

Inyectables liofilizados: omeprazol y vancomicina. Evaluación de la homogeneidad del secado

Lyophilized Injectables: Omeprazole and Vancomycin. Evaluation of Homogeneity of Drying

Germán Aguila Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-1174-8543>

Alejandro García Varona¹ <https://orcid.org/0000-0001-8390-0861>

Laura Martínez Torres² <https://orcid.org/0000-0001-7011-5688>

Leyani Lores Ventosa² <https://orcid.org/0000-0002-5536-3015>

Mirna Fernández Cervera^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>

Suharmy Pérez Martiatu¹ <https://orcid.org/0000-0002-4968-7646>

María Victoria Martínez Betancourt¹ <https://orcid.org/0000-0001-6385-9435>

¹Empresa Laboratorios AICA. La Habana, Cuba.

²Universidad de La Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos. Cuba.

*Autor para la correspondencia: mirnafc@ifal.uh.cu

RESUMEN

Introducción: Entre los medicamentos de la Empresa Laboratorios aica⁺ se encuentran los inyectables liofilizados vancomicina 500 mg y omeprazol 40 mg, cuyas recetas fueron modificadas según las nuevas condiciones de la entidad.

Objetivo: Evaluar la homogeneidad del secado de los inyectables omeprazol y vancomicina.

Métodos: Para el estudio de homogeneidad del secado se muestrearon bulbos de todas las platinas, a través de la evaluación de la distribución de los datos. Se seleccionaron muestras de cada uno de los lotes industriales de ambos

inyectables, se determinó el contenido de humedad residual; y por medio del procesamiento estadístico la existencia o no de diferencias significativas a nivel de platinas y entre lotes. A todos los lotes se les realizaron los controles de calidad, se incluyeron las características organolépticas, pH, valoración, esterilidad y endotoxinas.

Resultados: Los valores del contenido de humedad residual de ambos inyectables cumplieron con la distribución normal y con los límites establecidos. Se comprobó que no existían diferencias significativas entre los valores de humedad residual de los bulbos que se colocaron en una misma platina y entre platinas distintas, no así entre lotes, de esta manera se consideró el proceso de secado homogéneo para los productos de interés. Los lotes industriales, recién elaborados, cumplieron satisfactoriamente con las especificaciones de calidad establecidas para ambos productos.

Conclusiones: El proceso de liofilización que se realizó para los inyectables de omeprazol y vancomicina resultó ser homogéneo, en las condiciones existentes en la entidad productora.

Palabras claves: homogeneidad; inyectable; liofilización; omeprazol; vancomicina.

ABSTRACT

Introduction: Among the medicines of aica+ Laboratories Company are the lyophilized injectables vancomycin 500 mg and omeprazole 40 mg, whose prescriptions were modified according to the new conditions of the entity.

Objective: To evaluate the homogeneity of the drying of omeprazole and vancomycin injectables.

Methods: For the study of homogeneity of drying, bulbs were sampled from all the plates, through the evaluation of the distribution of the data. Samples were selected from each of the industrial batches of both injectables, and the residual moisture content was determined by statistical processing to determine the existence or not of significant differences at the plate level and between batches.

Quality controls were performed on all batches, including organoleptic characteristics, pH, titration, sterility and endotoxins.

Results: The values of residual moisture content of both injectables complied with the normal distribution and with the established limits. It was found that there were no significant differences between the residual moisture values of the bulbs placed on the same plate and between different plates, but not between batches, thus the drying process was considered homogeneous for the products of interest. The industrial batches, freshly processed, satisfactorily met the quality specifications established for both products.

Conclusions: The freeze-drying process performed for omeprazole and vancomycin injectables proved to be homogeneous for the conditions existing in the producing entity, under the conditions existing in the producing entity.

Keywords: homogeneity; injectable; lyophilization; omeprazole; vancomycin.

Recibido: 11/04/2022

Aceptado: 03/12/2022

Introducción

La liofilización constituye un método acertado para la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen ingredientes activos que son inestables en medio acuoso, sensibles a la acción del calor, o están destinados a ser administrados en sistemas de liberación controlada.⁽¹⁾ Permite obtener sólidos (polvos secos estériles) con estabilidad prolongada en las condiciones de almacenamiento preestablecidas para cada producto, lo cual es deseable en agentes terapéuticos como las proteínas y otros preparados

farmacéuticos estructuralmente complejos.^(2,3,4,5) Desde el punto de vista conceptual, constituye un proceso de secado dividido en tres etapas bien definidas: congelación, secado primario (sublimación del hielo) y secado secundario (remoción del agua ligada al producto por desorción), que tiene como objetivo fundamental disminuir la cantidad de agua en el producto hasta niveles que no permitan el crecimiento biológico o las reacciones químicas.^(6,7)

Es un proceso que consume de forma intensiva tiempo y portadores energéticos; puede requerir días o incluso semanas para completarse; el secado primario es la etapa a la cual le corresponde una mayor duración dentro del ciclo de liofilización.⁽⁸⁾ Por tanto, su utilización se reserva a productos de un alto valor agregado (como las vacunas y ciertos medicamentos destinados a ser administrados por vía parenteral), ya que el costo que trae aparejado no respalda su aplicación a un producto que no posea estas características. Para llevar a cabo un ciclo en el menor tiempo y con un consumo mínimo de energía, debe existir un control completo de los parámetros de operación durante la congelación, sublimación y desorción.⁽⁹⁾

Los productos liofilizados suelen presentarse como armazones sólidos (pastillas) compactos y altamente porosos, que ocupan aproximadamente el mismo volumen que poseía la solución inicial, y poseen una elevada superficie específica que promueve su fácil y completa disolución, una vez en contacto con un medio apropiado.⁽¹⁰⁾ La apariencia de la pastilla es un importante atributo de esos productos, la cual puede o no ser crítica respecto a la calidad de aquellos (o sea, seguridad y eficacia). El esfuerzo por una apariencia “elegante y uniforme” de las pastillas continúa siendo una meta importante durante el diseño y desarrollo de los medicamentos liofilizados.⁽¹¹⁾

La humedad residual es un atributo crítico de calidad para los liofilizados farmacéuticos. Esta variable puede incidir drásticamente en la estabilidad, si se tiene en cuenta que niveles elevados pueden conducir a la disolución del liofilizado inmediatamente después de sometido a la liofilización, o una pobre estabilidad a

largo plazo del producto.⁽¹²⁾ La determinación de este parámetro en liofilizados se realiza fundamentalmente mediante titración por Karl Fischer, termogravimetría o cromatografía de gases. No obstante, estos métodos consumen una cantidad considerable de tiempo, utilizan compuestos químicos peligrosos para la vida humana y requieren la destrucción de la muestra que se analiza. Por ello, desde hace algunos años, se propone el uso de métodos más rápidos y no invasivos, como la espectroscopía en el infrarrojo cercano y la espectroscopía de frecuencia modulada.⁽¹³⁾

El omeprazol actúa como bloqueador de la ATPasa en el tracto gastrointestinal, enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica.⁽¹⁴⁾ Se considera el mejor inhibidor del ácido gástrico, por lo que es un producto con una gran demanda a nivel mundial, que se utiliza para tratar la gastritis, la esofagitis por reflujo y las úlceras causadas por la bacteria *Helicobacter pylori*.⁽¹⁵⁾

La vancomicina es un glicopéptido tricíclico, constituye un agente antiestafilocócico que actúa a nivel de pared o membrana celular bacteriana. Junto a la teicoplanina resulta precursor de un nuevo tipo de derivados, los lipopéptidos, algunos de los cuales se encuentran en fase de desarrollo tardía.⁽¹⁶⁾ A pesar de que no se considera un antibiótico de primera elección para la mayoría de los casos de infecciones por grampositivos, tiene un uso cada vez más relevante, como tratamiento de primera línea en la profilaxis pediátrica frente a la meningitis bacteriana aguda, en combinación con cefalosporinas de tercera generación.⁽¹⁷⁾

La Empresa Laboratorios aica⁺, perteneciente a la Organización Superior de Desarrollo Empresarial BioCubaFarma, investiga, desarrolla, produce y comercializa medicamentos de avanzada para uso humano, tanto para el consumo nacional como para la exportación. Entre los medicamentos que forman parte de la carpeta de productos se encuentran la vancomicina 500 mg y el omeprazol 40 mg, inyectables liofilizados.

En la Unidad Empresarial de Base (UEB) aica⁺, como resultado de la estrategia productiva puesta en práctica por la empresa, y la creación de una nueva planta de inyectables en bulbos, se realizó la compra de una liofilizadora a escala industrial de la serie LyoMega 180 ST DH-RC (Telstar, España). Este equipo se encuentra equipado con la más moderna tecnología, y además cuenta con un sistema de carga/descarga automatizado, con un volumen de producción de 64 602 bulbos en formato 2R, 34 020 bulbos en formato 6R y 28 809 bulbos en los formatos 10R y 15R. Para poner en explotación esa capacidad productiva se hizo necesaria la transferencia tecnológica de varios productos liofilizados, entre ellos la vancomicina 500 mg y el omeprazol 40 mg. El desempeño de los ciclos de liofilización de ambos productos no se correspondía con las características y posibilidades de la nueva liofilizadora adquirida, la que difería técnicamente en numerosos aspectos que inciden directamente en la velocidad de transferencia de energía y masa y, por ende, en los tiempos de ejecución de cada una de las etapas del proceso de liofilización.

Si se tiene en cuenta el elevado costo de la liofilización como proceso, no solo por los extensos tiempos de ejecución, sino también por su dependencia durante todo el ciclo de varios sistemas críticos y de apoyo. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la homogeneidad del secado de los inyectables omeprazol y vancomicina.

Métodos

Productos químicos y reactivos

Para el desarrollo del trabajo se emplearon las siguientes materias primas: Omeprazol sódico (Guilin Hwasun, China), manitol (Qingdao Brightmoon, China), hidróxido de sodio (Merck, Alemania), ácido clorhídrico (Merck, Alemania), vancomicina monoclorhidrato (Livzon Group Fuxing Pharmaceutical, China). Los

estándares de referencia (ER) del omeprazol sódico y la vancomicina fueron suministrados por la USP. El resto de los reactivos y soluciones fueron de calidad analítica (Merck, Alemania).

Formulación de los inyectables liofilizados

El inyectable de omeprazol sódico estaba compuesto por manitol como agente de carga, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico como soluciones reguladoras de pH, y agua para inyección como solvente. Como envase primario se emplearon viales estériles de formato 10R, de vidrio borosilicato, calidad hidrolítica I, con capacidad de 13,5 mL, de color ámbar, con fondo plano y reforzado (para liofilizar) (Cioplast, España). Para el taponado se utilizaron tapones de bromobutilo para liofilizados de 20 mm de diámetro (Daywaler, Francia) y sellos de aluminio-plástico de 20 mm de diámetro (Datwyler, Italia).

El inyectable de vancomicina estaba compuesto exclusivamente, además del ingrediente farmacéutico activo (IFA), por agua para inyección como vehículo. El sistema de envasado primario que se utilizó fue viales esterilizados 10R de vidrio, calidad hidrolítica I, incoloros, con fondo plano y reforzado (para liofilizar). Para el taponado se emplearon tapones de bromobutilo siliconados para liofilizados de 20 mm de diámetro, y sellos de aluminio-plástico *flip-off* color gris metálico de 20 mm de diámetro.

En ambos casos se utilizó una liofilizadora industrial de la serie LyoMega 180 ST DH-RC (Telstar, España), con sistema automático de carga y descarga Lyogistics Automatic, Telstar RxRVLUS 400 (España), y capacidad productiva para 28 809 viales de formato 10R. Se emplearon tres lotes industriales de omeprazol sódico 40 mg, identificados como O48086, O48087 y O48088, con un total de 86427 viales, así como tres lotes industriales de vancomicina 500 mg, identificados como V29007, V29008 y V29009, con un total de 85618 viales.

Durante los procesos de liofilización, tanto para el omeprazol sódico como para la vancomicina, se midieron y registraron de forma continua las temperaturas de los productos, las platinas, el condensador y la presión de la cámara.

La determinación del punto final, tanto del secado primario como del secundario, para los lotes de ambos productos, se realizó por el método de comparación de presiones, resistiva vs. capacitiva. Para ello se utilizaron dos tipos de vacuómetros: uno inductivo tipo Pirani (Edwards, modelo RH10 9LW, Inglaterra), el cual midió la conductividad térmica de los gases presentes en la cámara de secado (nitrógeno y vapor de agua) y otro capacitivo (MKS Baratron, modelo Technology for Productivity, type 631c, EE. UU.), el cual midió la presión de los gases presentes en la cámara de liofilización, fueran condensables o no. El momento en que la señal de medida del sensor Pirani disminuyó bruscamente y tendió a igualarse con la medida del vacuómetro capacitivo. Se tomó como indicativo del punto final del secado.

Homogeneidad del secado

Para el estudio de homogeneidad del secado de ambos inyectables se analizaron 450 bulbos por cada lote. A nivel de platina, la toma de la muestra se realizó seleccionando 10 bulbos de cada uno de los extremos y 10 bulbos de la zona central, para un total de 50 bulbos por cada una de las nueve platinas hábiles con que cuenta la liofilizadora Lyomega 180 ST DH RC (fig. 1). Las posiciones se designaron en orden alfabético, por las letras A-E, en orden inverso al movimiento de las manecillas del reloj. La posición del condensador se tomó como punto de referencia para la localización de los bulbos.

El propósito de llevar a cabo este estudio fue determinar, a partir de criterios estadísticos, si existían diferencias significativas en los niveles de humedad residual (Hr) entre los bulbos de la muestra de una misma platina y entre los bulbos de la muestra de platinas distintas, para cada uno de los lotes

estudiados, así como entre los tres lotes elaborados, para ambos inyectables.

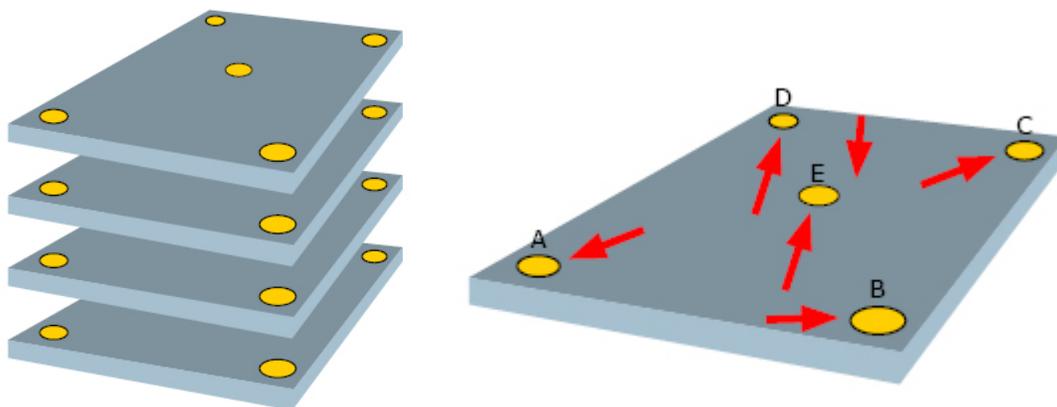


Fig. 1 - Distribución de platinas y posiciones establecidas para el muestreo de los bulbos a nivel de cada platina.

Contenido de humedad residual

La determinación del contenido de humedad residual de las muestras seleccionadas se realizó con el uso de un titrómetro Karl Fischer (Mettler Toledo UV-30S, Suiza), según el procedimiento descrito en la USP 42.⁽¹⁸⁾ Para ello las muestras se pesaron individualmente. Se utilizó metanol anhidro como disolvente, del cual se tomaron 3 mL con ayuda de una jeringa, para realizar la determinación del contenido de agua. El promedio de humedad residual (Hr) del disolvente se calculó a partir de los valores de tres réplicas. A continuación, se determinó el contenido de humedad residual de forma independiente para cada bulbo. Para ello, a cada bulbo se le inyectó un volumen de 3 mL de disolvente, con ayuda de una jeringa. Se procedió a la agitación por 3 min, y luego se extrajo el volumen de líquido en el bulbo con la misma jeringa, se vertió en una celda de valoración del equipo para su cuantificación.

Los bulbos utilizados se lavaron con agua destilada con ayuda del frasco lavador, hasta quedar perfectamente limpios. Se secaron en estufa a 120 °C por dos horas,

y por último se colocaron en la desecadora hasta alcanzar la temperatura ambiente. Valores de humedad residual iguales o menores al 5,0 % se aceptaron para la vancomicina,⁽¹⁸⁾ mientras que para el omeprazol sódico no debían ser mayores del 4,0 %.⁽¹⁹⁾

Análisis estadístico de la homogeneidad del contenido de humedad residual

Se utilizó el *software* GraphPadPrism 9.2 (GraphPad Software Inc., EE. UU.). Se aplicó la prueba de Anderson-Darling para comprobar la normalidad de los datos. Las comparaciones a nivel de lote, así como entre los diferentes lotes, se realizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple, seguido de la prueba de Tukey de comparación múltiple. Se consideró estadísticamente significativo un valor de probabilidad ($p < 0,05$).

Evaluación de las formulaciones

Características organolépticas: se determinaron mediante inspección visual. Se seleccionaron diez viales por cada uno de los tres lotes industriales elaborados de cada producto liofilizado (30 viales en total por producto). Para el caso del omeprazol se comprobó que su apariencia se correspondiera con la de un vial ámbar cuyo contenido era un polvo liofilizado de color blanco o casi blanco, libre de partículas extrañas, mientras que, para la vancomicina, se comprobó que se correspondiera con la de un vial incoloro, cuyo contenido era un polvo liofilizado de color blanco o casi blanco y libre de cuerpos extraños.

pH: se tomaron tres viales liofilizados por cada lote de inyectable, a cada uno de los cuales se le inyectó un volumen de 10 mL de agua destilada para luego proceder a su agitación hasta lograr la disolución completa del contenido. La disolución obtenida se vertió en vasos de precipitado de 25 mL, y se procedió a realizar la lectura del equipo (Sartorius, Alemania). La

determinación se realizó por triplicado, se aceptaron valores entre 2,5 y 4,5 para la vancomicina y para el omeprazol entre 10,0 y 12,0.

Valoración: la concentración del IFA para ambos inyectables fue determinada por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR). Para ello se usó un cromatógrafo KNAUER (Alemania).

Para el caso de la vancomicina las condiciones cromatográficas que se emplearon fueron las siguientes: columna Phenomenex Bondclone, relleno L1 (5 μ m) (250 mm x 4,6 mm) (Phenomenex, EE. UU.), volúmenes de 920 mL de solución tampón de trietilamina, 70 mL de acetonitrilo y 10 mL de tetrahidrofurano como fase móvil, y velocidad de flujo de 2 mL/min. La longitud de onda fue de 280 nm y el volumen que se inyectó en el equipo fue de 20 μ L. El contenido de vancomicina para cada vial debe estar comprendido en el intervalo 90-115 % de la cantidad declarada.⁽¹⁸⁾

En cuanto al omeprazol sódico se empleó como fase móvil una mezcla de 725 mL de solución tampón, [5,2 mL de solución de dihidrógeno fosfato de sodio 1 M (solución A) y 63 mL de fosfato de sodio 0,5 M (solución B)] y 275 mL de acetonitrilo, flujo de 1 mL/min, longitud de onda de 280 nm, volumen de inyección de 20 μ L y una columna Lichrosorb RP-8 (5 μ m) (100 mm x 4,6 mm ID) (KNAUER, Alemania). El contenido de un vial de omeprazol sódico debe encontrarse en el intervalo 95,0–105,0 % de la cantidad declarada.⁽¹⁹⁾

Ensayo de esterilidad y endotoxinas

Los procedimientos se realizaron según lo establecido.⁽¹⁸⁾ Para la determinación de endotoxinas bacterianas se aplicó el ensayo del lisado de amebocitos del limulus (LAL).

Resultados

Los valores medios de la humedad residual (Hr) de todas las muestras (450 de cada lote), para cada producto cumplieron con su especificación (tabla 1).

Tabla 1 - Resumen del contenido de humedad residual para los inyectables

Producto	Lote	Humedad residual (%)	Valor medio (%)	DE	CV (%)	p
Vancomicina	V29007	1,36	1,22	0,082	4,73	0,76
	V29008	1,15		0,072	4,65	0,88
	V29009	1,15		0,053	4,43	0,90
Omeprazol	048086	2,482	1,83	0,156	4,41	0,075
	048087	1,489		0,133	4,42	0,151
	048088	1,521		0,153	4,48	0,325

DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; p: valor de probabilidad.

En la tabla 2 se resume el análisis estadístico de la homogeneidad del secado para el contenido de humedad residual entre los bulbos de una misma platina, entre los bulbos de platinas distintas, así como entre los lotes de los inyectables.

Tabla 2 - Resumen estadístico de la homogeneidad del secado (tamaño de muestra: 450)

Producto	Valor p			
	Igual platina	Platinas diferentes	Entre lotes	
Vancomicina	0,80	0,82	V29007 - V29008	< 0,0001
			V29007 - V29009	< 0,0001
			V29008 - V29009	0,4394
Omeprazol	0,43	0,45	048086 - 048087	< 0,0001
			048087 - 048088	< 0,0001
			048086 - 048088	< 0,0001

Los resultados del control de calidad que se le realizó a los inyectables liofilizados (tabla 3), demostraron el cumplimiento de los criterios establecidos. Los rendimientos del proceso y la ausencia de pastillas consumidas y de cambios de coloración (tabla 4) reafirmaron que los procesos de secado primario se realizaron de forma adecuada.

Tabla 3 - Control de calidad de los lotes industriales liofilizados de vancomicina y omeprazol

Lote	Apariencia	Hr (%)	pH	Valoración (%)	Esterilidad	Endotoxinas (UE/mg)
Vancomicina						
V29007	Responde	0,89	2,81	103,22	Estéril	0,005
V29008	Responde	0,96	2,80	103,24	Estéril	0,005
V29009	Responde	0,96	2,70	101,15	Estéril	0,005
Omeprazol						
O48086	Responde	1,70	10,62	95,77	Estéril	0,1
O48087	Responde	1,40	10,59	96,89	Estéril	0,1
O48088	Responde	3,34	10,70	95,65	Estéril	0,1

Tabla 4 - Rendimiento del proceso y principales defectos de los lotes industriales liofilizados de vancomicina y omeprazol

Lote	Rendimiento (%)	Principales defectos encontrados	
		Pastillas consumidas	Cambio de coloración
Vancomicina			
V29007	96,8	0	0
V29008	96,7	0	0
V29009	96,6	0	0
Omeprazol			
O48086	97,0	0	0
O48087	97,7	0	0
O48088	98,0	0	0

Discusión

La homogeneidad del secado en la liofilizadora se estudia mediante el análisis del comportamiento de la variable humedad residual (Hr), ya que se encuentra íntimamente relacionada con la temperatura a la cual se produce el secado del producto, así como con el tiempo de secado. Si se tiene en cuenta que

el porcentaje de humedad residual en los viales es el resultado de la cantidad de agua ligada al producto, y que debe ser removida durante el secado secundario, hasta los límites en que no se afecte la estabilidad química o la actividad biológica del IFA, si existieran viales que no alcancen este valor, los parámetros de operación para el secado secundario, como temperatura y tiempo de secado, se podrían mejorar.⁽⁹⁾

La posición de los viales en las platinas localizadas dentro de la cámara constituye un factor importante a la hora de definir si el secado se produjo de forma homogénea para un ciclo de liofilización determinado;⁽⁷⁾ por ello, para la toma de la muestra a nivel de platina se tuvo en cuenta las posiciones más críticas (centro) y más representativas (periferia) de los viales en relación con la transferencia de energía y masa.

Los valores medios de humedad residual de cada lote de vancomicina y omeprazol cumplen con la especificación establecida.^(18,19) En todos los casos los valores de CV estuvieron por debajo del 5,0 %, lo que indica la existencia de homogeneidad en los valores de la variable. Al aplicar la prueba de Anderson–Darling se comprobó la normalidad de todos los datos, ya que, para los tres lotes de cada producto, los valores de *probabilidad* (p) fueron mayores que el nivel de significación de $\alpha = 0,05$. Por lo tanto, los valores de humedad residual obtenidos muestran similitud entre las medias, como medida de centro de las distribuciones, y no existen diferencias significativas entre ellos, lo que demuestra la normalidad de los datos.

A partir del análisis de los valores de p , puede afirmarse, con un 95,0 % de confianza, que para el caso de la vancomicina no existen diferencias significativas en los porcentajes de Hr en los bulbos localizados en una misma platina y en platinas distintas, así como entre los porcentajes de los bulbos de los lotes V29008 y V29009, no sucede lo mismo para el caso de los bulbos del lote V29007, en relación con los anteriores. Con respecto al omeprazol, se pudo constatar que tampoco existen diferencias significativas en los porcentajes de Hr

en los bulbos localizados en una misma platina y en platinas distintas, sin embargo, los valores de p resultaron significativos al realizarse la comparación de los valores entre los tres lotes.

Estas diferencias significativas que involucran a los lotes evaluados pudieron tener su origen en diversos factores. Por ejemplo, una inadecuada eliminación de la humedad presente en la cámara luego de un proceso de limpieza del equipo. Esto provocaría la absorción de humedad por parte del producto, y, por lo tanto, un incremento discreto de los niveles remanentes de agua en el producto liofilizado.

Dado que los valores de Hr en ambos productos estuvieron por debajo del límite especificado^(18,19) y a que existió homogeneidad en dichos valores para cada uno de los lotes, se puede afirmar que el proceso de secado transcurrió de forma homogénea, tanto para la vancomicina, como para el omeprazol sódico.

Los lotes de los inyectables liofilizados de vancomicina y omeprazol sódico cumplieron satisfactoriamente con los criterios de calidad establecidos. En todos los casos se obtuvieron pastillas liofilizadas de estructura altamente porosa, acorde con la apariencia que se desea para este tipo de producto. Los resultados de los ensayos de esterilidad y endotoxinas bacterianas demuestran que el proceso productivo se llevó a cabo en condiciones asépticas y que el agua que se empleó para las formulaciones poseía la calidad física, química y microbiológica requerida. Tanto el pH como el contenido de IFA se encontraron dentro de los límites establecidos.

Los rendimientos del proceso para los lotes de ambos productos fueron satisfactorios, se encontraron en todos los casos por encima del límite establecido por la empresa (95,0 %). No se observaron cambios de coloración o pastillas consumidas en ninguno de los lotes, hecho indicativo de que el proceso de secado primario se llevó a cabo manteniendo valores óptimos de temperatura y presión, en relación con las características del producto.

En general, puede afirmarse que existe un alto grado de conformidad en las propiedades evaluadas, lo que demuestra la reproducibilidad del proceso

tecnológico para los inyectables liofilizados de vancomicina y omeprazol en las condiciones de la entidad productora. A partir de estos resultados y bajo las condiciones establecidas en el proceso de liofilización, es posible lograr contenidos de humedad inferiores a los límites establecidos, sin riesgos para la calidad del producto terminado.

A modo de conclusión, los valores del contenido de humedad residual de los lotes industriales de vancomicina y omeprazol, estimados por Karl Fischer, cumplieron con el límite establecido. Se demostró la homogeneidad del secado al no existir diferencias significativas en los contenidos de humedad entre los bulbos de una misma platina y entre bulbos de diferentes platinas, no así entre lotes. Los lotes industriales de ambos inyectables recién elaborados, que se obtuvieron según las condiciones existentes en la UEB AICA, cumplieron las especificaciones de calidad establecidas.

Referencias bibliográficas

1. Izutsu K. Applications of Freezing and Freeze-Drying in Pharmaceutical Formulations. In: Iwaya-Inoue M, Sakurai M, Uemura M, editors. Survival Strategies in Extreme Cold and Desiccation. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer; 2018.pp. 371-83. DOI: [10.1007/978-981-13-1244-1_20](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1244-1_20)
2. Kawasaki H, Shimanouchi T, Kimura Y. Recent Development of Optimization of Lyophilization Process. Journal of Chemistry. 2019;9502856. DOI: [10.1155/2019/9502856](https://doi.org/10.1155/2019/9502856)
3. Seifert I, Friess W. Freeze concentration during freezing: How does the maximally freeze concentrated solution influence protein stability? Int J Pharm. 2020;589:119810. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119810](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119810)
4. Nail SL, Jiang S, Chongprasert S, Knopp SA. Fundamentals of freeze-drying. Pharm Biotechnol. 2002;14:281-60. DOI: [10.1007/978-1-4615-0549-56](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0549-56)

5. Wang W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm.* 2000;203:1-60. DOI: [1.116/s378-5173\(00\)00423-3](https://doi.org/10.116/s378-5173(00)00423-3)
6. Goldman JM, More HT, Yee O, Borgeson E, Remy B, Rowe J, *et al.* Optimization of Primary Drying in Lyophilization During Early-Phase Drug Development Using a Definitive Screening Design With Formulation and Process Factors. *J PharmSci.* 2018;1-9. DOI: [10.1016/j.xphs.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.06.001)
7. Tang C, Pikal M. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. *AAPS Pharm SciTech.* 2004;21(2):191-00. Disponible en: [10.1023/B: PHAM.0000016234.73023.75](https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000016234.73023.75)
- 8-Shirkole S, Thorat N, Mujumdar A. Critical reviews for facilitating innovations and advances in drying science and technology. *Drying Technology.* 2021;39(5):577-79. DOI: [10.1080/07373937.2021.1880178](https://doi.org/10.1080/07373937.2021.1880178)
9. Pérez M, López E, Fernández M, Cabrera L, Acosta M, Tusell Y. Homogeneidad del secado de los inyectables liofilizados ácido zoledrónico y omeprazol. *Rev Mex Cienc Farm.* 2016 [acceso10/11/2021];47(4):79-85. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57956612007>
10. Navarro M. La Liofilización de Productos Farmacéuticos. La Habana, SINTEFARMA. 1998 [acceso10/11/2021];4(1). Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/cum-16383>
11. Patel SM, Nail SI, Pikal MJ, Geidobler R, Winter G, Hawe A, *et al.* Lyophilized Drug Product Cake Appearance: What Is Acceptable? *J Pharm Sci.* 2017;106:1706-21. DOI: [10.1016/j.xphs.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.014)
12. Fonte P, Reis S, Sarmento B. Facts and evidences on the lyophilization of polymeric nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 2016;225:75-86. DOI: [10.1016/j.jconrel.2016.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.034)
13. Affleck R, Khamar D, Lowerre KM, Adler N, Cullen S, Yang M, McCoy T. Near Infrared and Frequency Modulated Spectroscopy as Non-Invasive Methods for Moisture Assessment of Freeze-Dried Biologics. *J Pharm Sci.* 2021;110:3395-3402. DOI: [10.1016/j.xphs.2021.06.016](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.06.016)

14. Thomson A, Sauve M, Kassam N, Kamitakahara H. Inhibidores de la bomba de protones. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterology*. 2010;16 (19):2323. DOI: [10.3748/wjg.v16.i19.2323](https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i19.2323)
15. Xie C, Liu L, Zhu S, Wei M. Effectiveness and safety of Chinese medicine combined with omeprazole in treatment of gastric ulcer: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100:17. DOI: [10.1097/MD.00000000000025744](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025744)
16. Brunton L, Hilah-Dandan R, Knollmann BC, Editors. Goodman and Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th Edition. New York (USA): McGraw-Hill; 2017 [acceso 10/11/2021], p.1440. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2189#165936881>
17. Nakano T, Kawahira T, Kaneshige S, Hayashi T, Kamikura H, Mizuno Y, et al. Influence of Empirical Therapy Utilizing Vancomycin in Patients with Suspected Bacterial Meningitis: A Single-Center Retrospective Study; 2020. DOI: [10.1248/bpbreports.3.5_150](https://doi.org/10.1248/bpbreports.3.5_150)
18. United States Pharmacopeia 42 Ed. (USP 42). United States Pharmacopoeia. US Pharmacopoeia Convention. Rockville: Mack Printing; 2019 [acceso 12/01/2022]. Disponible en: <https://www.uspnf.com>
19. AstraZeneca AB. Dossier del fabricante. Omeprazol, inyectable liofilizado (40 mg) Suecia: AstraZeneca Pharmaceutical Company; 2003 [acceso 12/02/2022]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US6143771A/en>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.

Curación de datos: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Laura Martínez Torres, Leyani Lores Ventosa, Suharmy Pérez Martiatu, María Victoria Martínez Betancourt.

Análisis formal: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Laura Martínez Torres, Leyani Lores Ventosa, Suharmy Pérez Martiatu, María Victoria Martínez Betancourt.

Adquisición de fondos: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Suharmy Pérez Martiatu, María Victoria Martínez Betancourt.

Investigación: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Laura Martínez Torres, Leyani Lores Ventosa, Suharmy Pérez Martiatu, María Victoria Martínez Betancourt.

Metodología: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.

Administración de proyecto: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona.

Recursos: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Suharmy Pérez Martiatu, María Victoria Martínez Betancourt.

Software: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Laura Martínez Torres, Leyani Lores Ventosa, Suharmy Pérez Martiatu, María Victoria Martínez Betancourt.

Supervisión: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.

Validación: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.

Visualización: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.

Redacción-borrador original: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.

Redacción-revisión y edición: Germán Aguila Pérez, Alejandro García Varona, Mirna Fernández Cervera.