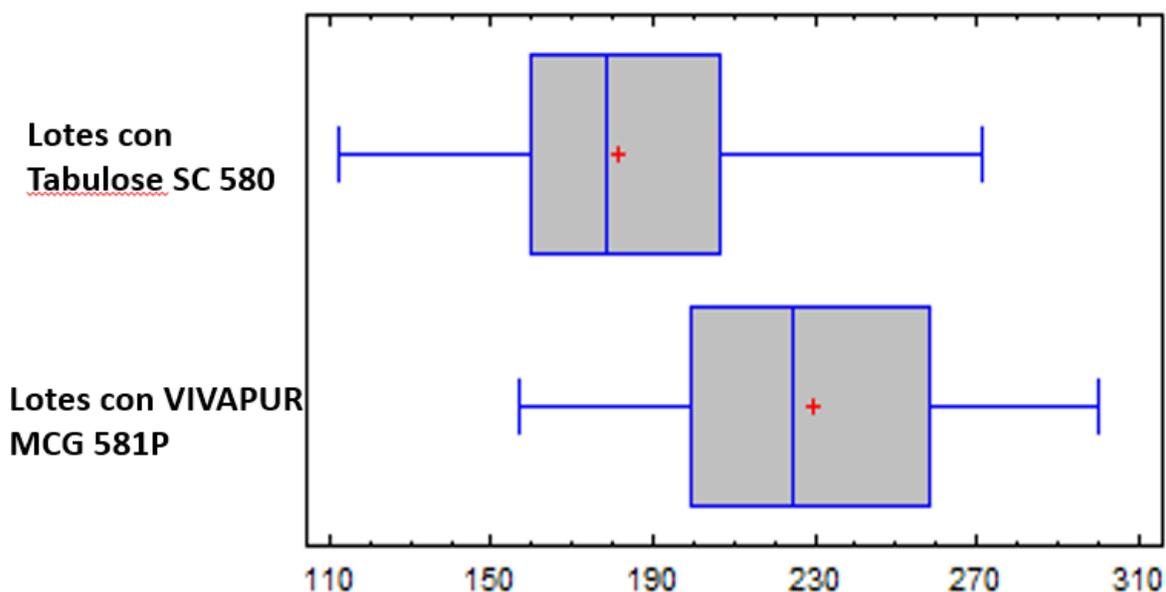
La Tabla III, muestra el resumen estadístico, la cual incluye medidas de tendencia central, medidas de variabilidad y medidas de forma.

**Tabla III.** Resumen Estadístico para datos de viscosidad obtenidos en proceso de lotes industriales, empleando Tabulose SC 580 y VIVAPUR MCG 581P.

	Tabulose SC 580	VIVAPUR MCG 581P
Recuento	31	31
Promedio	181.60	229.82
Desviación Estándar	41.83	38.03
Coefficiente de Variación	23.04 %	16.55 %
Mínimo	112.30	157.10
Máximo	271.60	299.90
Rango	159.30	142.80
Sesgo Estandarizado	0.57	0.35
Curtosis Estandarizada	-0.23	-0.94

Al analizar la figura 4, se evidenció que las distribuciones son asimétricas positivas o sesgadas a la derecha de acuerdo a los gráficos de caja y bigotes, debido a que los datos

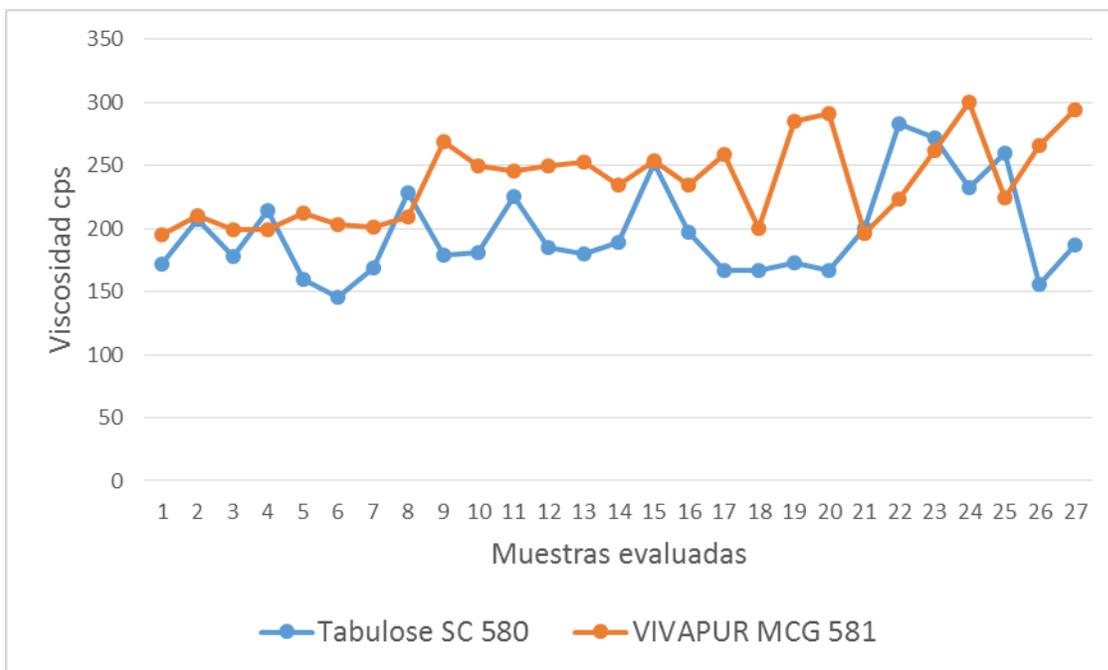
tendieron a concentrarse hacia la parte inferior de la distribución. Las medias se situaron a la derecha de las medianas.



**Figura 4.** Gráfico Caja y Bigotes para datos de viscosidad a escala industrial del producto terminado con VIVAPUR MCG 581P y con Tabulose SC 580.

Partiendo de que los valores de viscosidad de las muestras fabricadas con Tabulose SC 580 tuvieron una media de 181.60 y una desviación estándar de 41.83, mientras que los valores de viscosidad de las muestras fabricadas con VIVAPUR MCG 581P una media de 229.82 y una desviación estándar de 38.03, se mostró que el  $p$ -valor=0.00 para la prueba- $t$  fue menor que 0.05, por lo que existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias, con un 5% de nivel de significancia. Estas diferencias pudieron deberse a que, a pesar de que los dos fabricante de la celulosamicrocristalina + carboximetilcelulosa sodica cumplen con las mismas especificaciones (Anexos 3 y 4), es posible que existan diferencias en el proceso de obtención de la materia prima (calidad en las materias primas de partida, téngase en cuenta que son fabricantes de dos regiones geográficas distintas: Brasil y Alemania, los reactivos, solventes, temperatura), factores que influyen directamente en los valores de viscosidad en el producto terminado.

Los valores de viscosidad, como se muestra en la figura 5, fueron superiores al utilizar VIVAPUR MCG 581P, lo cual favoreció la estabilidad física del producto.



**Figura 5.** Evaluación de las viscosidades del Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P y Tabulose SC 580, a escala industrial.

Aunque los valores de viscosidad obtenidos al emplear la Tabulose SC-580 fueron menores, las suspensiones obtenidas presentaron una adecuada estabilidad física, observándose aunque en menor medida que con el VIVAPUR MCG 581P, el efecto de la tixotropía del fluido. Es importante destacar que esta materia prima dejó de emplearse debido a los problemas impuestos por el Bloqueo norteamericano a Cuba, que obligó a Medilip a la búsqueda de otro proveedor para restablecer la producción de este medicamento y otras suspensiones farmacéuticas, lo cual repercutió negativamente en la economía de la empresa y por consiguiente del país.

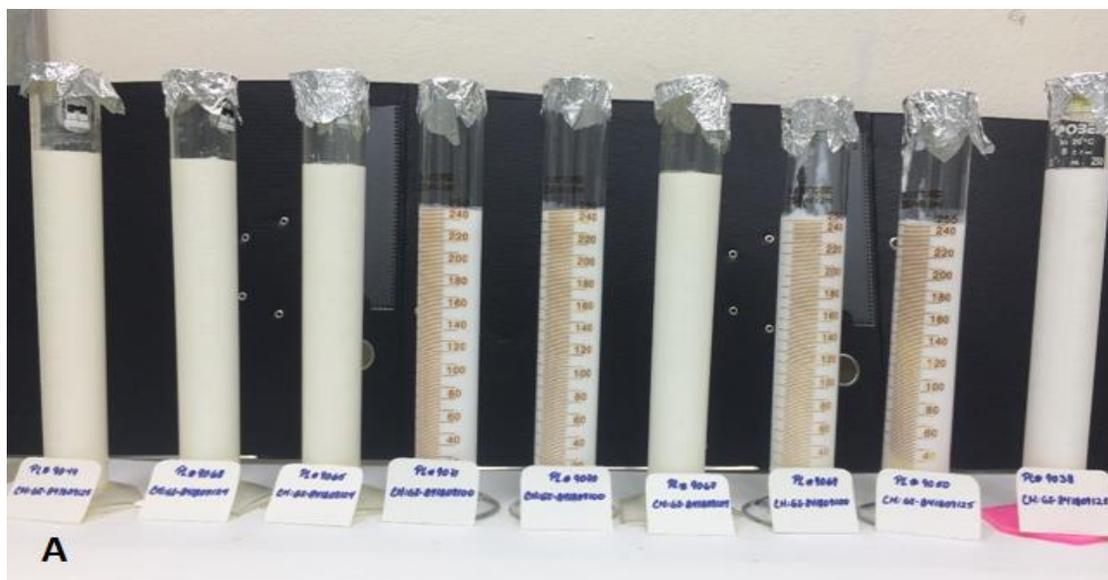
Este análisis comparativo le brinda al fabricante una herramienta más para la evaluación de los proveedores de materias primas, uno de los materiales iniciales para la producción de medicamentos.

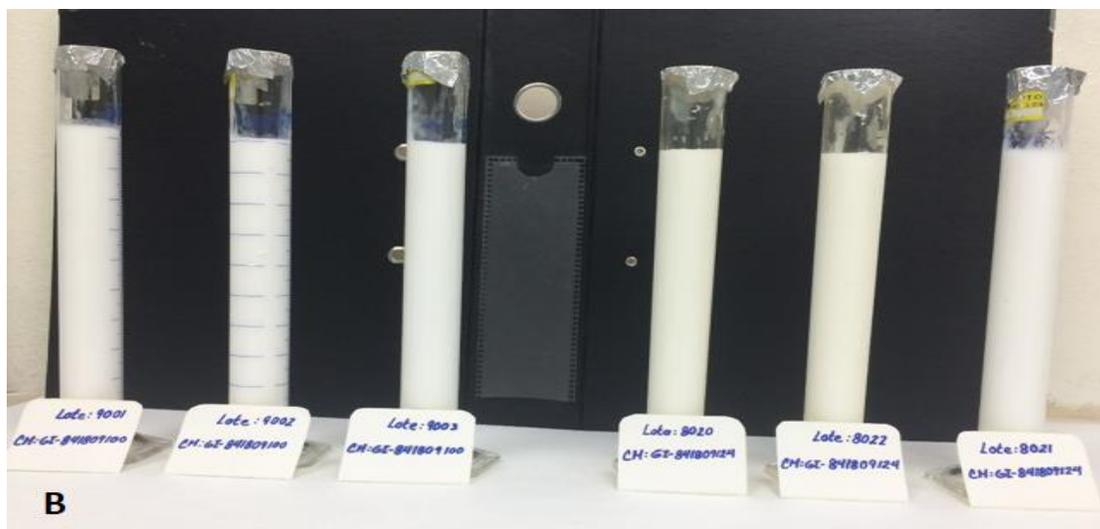
### III.1.3 Resuspendibilidad

Se evaluó la resuspendibilidad de las formulaciones obtenidas a escala de laboratorio e industrial, tras una agitación manual a los frascos, lográndose la total redispersión con 10 bamboleos para un tiempo de 10 segundos. Las muestras se encontraron homogéneas en su composición, un tiempo menor a lo establecido en las especificaciones de laboratorio. La viscosidad inicial se recuperó rápidamente, evitando así procesos de desestabilización. Al agitar la muestra, las fibrillas de celulosa se alinearon en la dirección del movimiento, permitiendo que la red se soltara y la viscosidad disminuyera.<sup>45,46,47</sup> Por lo tanto, la forma de dosificación se volvió líquida y homogénea. Poco después, aproximadamente una hora de que cesó el movimiento, las fibrillas de celulosa volvieron a enredarse y formaron una red tridimensional. Se evidenció en las formulaciones un comportamiento tixotrópico.<sup>48,49</sup> Las dispersiones recuperaron su capacidad de estabilización total, lo que resultó en estabilidad a largo plazo y uniformidad de contenido.

### III.1.4 Índice de sedimentación

Este ensayo se determinó en base al volumen de sedimentación, a partir del cual se determinó el Factor de sedimentación (F), en función del tiempo, descrito previamente en el epígrafe II.4.4. Este parámetro fue evaluado por un período de tres meses (Figura 6).





**Figura 6.** Comportamiento del factor de sedimentación evaluado por tres meses, a escala de laboratorio (A) e industrial (B)

La representación de  $F$  frente al tiempo permitió evaluar la velocidad de sedimentación a través del valor de la pendiente. En este caso, como  $F=1$ , tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, significa que el factor de sedimentación no varió con el tiempo, por lo que no se observó sedimentación en el período de tres meses. Esto se debió a que el suspendente empleado, estabiliza la suspensión formando una película alrededor de la partícula dispersa y/o impartiendo una alta viscosidad al medio dispersante. Es decir, que retarda la floculación de las partículas y reduce la velocidad de sedimentación.<sup>18,50</sup>

Los resultados hasta aquí obtenidos, demostraron la excelente calidad física de la suspensión de Gel de Hidróxido de aluminio fabricada con el nuevo suspendente VIVAPUR MCG 581P, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial.

### **III.2 Establecimiento de los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso de lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión**

La viscosidad es uno de los parámetros más importantes que demuestran la calidad física de una suspensión farmacéutica, por lo que su control le aporta al fabricante una herramienta para garantizar la calidad del producto terminado. De ahí la importancia del establecimiento de los límites de especificación para este parámetro en proceso.

### III.2.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva

Al evaluar la calidad de los datos primarios a través del Programa Statgraphics Centurion versión XV, se obtuvieron los siguientes resultados:

#### **Producto en proceso**

**Variable crítica:** viscosidad.

La Tabla IV muestra el resumen estadístico para los datos de viscosidad obtenidos en proceso de lotes industriales (Anexo 5.), la cual incluye medidas de tendencia central, medidas de variabilidad y medidas de forma.

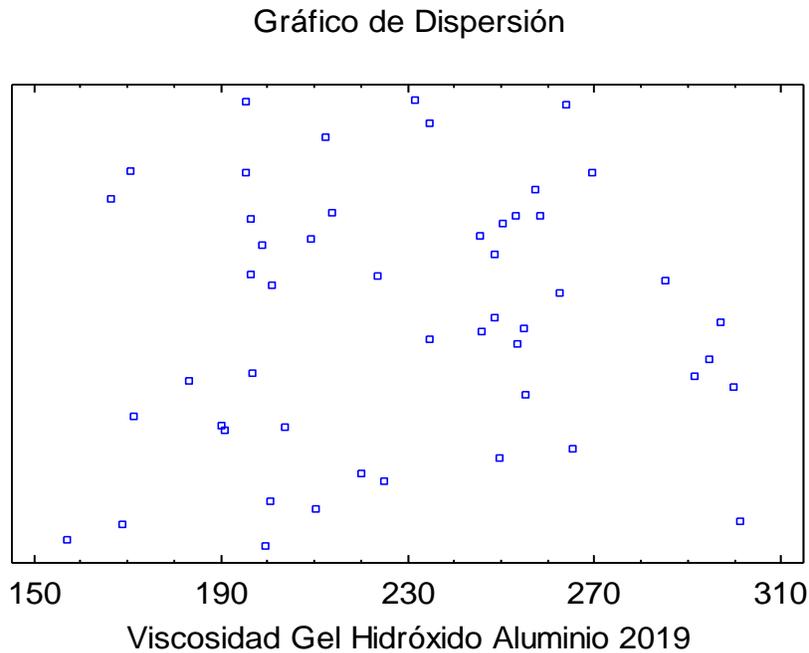
**Tabla IV.** Resumen Estadístico para datos de viscosidad obtenidos en proceso de lotes industriales.

<b>Parámetros</b>	<b>Resultado</b>
<b>Recuento</b>	50
<b>Promedio</b>	228.99
<b>Desviación Estándar</b>	38.69
<b>Coefficiente de Variación</b>	16.89%
<b>Mínimo</b>	157.10
<b>Máximo</b>	301.20
<b>Rango</b>	144.10
<b>Sesgo Estandarizado</b>	0.37
<b>Curtosis Estandarizada</b>	-1.27

De particular interés aquí son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada, los cuales se utilizaron para determinar si la muestra proviene de una distribución normal. En este caso, el valor del sesgo estandarizado y curtosis estandarizada se encontraron dentro del rango esperado para datos provenientes de una distribución normal.

Mediante el test de Shapiro-Wilks, se determinó el p-valor = 0.07, valor que cumplió con el criterio de aceptación.

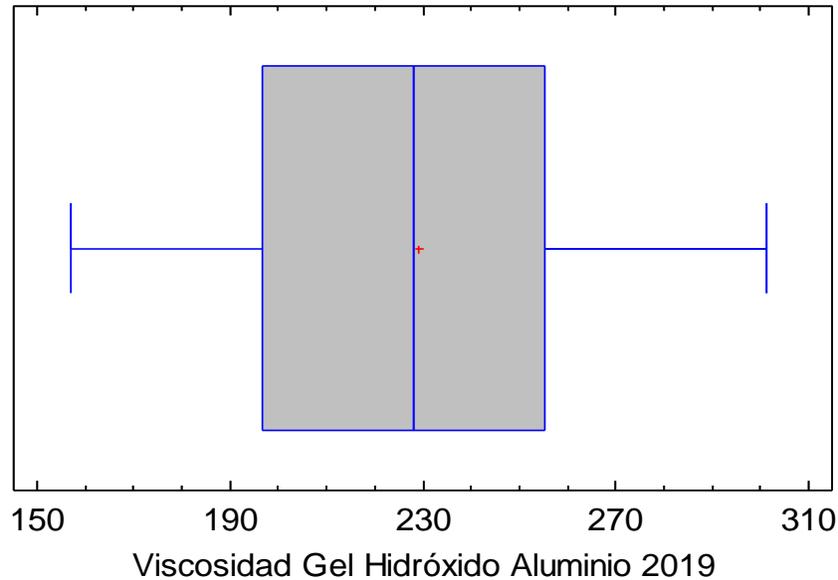
En la Figura 7, se muestra la distribución de los datos, donde se observa que la mayor cantidad de los mismos se concentró hacia la parte inferior de la distribución, en el mismo gráfico también se observa que los datos no describieron ningún tipo de función matemática lo que demostró que los datos cumplieron con las características de un gráfico de dispersión.



**Figura 7.** Gráfico de Dispersión para datos de viscosidad obtenidos a escala de laboratorio.

En el diagrama de cajas y bigotes (Figura 8) se observó un comportamiento asimétrico positivo o sesgado hacia la derecha, ya que los datos se concentraron hacia la parte inferior de la distribución, la media se encontró situada a la derecha de la mediana, no mostrando coincidencia entre ambas.

Gráfico de Caja y Bigotes



**Figura 8.** Gráfico de Caja y Bigotes para datos de viscosidad obtenidos a escala de laboratorio.

**III.2.2 Cálculo de los LEC por el Método de Bowker**

Una vez verificado que los datos cumplieron satisfactoriamente la prueba de distribución normal, se realizó el cálculo de los LSE y LIE.

**Para especificaciones bilaterales.**

❖ Cálculo de  $Z_p$  en la muestra en la cual el 95 % de los elementos cumplieron con las EC.

95 % de los elementos cumplieron  $\rightarrow Q = 95 \% (q = 0.95)$

q: fracción efectiva y p: fracción defectuosa  $\rightarrow q + p = 1$

$$p = 1 - q = 1 - 0.95 = 0.05 \rightarrow p = 0.05$$

$$\begin{aligned} AUC(Z_p) &= 0.5 - \left(\frac{p}{2}\right) & AUC(Z_p) &= \frac{Q}{2} \\ &= 0.5 - 0.025 & &= 0.95/2 \\ &= 0.475 & &= 0.475 \end{aligned}$$

El valor 0.48 se buscó en la tabla de Distribución Normal y de ahí se obtuvo que  $Z_p = 1.96$

❖ Cálculo de  $Z_\alpha$  si el 95 % de las muestras cumplen con las EC con un 95 % de confianza

$$NC = 95\% \quad \text{y} \quad NC/100 = 0.95$$

$$NC/100 + \alpha = 1$$

$$\alpha = 1 - 0.95 = 0.05 \quad \rightarrow \alpha = 0.05$$

$$AUC(Z_\alpha) = 0.5 - \alpha \quad AUC(Z_\alpha) = NC - 0.5$$

$$= 0.5 - 0.05 = 0.45$$

$$= 0.95 - 0.5 = 0.45$$

El valor 0.45 se buscó en la tabla de Distribución Normal y de ahí se obtuvo que:  $Z_\alpha = 1.65$

La Tabla V muestra los valores que se situaron en el software Quimiocal.

**Tabla V.** Valores a introducir en el software Quimiocal

Parámetros	Resultado
Recuento	50
Promedio	228.10
Desviación Estándar	38.69
$Z_p$	1.96
$Z_\alpha$	1.65

Concluido el procesamiento de los datos en el software se obtuvieron los valores de de  $K = 2.36$ , y  $LIE = 137.69$  y  $LSE = 320.31$ .

### III.3 Evaluación estadística del parámetro viscosidad en proceso

Una vez establecidos los límites de especificación se procedió a evaluar en 35 lotes industriales (Anexo 6.) el cumplimiento de los mismos. Primeramente se evaluó si los datos procedían de una distribución normal.

### III.3.1 Evaluación de la calidad de los datos primarios a través de la estadística descriptiva

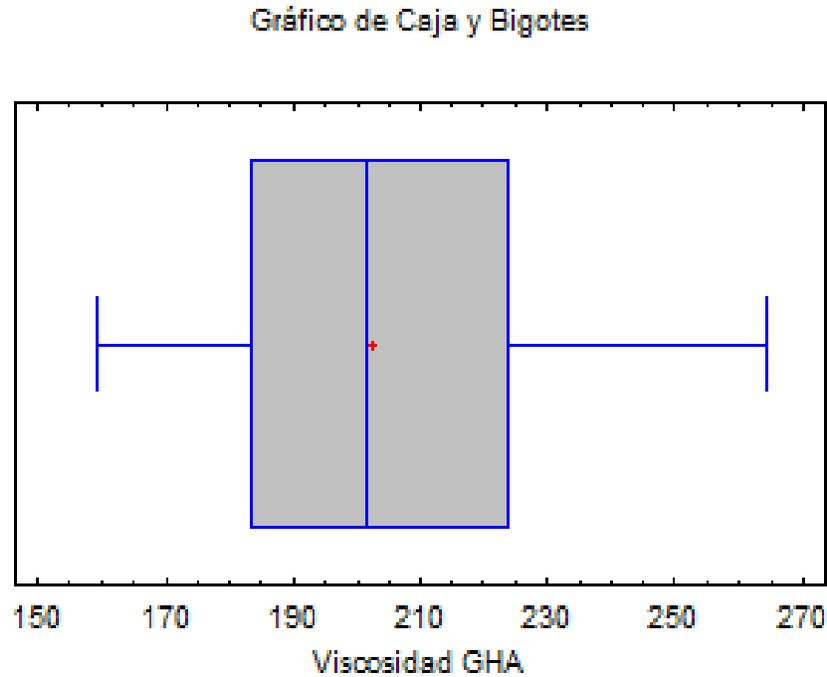
En la Tabla VI, el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada, se encontraron dentro del rango esperado para datos provenientes de una distribución normal.

A través del test de Shapiro-Wilks, se determinó que el p-valor =0.62, valor que cumplió con el criterio de aceptación.

**Tabla VI.** Resumen Estadístico para datos de viscosidad obtenidos en proceso de lotes industriales luego de establecidos los Límites de Especificación.

<b>Parámetros</b>	<b>Resultado</b>
<b>Recuento</b>	35
<b>Promedio</b>	202.48
<b>Desviación Estándar</b>	25.44
<b>Coefficiente de Variación</b>	12.57 %
<b>Mínimo</b>	159.0
<b>Máximo</b>	264.50
<b>Rango</b>	105.50
<b>Sesgo Estandarizado</b>	0.92
<b>Curtosis Estandarizada</b>	-0.31

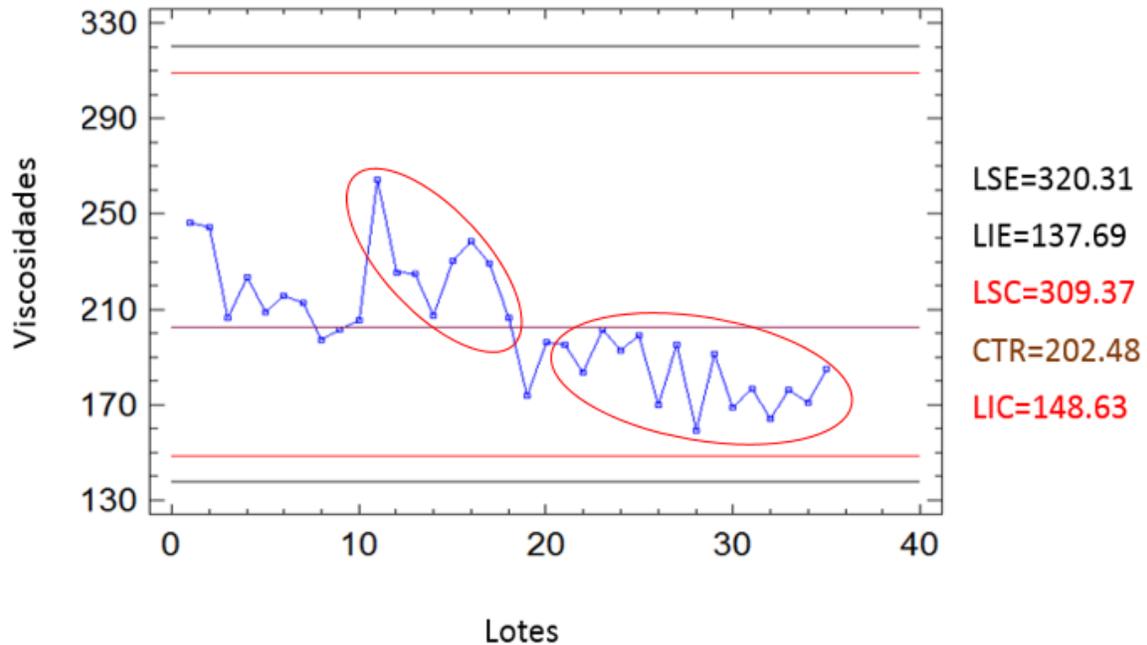
A través del diagrama de cajas y bigotes (Figura 9), se observó un comportamiento asimétrico positivo o sesgado hacia la derecha, ya que los datos se concentraron hacia la parte inferior de la distribución, la media se encontró situada a la derecha de la mediana, no mostrando coincidencia entre ambas.



**Figura 9.** Gráfico de Caja y Bigotes para datos de viscosidad obtenidos en proceso de lotes industriales luego de establecidos los Límites de Especificación

### III.3.2 Construcción de los gráficos de control para la viscosidad en proceso

Luego de comprobar que los datos provinieron de una distribución normal, con una media igual a 202.48 y una desviación estándar igual a 15.21, se construyó el gráfico de control para datos de viscosidad de lotes industriales fabricados con VIVAPUR MCG 581P (Figura 10), obtenidos del control de proceso. Este gráfico se empleó para determinar si los datos provienen de un proceso capaz de cumplir con las especificaciones deseadas.



**Figura 10.** Gráfico de Control para datos de viscosidad de lotes industriales fabricados con VIVAPUR MCG 581P, luego de establecidos los Límites de Especificación

Se observó que los 35 puntos mostrados en el gráfico se encontraron dentro de los límites de control. De ellos nueve puntos consecutivos se encontraron por encima de la línea central y quince puntos alternantes por debajo de la línea central, evidenciando un proceso fuera de control estadístico, lo que indicó que existen interferencias en el proceso de producción. De ahí que, se realizó una evaluación para determinar posibles causas que podrían estar afectando la variabilidad del proceso:

La temperatura es uno de los factores que influyen negativamente en la variabilidad de los datos, las viscosidades de los líquidos disminuyen o aumentan invariablemente de manera marcada al elevarse o disminuir la temperatura. Por lo que se debe tener en cuenta al tomar la muestra la temperatura debe ser de  $(25 \pm 1)$  °C de manera que se garantice la calidad de las mediciones. Igualmente resulta vital que ambos analistas de control de proceso empleen el mismo tiempo de medición para minimizar los errores sistemáticos.

Por otro lado, se revisaron las materias primas que influyen en la viscosidad del producto terminado. Para la producción de los lotes se utilizó un solo Código de Muestreo (CM) de

carboximetilcelulosa sódica A/V CM GI-54171214, el cual cumplió con las especificaciones de calidad como materia prima, por lo que se descartó su influencia en la variabilidad de los datos.

Se utilizaron dos Códigos de Muestreo (CM) de celulosa microcristalina + carboximetilcelulosa sódica (VIVAPUR MCG 581P). A pesar de que ambos códigos cumplieron las especificaciones de calidad como materia prima, se obtuvieron valores superiores de viscosidad en el producto final con el CM GI-841809100 (Tabla VII). En el gráfico de control se observó que los puntos que se encontraron por encima de la línea central correspondieron al CM GI-841809100 y los que se situaron en la parte inferior al CM GI-841809124, evidenciándose la influencia de este factor en la viscosidad del producto. Es importante destacar que solo se han empleado estos dos códigos de muestreo de VIVAPUR MCG 581P.

**Tabla VII.** Especificaciones de calidad de la materia prima VIVAPUR MCG 581P

	<b>RESULTADOS</b>	<b>LIMITES:</b>
<b>GI-841809124</b>		
VISCOSIDAD	103 cps	72-168 cps *
VALORACIÓN	12.30 % ba n=2	8.30 a 13.80 % ba
<b>GI-841809100</b>		
VISCOSIDAD	121 cps	72-168 cps *
VALORACIÓN	12.49 %	8.30 a 13.80 % ba

En la planta de producción existen 6 líneas de producción y cada línea tiene en plantilla un grupo de trabajo asignado, a pesar de esto no siempre la plantilla está completa, por lo que puede trabajar otro tecnólogo con su grupo en la fabricación del producto terminado, lo que repercute en la variabilidad de los datos y en posibles tendencias a la no aleatoriedad de los datos.

El equipamiento de la línea de producción a pesar de recibir mantenimientos de manera regular, es un equipamiento obsoleto al cual se le introducen mejoras, pero que debe ser reemplazado, lo que influye también en la viscosidad del producto terminado.

A pesar de que la viscosidad como uno de los parámetros de calidad no está bajo control estadístico, por las razones antes expuestas, se obtuvo con el nuevo suspendente empleado, un producto con una excelente calidad física, con el cumplimiento de los tres parámetros que avalan la misma: resuspendibilidad, índice de sedimentación y viscosidad.

Debe destacarse además, que el establecimiento de las especificaciones de calidad para la viscosidad constituye un instrumento esencial para el control del proceso de fabricación de la suspensión de Gel de Hidróxido de Aluminio, de manera que se garantice la estabilidad física del producto y se asegure la dosificación del ingrediente farmacéuticamente activo.

## Conclusiones

1. Se obtuvo una buena estabilidad física en el Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL fabricado con VIVAPUR MCG 581P a escala de laboratorio e industrial, en correspondencia a lo descrito en la ESP. 2.3.4.039.
2. Se establecieron los límites de especificación para el parámetro viscosidad en proceso en lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión 230 mL, resultando ser LSE= 320.31 y el LIE= 137.69.
3. El análisis de los valores de viscosidad demostraron que el proceso se encontró fuera de control estadístico.

## Recomendaciones

1. Controlar la velocidad del turbo agitador para la activación del VIVAPUR MCG 581P en el proceso y que se cumplan con los tiempos de agitación según el procedimiento normalizado de operaciones.
2. Mejorar el proceso normalizado de operaciones del viscosímetro rotacional, para disminuir errores sistemáticos, haciendo énfasis en el control de la temperatura, los tiempos de medición y la toma de la muestra.
3. Evaluar estadísticamente la viscosidad en proceso con los nuevos códigos de muestreo de VIVAPUR MCG 581P que arriben a Medilip.

## Referencias Bibliográficas

1. Garabato, F., Informe sectorial: Laboratorios e industria farmacéutica. JULIO 2013. Disponible en:[www.bdoargentina.com](http://www.bdoargentina.com). Consultado: 1 de agosto de 2018.
2. Osakwe, O., Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization. Chapter 8: 169-170. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802220-7.00008-9>. Consultado: 6 de enero de 2019.
3. Petrova, E., Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development. Chapter 2: 19. 2014. Disponible en: <http://www.springer.com/978-1-4614-7800-3>. Consultado: 6 de enero de 2019.
4. Ardila, R.G., Characterization of Colombian pharmaceutical industry and competition analysis from the strategic planning perspective. 2015. *Disponible en:* [www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/.../tomo3/79.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/.../tomo3/79.pdf). Consultado: 26 de junio de 2018.
5. Godínez, R., Aceves, P. El surgimiento de la industria farmacéutica en México (1917-1940). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 45, núm. 2, abril-junio, 2014, pp. 55-68. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57932294007>. Consultado: 26 de junio de 2018.
6. García MyMS. Apuntes para la historia de la farmacia en Cuba. 1988. In: Cuadernos de Historia de la Salud Pública # 33, [Internet]. La Habana. Consultado: 16 de diciembre de 2018.
7. Tancer R. The pharmaceutical industry in Cuba. Clinical Therapeutics 1995; 17, Issue 4: 791-798. Disponible en: <https://docplayer.es/2153176-Industria-farmacautica.html>. Consultado: 16 de diciembre de 2018.
8. Cuban experience with local production of medicines, technology transfer and improving access to health. Disponible en: [https://www.who.int/phi/publications/Cuba\\_case\\_study121115.pdf](https://www.who.int/phi/publications/Cuba_case_study121115.pdf). Consultado: 16 de diciembre de 2018.

9. MINSAP. Formulario Nacional de medicamentos. Editorial Ciencias Médica, La Habana. 2011. p. 468.
10. Vila Jato, J.L. Tecnología Farmacéutica Volumen II. Formas Farmacéuticas. Capítulo 1\_Formas líquidas orales. Santiago de Compostela, España. 2001.pdf. pp. 25,26,50,51.
11. Zografi G, Schott H, Swarbrick J. Disperse systems. En: Remington's Pharmaceutical Science. 18 ed. Easton: Mack Publishing, 1990: 257-8, 282-6, 295-8.
12. Voigt R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. 3 ed. Zaragoza: Editorial Acribia, 1979: 111-6.
13. Ugarte R. Suspensiones. En: Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos líquidos. La Habana: Editorial Ciencia y Técnica, 1971: 86-7.
14. The United States Pharmacopeial Convention. General Information. Pharmaceutical Dosage Forms. En: USP 24 NF 19. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville: Board of Trustees, 1999: 2116.
15. The United States Pharmacopeial Convention. General Information. Stability considerations in dispensing practice. En: USP 24 NF 19. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville: Board of Trustees, 1999: 2128-30.
16. Zatz JL. Physical stability of suspensions. Cosmetic Chemistry 1985; 36: 393.
17. Schott H. Rheology. En: Remington's Pharmaceutical Science. 18 ed. Easton: Mack Publishing, 1990: 313-8.
18. Ugarte R. Suspensiones. En: Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos líquidos. La Habana: Editorial Ciencia y Técnica, 1971: 86,87.
19. Voigt R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. 3 ed. Zaragoza: Editorial Acribia, 1979: 111-116. Consultado: 26 de febrero de 2019.
20. Troy D. Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Board. 2000. Disponible en: <http://arveja.awardspace.com>. Consultado: 5 de marzo de 2019.

21. Vila Jato, J.L. Tecnología Farmacéutica Volumen I. Formas Farmacéuticas. Capítulo 4\_Sistemas dispersos heterogéneos. Santiago de Compostela, España. 2001.pdf. pp.311-314.
22. Swarrbrick, J. Coarse dispersions. Remington. The Science and Practice of Pharmacy. Chapter 22. 21st Ed. Philadelphia. (2005). pp 321-324.
23. Microcrystalline Cellulose (MCC) and Carboxymethylcellulose Sodium (Na-CMC) **VIVAPUR® MCG**. Disponible en: <https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/vivapurmcg.pdf>. Consultado: 28 de Junio de 2018.
24. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME (Eds). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. Pharmaceutical Press. United States of America. 2009: 119, 130, 134-135.
25. Villalonga, F. Sistemas Farmacéuticos Heterogéneos en Farmacotecnia teórica y práctica. 1ª Edición. Compañía Editorial Continental, S.A. México. Tomo II. Cap. 15. 1980. p. 449 – 522.
26. Días R, "Tecnología Farmacéutica I, Sistemas heterogéneos, Suspensiones. 2012. pp.3-16. Disponible en: <https://es.slideshare.net/taliapij/sistemas-heterogeneos-corregidos>. Consultado: 5 de marzo de 2019.
27. USP (2007). United States Pharmacopoeia 30, NF 25 (versión digital), p 79, 83, 93.
28. Bilbao, O. "Suspensiones farmacéuticas". Conferencia dictada durante la Maestría Tecnología Farmacéutica y Control de Medicamentos. Bayamo. 9 de Febrero 2009. Cuba.
29. Donald C, *Plumb's Veterinary Drug Handbook: Aluminum Hydroxide*. 7ª ed. Stockholm, Wisconsin; Ames, Iowa: Wiley; 2011. pp. 36-37. [ISBN](#) 9780470959640. Consultado: 2 de mayo de 2019.
30. PNO 1.1.3.168. Versión 02. Octubre 2013. Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión. Técnica de fabricación por 2700 L. Línea 1.
31. Galbraith, A; Bullock, S; Manias, E. Hunt, B. & Richards, A. Fundamentals of pharmacology: a text for nurses and health professionals. Harlow: Pearson Education Ltd. 1999. pp482.

32. REG INS 1.8.0.009. A<sub>1</sub>. Registro de Operación del Electroagitador IKARW 16 basic.
33. INS 2.2.4.030 A<sub>1</sub>. Registro de control de temperatura y humedad. Termohigrómetro modelo ETHG 889 y DHT-1.
34. REG INS 1.8.0.014. A<sub>2</sub>. Registro de Limpieza del Electroagitador IKARW 16 basic.
35. ESP. 2.3.4.039. Especificaciones de calidad para producto a granel. Gel de Hidróxido de Aluminio Suspensión.
36. STATGRAPHICS® Centurion XV User Manual. Estados Unidos de Norteamérica. 2006. Disponible en: [www.statgraphics.com](http://www.statgraphics.com). Consultado: 2 de julio de 2018
37. Oliva, A. (2009). Curso académico. Prácticas de Tecnología Farmacéutica II. Disponible en: <http://www.webpages.ull.es/users/amoliva/4.pdf>. Consultado 6 julio de 2018.
38. Sellés, E. Suspensiones. En Sellés, E. Farmacia Galénica General. Madrid. (1995).
39. Swarrbrick, J. Coarse dispersions. En Remington. The Science and Practice of Pharmacy. Cap 38. 21 Ed. Philadelphia. 2005. pp 319-337.
40. Martindale. The Complete Drug Referente. 36 ed. London: Pharmaceutical Press. 2009. p.303-305.
41. Suárez Y, Gestión de la Calidad. Tema II: Especificaciones de calidad. 2010.
42. Gutiérrez H, Salazar R, Control estadístico de la calidad y Seis Sigma. México. 2004: 460.
43. Suárez Y, Gestión de la Calidad. Tema III: Las 7 herramientas básicas de la Gestión de la Calidad. 2010.
44. Leyva R, Diseño de un mezclador rotor-estator de laboratorio para la formulación de suspensiones farmacéuticas, [tesis doctoral]. Santiago de Cuba: Ministerio de Educación Superior Universidad de Oriente. 2017.
45. Manoharan C, Basarkar A, Singh J. Various Pharmaceutical Disperse Systems En Pharmaceutical Suspensions. Cap. 1. Ed. Springer. New York. 2010. pp. 1 – 38.
46. Pérez E, García R. Sistemas heterogéneos: Reología(2010). Disponible en:[http://www.saber.ucv.ve./jspui/bitstream/.../295/1/Guía Reología 2010. RG. pdf](http://www.saber.ucv.ve./jspui/bitstream/.../295/1/Guía_Reología_2010_RG.pdf). Consultado el 30 de Junio de 2018.

- 
47. Schott, H. Reología. En Gennaro, A. Remington Farmacia. Editorial Médica Panamericana. Vol I. Cap 23, (2003) p. 390. Disponible en <http://www.books.google.com/cu/books>. Consultado el 30 de Junio de 2018.
48. Alarcon J. M, Fluidos tixotrópicos. 2014. Disponible en: <https://jmalarcon.es/post/Fluidos-tixotropicos.aspx>. Consultado: 5 de mayo de 2019.
49. Diccionario Mosby Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud, Ediciones Hancourt. Academic, 2000-2019. Disponible en: <https://esacademic.com/dic.nsf/eswiki/1154752>. Consultado: 5 de mayo de 2019.
50. Fernández O, Rodríguez I, Roberto Y, Comparación de los parámetros tecnológicos de una suspensión farmacéutica con variación en las técnicas de preparación. Rev Cubana Farm 2002; 36 (1): 35-41.

## Anexos

### Anexo 1. Fórmula maestra para 1 L de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL.

Componente	Función	Caracteres organolépticos
Aluminio Hidróxido Gel Seco	IFA	Polvo amorfo, blanco, insípido, inodoro.
Alcohol Etilico	Disolvente de preservo	Líquido transparente, volátil, incoloro, olor característico, fácilmente inflamable.
Propilenglicol	Humectante	Líquido viscoso, incoloro transparente, ligero sabor característico, es prácticamente inodoro, es higroscópico.
Carboximetilcelulosa sódica A/V	Suspendente	Polvo o gránulos de color blanco o crema ligero, inodoro e higroscópico.
Celulosa microcristalina y Carboximetilcelulosa sódica (VIVAPUR 581P)	Suspendente	Polvo o gránulos de color blanco o crema ligero, higroscópico, con textura no untuosa y no fibrosa.
Sacarina Sódica	Edulcorante	Polvo o cristales blancos intensamente dulce al gusto.
Sorbitol Solución 70%	Estabilizante	Líquido siruposo, transparente, incoloro, inodoro y dulzaino.
Butilparabeno	Preservo	Polvo cristalino blanco o cristales pequeños blancos, insolubles en agua.
Propilparabeno	Preservo	Polvo cristalino blanco, prácticamente insoluble en agua.
Ácido Cítrico 1 H <sub>2</sub> O	Regulador de pH	Cristales incoloros translúcidos o blancos, polvo granuloso o fino, incoloro, sabor fuerte a ácido. Buffer.
Sodio Edetato 2 H <sub>2</sub> O	Secuestrante de metales	Polvo blanco cristalino, soluble en agua.
Menta Piperita aceite esencial	Colorante	Polvo fino ligero, rojo intenso olor característico.
Agua purificada csp	Vehículo	Líquido incoloro inodoro e insípido.

**Leyenda:** IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo; csp: cantidad suficiente para.

**Anexo 2.** Valores de viscosidad a escala industrial del producto terminado con VIVAPUR MCG 581P y con Tabulose SC 580.

<b>Lotes</b>	<b>Viscosidad/VIVAPUR MCG 581P</b>	<b>Lotes</b>	<b>Viscosidad/Tabulose SC 580</b>
8011	171.3	4002	171,4
8012	195.5	4003	206,8
8014	183.3	4004	177,5
8015	210.15	4005	214,3
8016	198.9	4006	159,7
8017	168.9	4007	145,2
8018	199.5	4008	168,9
8019	212.3	4009	228,5
8020	190.1	4020	178,6
8021	203.7	4022	181,5
8022	200.9	4023	225,5
8023	209.3	4024	184,9
8024	269.4	4025	180,2
9001	250.2	4026	188,6
9002	245.8	4027	252,3
9003	249.8	4028	197,5
9004	253.3	4029	166,4
9005	234.6	4030	167,2
9006	253.6	4032	172,9
9007	234.8	4033	166,5
9008	258.4	4034	200,3
9009	200.6	4035	283,0
9010	285.1	4036	271,6
9011	291.6	4037	233,0
9012	196.5	4038	259,7
9013	223.7	4039	155,4
9014	262.4	4095	127,9
9015	299.9	4096	113,12
9016	224.9	4097	118,6
9017	265.5	4099	112.3
9018	294.6	4202	116.3

## Anexo 3. Especificaciones de calidad para VIVAPUR MCG 581P.



## VIVAPUR MCG 581 P

Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl Cellulose Sodium NF, Ph. Eur.

## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Item No.:	MCG-581-P-03727	Manufacturing Site: Rosenberg, Germany
Batch No.:	07824161128	
Manufacturing date:	2016-11-28	
Re-evaluation date:	Manufacturing date + 3 years	

<b>Description</b>	VIVAPUR MCG 581 P is an attrited mixture of MCC and CMC-Na. By high shear dispersing in water the almost fine granular odourless powder performs a gel with thixotropic properties.
--------------------	---

Standards	Specification	Batch result	Reference
Viscosity, 1.2 %	72 – 168 cps	157 cps	NF, Ph. Eur.
Particle Size > 250 µm (60 mesh)	max. 0.1%	0 %	JRS Method
(retained on air jet sieve) > 75 µm (200 mesh)	max. 35 %	23.5 %	

Pharmacopoeial Test Items	Specification	Batch result	Reference
Identification A	passes	passes	NF, Ph. Eur.
Identification B, C	passes	passes*	NF, Ph. Eur.
Solubility (Copper tetramine solution)	passes	passes*	Ph. Eur.
pH value	6.0 – 8.0	6.1	NF, Ph. Eur.
Loss on drying	max. 6.0 %	4.3 %	USP, Ph. Eur.
Residue on ignition	max. 5.0 %	< 5.0 %*	USP, Ph. Eur.
Heavy metals	Max. 0.001 %	< 0.001 %*	JRS Method
Assay for CMC-Na (Ident. D, Ph. Eur.)	8.3 – 13.8 %	11.5 %	NF, Ph. Eur.
Total aerobic microbial count (TAMC)	max. 100 CFU/g	< 100 CFU/g	USP, Ph. Eur.
Fungi / moulds and yeasts (TYMC)	max. 20 CFU/g	< 20 CFU/g	USP, Ph. Eur.
E.coli, Pseudomon.aeruginosa, Staph.aureus	absent in 1 g	absent*	USP, Ph. Eur.
Salmonella spec.	absent in 10 g	absent*	USP, Ph. Eur.

\* Results reported are expected results based on periodic testing.

Number/Version: 001

The batch described by this certificate meets the requirements of the NF and Ph. Eur. monograph for "Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl Cellulose Sodium" current edition. It is released on the basis of the results ascertained. VIVAPUR MCG is manufactured under GMP for excipients according to IPEC and USP <1078>. The raw materials, manufacturing process, and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur.<5.4>, USP<467>).

**Storage recommendation: Protect from excessive heat and moisture. Keep containers closed.**

2017-04-24

Elke Voss  
QUALITY CONTROL

161128-03727 e

Worldwide headquarters  
JRS PHARMA GMBH & CO. KGD-73494 Rosenberg (Germany) - Rosenstraße 1  
Phone: + 49 (0) 79 67 152-0  
Telefax: + 49 (0) 79 67 152-222 or 348  
E-mail: info@jrspharma.de www.jrspharma.deUSA + Canada  
JRS PHARMA LP2981 Route 22, Suite 1 - Patterson, NY 12563 2359, USA  
 toll-free: + 1 (800) 431-2457  
Phone: + 1 (545) 878-3414 Fax: + 1 (545) 878-3484  
E-mail: sales@jrspharma.com www.jrspharma.com

## Microcrystalline Cellulose and Carboxymethylcellulose Sodium, Ph. Eur., NF, E 460 (i) &amp; E 466, FCC

	NaCMC (%)	Particle Size	Viscosity (mPas)	Main Application
VIVAPUR® MCG 581 P	8.3 – 13.8	>250 µm (60 mesh): max. 0.1% >75 µm (200 mesh): max. 35%	72 – 168 (1.2% solids)	For "ready-to-use" suspensions and emulsion prepared with high shear forces.
VIVAPUR® MCG 591 P	8.3 – 13.8	>250 µm (60 mesh): max. 0.1% >45 µm (325 mesh): max. 45%	39 – 91 (1.2% solids)	

**Anexo 4.** Especificaciones de calidad para Tabulose SC 580.**Product Specification Sheet****Tabulose® SC-580****Microcrystalline Cellulose & Carboxymethylcellulose Sodium**

Tabulose SC grades are suspending and/or viscosity-increasing agents used mainly in suspensions, either alone or in combination with other cellulose derivatives like methylcellulose or carboxymethylcellulose sodium. When combined, they favor stability and compatibility of the polymer dispersion, resulting in greater elasticity and yield of the dispersion of solid microcrystals.

Tabulose SC 580 an excellent thixotropic agent that allows formulators to obtain one-phase suspensions stable during its shelf-life. The material is a cellulose gel also called gum powder that swells in water, producing, when dispersed, a white, opaque dispersion or gel.

**USP 39 / NF 34 / EP 8 ed. Testing and Methods****Specifications**

<b>Chemical &amp; Physical Properties</b>	
Appearance	Fine Powder
Color	White to off-white
Taste	Tasteless
Odor	Odorless
Identification A, B, C	Positive
pH (1.2% solid content in water)	6.0 – 8.0
Loss on Drying (as shipped)	NMT 8.0 %
Residue on Ignition	NMT 5.0 %
Heavy Metals	NMT 10 ppm
CMC Content	8.3 to 13.8 %
Viscosity 1.2%	72 to 168 cps
Organic Volatile Impurities (Residual Solvents)	Meets the requirement
Retained on 60 mesh (250 microns)	NMT 1.0 %
Retained on 200 mesh (74 microns)	NMT 45.0 %

**Microbiological Properties**

Total aerobic microbial count	NMT 100 cfu/g
Total combined molds and yeasts count	NMT 10 cfu/g
Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella species, Staphylococcus aureus	Absent in 10g

Revised: 01/May/16

**General Information**

(1) This product is manufactured in accordance with the Good Manufacturing Practices and is Kosher & Halal Certified
(2) Package: 25 kg multilayered paper bag.
(3) Store in a dry area, in tight containers and avoid exposure to excessive heat.
(4) Shelf-life from the manufacturing date: 1 year when preserved in well-closed containers.
(5) NMT = Not More Than
(6) DMF number 12299
(7) CAS: 7732-18-5 Water / 51395-75-6 MCC & CMC
(8) This product meets the requirement for the Residual Solvents-USP <467>/EP <5.4>. Only ethanol (class 3 solvent) is used in the manufacturing process with residual below 0.5%.

**Product manufactured in Brazil. Blanver is ISO 9001-2008 certified.**

Blanver  
1515 South Federal Highway, Suite 204  
Boca Raton, FL 33432-7404  
Web site: <http://www.blanver.com>

Phone: (561) 416-5513  
Fax: (561) 416-5663  
E-mail: [passos@blanver.com](mailto:passos@blanver.com)

**Anexo 5.** Valores de viscosidad de lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL.

<b>Lote GHA</b>	<b>Viscosidad</b>	<b>Lote GHA</b>	<b>Viscosidad</b>
8002	166.4	9005	234.6
8003	170.6	9006	253.6
8004	195.2	9007	234.8
8005	231.5	9008	258.4
8006	196.5	9009	200.6
8008	196.8	9010	285.1
8009	190.8	9011	291.6
8011	171.3	9012	196.5
8012	195.5	9013	223.7
8013	157.1	9014	262.4
8014	183.3	9015	299.9
8015	210.15	9016	224.9
8016	198.9	9017	265.5
8017	168.9	9018	294.6
8018	199.5	9019	257.5
8019	212.3	9020	248.6
8020	190.1	9021	263.8
8021	203.7	9022	213.9
8022	200.9	9023	255.2
8023	209.3	9024	220.0
8024	269.4	9025	248.6
9001	250.2	9026	254.9
9002	245.8	9029	301.2
9003	249.8	9030	245.6
9004	253.3	9031	297.1

**Anexo 6.** Valores de viscosidad de lotes industriales de Gel de Hidróxido de Aluminio, Suspensión, 230 mL.

<b>CM</b>	<b>Lotes</b>	<b>Viscosidades</b>
GI-841809100	9001	246.1
GI-841809100	9002	244.5
GI-841809100	9003	206.6
GI-841809100	9004	223.5
GI-841809100	9005	208.9
GI-841809100	9006	215.6
GI-841809100	9007	212.8
GI-841809100	9008	197.1
GI-841809100	9009	201.5
GI-841809100	9010	205.6
GI-841809100	9011	264.5
GI-841809100	9012	225.3
GI-841809100	9013	224.8
GI-841809100	9014	207.2
GI-841809100	9015	230.2
GI-841809100	9016	238.7
GI-841809100	9017	229.3
GI-841809100	9018	206.6
GI-841809124	9019	173.5
GI-841809124	9020	196.2
GI-841809124	9021	195.2
GI-841809124	9022	183.4
GI-841809124	9023	201.6
GI-841809124	9024	192.5
GI-841809124	9025	198.9
GI-841809124	9026	169.7
GI-841809124	9027	195.2
GI-841809124	9028	159.0
GI-841809124	9029	191.2
GI-841809124	9030	168.8
GI-841809124	9031	176.6
GI-841809124	9032	164.2
GI-841809124	9033	176.0
GI-841809124	9034	171.0
GI-841809124	9035	185.0