

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.04>

Cómo citar:

Santos-Montoya, L.M., Guerra-Vera, E., Del Toro-Alvarez, D., & Bosch-Rubio, A. (2024). Evaluación preliminar del desempeño del proceso de formulación en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente". *Orange Journal*, 6(12), 46-56. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2024.12.04>


## Evaluación preliminar del desempeño del proceso de formulación en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente"

### Preliminary performance evaluation of the formulation process at "Laboratorio Farmacéutico Oriente"

Recibido: 14 de noviembre de 2024

Aceptado: 20 de diciembre de 2024

Escrito por:

**Leydis Milenes Santos-Montoya<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5557-6088>**Enrry Guerra-Vera<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0008-4091-7725>**Dania Del Toro-Alvarez<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5491-3943>**Arlobia Bosch-Rubio<sup>4</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-6227-4686>

#### Resumen

Este trabajo consistió en una evaluación preliminar del proceso de formulación dentro de la línea de producción de Soluciones Parenterales en el "Laboratorio Farmacéutico Oriente" a través de la calificación del desempeño.

El estudio comenzó con la caracterización del proceso. Se recolectaron muestras durante siete meses y se determinaron los parámetros físicos, químicos y microbiológicos de las soluciones parenterales. Esto permitió la verificación de la funcionalidad del sistema, respaldando su validación.

En la evaluación de las soluciones de Agua Estéril para Inyección, todos los parámetros cumplieron con los estándares de calidad establecidos durante las etapas de preparación y final del proceso: pH (5-7 unidades), conductividad (por debajo de 2.1  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ) y ausencia de sustancias oxidables. De manera similar, las soluciones de Cloruro de Sodio al 0.9% cumplieron con los requisitos, con concentraciones entre el 97.0% y el 103.0%, y pH entre 4.5 y 7.0. Ambas soluciones fueron incoloras, inodoras y transparentes (sabor salino en el cloruro), libres de partículas, estériles (ausencia de partículas) y tenían endotoxinas bacterianas de 0.005 UI/mL. Estos resultados confirman que el proceso está bajo control, lo que demuestra el correcto funcionamiento del sistema de formulación.

**Palabras clave:** soluciones parenterales, cloruro de sodio, formulación, laboratorio farmacéutico oriente.

<sup>1</sup> Chemical Engineer, Pharmaceutical Laboratory Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Corresponding author. Email: [leidi@lfo.biocubafarma.cu](mailto:leidi@lfo.biocubafarma.cu)

<sup>2</sup> Chemical Engineer, Pharmaceutical Laboratory Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [enry@lfo.biocubafarma.cu](mailto:enry@lfo.biocubafarma.cu)

<sup>3</sup> Chemical Engineer, Doctor of Science in Chemical Engineering, Associate Professor, Director of Science and Innovation, University of Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [daniadt@uo.edu.cu](mailto:daniadt@uo.edu.cu)

<sup>4</sup> Chemical Engineer, Master's in Chemical Processes, Pharmaceutical Laboratory Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: [arlobia@lfo.biocubafarma.cu](mailto:arlobia@lfo.biocubafarma.cu)





### Abstract

This work involved a preliminary evaluation of the formulation process within the Parenteral Solutions production line at "Laboratorio Farmacéutico Oriente" through performance qualification.

The study began with process characterization. Samples were collected over seven months, and physical, chemical, and microbiological parameters of the parenteral solutions were determined. This allowed for the verification of the system's functionality, supporting its validation.

In the evaluation of Sterile Water for Injection solutions, all parameters met established quality standards during the preparation and final stages of the process: pH (5-7 units), conductivity (below 2.1  $\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ), and absence of oxidizable substances. Similarly, Sodium Chloride 0.9% solutions met requirements, with concentrations between 97.0% and 103.0%, and pH between 4.5 and 7.0. Both solutions were colorless, odorless, and transparent (saline taste in chloride), free of particulate matter, sterile (absence of particles), and had bacterial endotoxins of 0.005 EU/mL. These results confirm that the process is under control, demonstrating the correct functioning of the formulation system.

**Keywords:** parenteral solutions, sodium chloride, Formulation, Eastern Pharmaceutical Laboratory.

### Introducción

La empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente, perteneciente a la Organización Superior de Dirección Empresarial (OSDE) BIOCUBAFARMA, tiene la responsabilidad social de producir a nivel nacional el 100% de las vendas enyesadas, el 100% de las sales de rehidratación oral, el 15% de la forma farmacéutica tabletas, y en menor medida, productos naturales en forma sólida. Además, produce el 50% de las soluciones concentradas para hemodiálisis y el 80% de las soluciones parenterales que se distribuyen en Cuba.

Las soluciones parenterales son preparaciones estériles que contienen uno o más principios activos (como dextrosa, metronidazol, sodio o potasio), utilizando como base agua destilada con las características que para uso farmacéutico se denomina agua para inyección (Web of Pharma, 2022).

El uso generalizado de soluciones parenterales como un medio directo para modificar el volumen y la composición del líquido extracelular, y a través de este, el líquido intracelular, así como vehículo para la administración de diversos medicamentos, constituye una solución útil en la terapia de rehidratación y reposición de electrolitos. Existe una variedad de soluciones de diferentes tipos destinadas a diversos usos, que se utilizan de forma rutinaria, fundamentalmente por vía endovenosa, como un abordaje directo y rápido al medio interno. Precisamente, esta posibilidad de influir de manera rápida y directa representa una ventaja que marcó un hito en la terapéutica (Álvarez Fornaris et al., 2011). Estas soluciones se suministran al cuerpo humano por inyección o infusión, con el propósito de corregir el equilibrio hidroelectrolítico (Romero et al., 2017). Para que estas soluciones puedan ser administradas al paciente de forma correcta, eficiente y segura, es necesario que tengan un nivel altamente riguroso de esterilidad, es decir, que se evite la presencia de microorganismos, agentes contaminantes y pirógenos. Es importante puntualizar que este proceso es solo una parte del control de calidad, que también incluye la limpieza, neutralidad, isotonicidad y apirogenicidad (Vila Jato, 2001). De ahí la necesidad de controlar el cumplimiento de las normas de los parámetros de calidad, como la conductividad, el pH, la concentración del principio activo y otros.

El valor de estas variables está sujeto, en gran medida, al buen funcionamiento del equipamiento que conforma el sistema de formulación, el cual es responsable del proceso productivo de las soluciones parenterales.

En un proceso de evaluación técnica realizado en el año 2018 en el Laboratorio Farmacéutico Oriente, se detectó que este sistema se encontraba deteriorado y, por lo tanto, no cumplía con los parámetros de calidad. Teniendo en cuenta esto, la fábrica se vio en la necesidad de sustituir el sistema existente, adquiriendo un nuevo sistema de formulación en marzo de 2022. Para comenzar a utilizar este sistema, previamente debe ser validado, como lo exige la industria farmacéutica, para asegurar la calidad de los sistemas, servicios,





procesos, equipos y pruebas analíticas, las cuales se encuentran implementadas y debidamente aplicadas en la industria farmacéutica (Pérez Castillo, 2015; CECMED, 2017).

Para desarrollar este proceso, debe evidenciarse con documentación que demuestre que el proceso cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas y conduce a los resultados esperados (Romero Vargas & Martínez Niño, 2017). La validación consta esencialmente de cuatro etapas: calificación del diseño (CD), calificación de la instalación (CI), calificación de la operación (CO) y calificación del desempeño (CP) (Rodríguez, 2020), siendo la última etapa la que se desarrolla en este trabajo.

A partir de lo anteriormente expuesto, el objetivo general de este trabajo fue determinar las características físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas en las soluciones parenterales agua estéril para inyección y cloruro de sodio 0,9%, para compararlas con las normas establecidas por la farmacopea y de esta forma corroborar que el nuevo sistema de formulación permite la obtención de las soluciones con la calidad requerida.

### Marco Teórico

Una solución parenteral es una preparación líquida estéril que puede contener electrolitos, nutrientes, fármacos y/o azúcares. La esterilización es el proceso de eliminación o destrucción de toda forma de vida microbiana presente en un objeto o sustancia, impidiendo su posterior contaminación. Este proceso comprende todos los procedimientos físicos, mecánicos y químicos utilizados para destruir gérmenes patógenos. Para lograr la esterilización, existen diversos métodos, que pueden clasificarse como químicos o físicos (Montes-González et al., 2017).

### Materiales y Métodos

Se realizó la determinación de las características físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas bacterianas en las soluciones parenterales agua estéril para inyección y cloruro de sodio 0.9%. Estos productos se obtienen a partir del sistema de formulación que se evalúa. Una vez obtenido el conjunto de datos de estas variables, se procedió a comparar los resultados con los valores establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (Web of Pharma, 2022), tal como se muestra en las Tablas 1 y 2. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa Statgraphics versión 4.0.

**Tabla 1.**

*Requerimientos de Calidad establecidos en la Farmacopea para la solución parenteral Agua estéril para Inyección*

Etapas	Índice de calidad	Límites
Formulación	Aspecto organoléptico	Solución incolora, inodora, transparente, insípida y libre de partículas materiales.
	pH	5,0 – 7,0
	Sustancias Oxidables	No debe contener.
	Conductividad	Hasta 2,1 $\mu$ S/cm
Producto terminado	Esterilidad	Ausencia de microorganismos viables en las muestras.
	Endotoxinas bacterianas	Menor que 0,5 UE/mL

Fuente: Elaborada por los autores con los datos de la Web of Pharma, 2022



**Tabla 2.**

*Requerimientos de Calidad establecidos en la Farmacopea para la solución parenteral Cloruro de sodio 0,9%*

<b>Etapas</b>	<b>Índice de calidad</b>	<b>Límites</b>
Formulación	Aspecto organoléptico	Solución incolora, inodora, transparente de sabor salado y libre de partículas materiales.
	pH	4,5– 7,0
	Contenido de Cloruro de Sodio.	(0,873-0,927) g/100 mL equivalente a (97,0 - 103,0) %
Producto terminado	Esterilidad	Ausencia de microorganismos viables en las muestras enyesadas
	Endotoxinas bacterianas	No mayor 0,5 UE/mL

Fuente: Elaborada por los autores con los datos de la Web of Pharma, 2022

### Metodología

La conductividad se determinó con un equipo EC-METER GLP31+, utilizando una solución patrón de 147  $\mu\text{S}/\text{cm}$  y agua destilada.

El pH se determinó mediante un pHmetro GLP-21+, empleando los reactivos cloruro de potasio saturado, solución buffer pH 4 y pH 7, y agua destilada.

La determinación de sustancias oxidables en el agua se realizó con un mechero de gas, utilizando los reactivos ácido sulfúrico al 10% y permanganato de potasio 0.02 M.

La concentración de cloruro de sodio se determinó con una bureta de 25 mL y una solución factorada de nitrato de plata 0.1 N, con solución indicadora de cromato de potasio al 5%.

Entre los análisis realizados a las soluciones parenterales Agua Estéril para Inyección y Cloruro de Sodio 0.9% como productos terminados, se encuentran: el ensayo de endotoxinas bacterianas (LAL) y el ensayo de esterilidad. Para el ensayo de endotoxinas bacterianas, se emplearon micropipetas de precisión ajustable de (100 – 1000)  $\mu\text{L}$ , pipeta de repetición y los reactivos: agua reactiva LAL (LRW), reactivo Pyrochrome, buffer de reconstitución del Pyrochrome, buffer Glucashield, control estándar de endotoxina (CSE) de 10 ng/vial E. coli O113:H10 y alcohol al 70%. El ensayo de esterilidad se realizó en una cabina de seguridad citostática y microbiológica modelo BIO – IIA, con una incubadora refrigerada FRIOCELL, utilizando los reactivos alcohol etílico al 70% y los medios de cultivo tioglicolato medio y triptonsoya caldo.

Además, se utilizaron diversos materiales de laboratorio, tales como: vasos de precipitado de 100 mL, pipetas aforadas de 0.5 mL, papel de filtro, fósforo y temporizador, puntas estériles y apirógenas en cajas cerradas de 96 unidades de 100  $\mu\text{L}$  y 1000  $\mu\text{L}$ , puntas para pipeta de repetición de 2.5 mL, guantes quirúrgicos, paño antipelusa, presilla para sujetar mangueras, papel aluminio, pipetas serológicas de 1 mL estériles, agujas inyectoras, cintas para control de la esterilización por vapor y pinzas para membrana.

La conductividad y el pH se determinaron siguiendo las instrucciones del laboratorio y la Farmacopea (INS 20.062 S., 2021; INS 20.001 S, 2022; Web of Pharma, 2022), mediante el método potenciométrico. Las sustancias oxidables del agua se determinaron según la instructiva establecida (INS 20.009 S, 2021).

El aspecto organoléptico se determinó mediante la toma de muestra de la solución y su posterior observación. La concentración de cloruro se realizó por el método volumétrico (Web of Pharma, 2022), observando el cambio de color de la solución de amarillo a rojo salmón.

El ensayo LAL se realizó mediante el método cromogénico cinético, según las instructivas establecidas (INS 02.377, 2021, INS 02.002, 2022).





El ensayo de esterilidad se realizó mediante el método de filtración por membrana. La ausencia de crecimiento microbiano en los medios de cultivo indica que el producto pasa el ensayo y el lote se acepta (INS 01.343, 2022).

### Resultados y Discusión

Se procesaron 52 lotes de Agua Estéril para Inyección y 1446 lotes de Cloruro de Sodio 0.9%, ambos en formato de 500 mL, correspondientes a los meses de marzo a octubre de 2022. En cumplimiento con la Farmacopea, los resultados se presentan en dos etapas: etapa de preparación de las soluciones parenterales y etapa de producto terminado.

### Resultados de las determinaciones de las propiedades de la solución parenteral Agua Estéril para Inyección

Dentro de los procesos productivos de la Industria Farmacéutica, el agua es uno de los elementos más empleados como componente principal de las distintas formulaciones, siendo considerada la principal materia prima dentro del sector farmacéutico (Standard Methods Committee of the American Public Health Association, American Water Works Association, and Water Environment Federation, 2017). La evaluación física, físico-química y química permite conocer la calidad del agua para inyección que se emplea en la elaboración de fármacos y así determinar si se encuentra dentro de los rangos permitidos por las normativas (Gómez, Villanueva y Henríquez, 2018).

En la Tabla 3 se muestran los resultados estadísticos de la determinación del pH y la conductividad, obtenidos a partir de la aplicación del programa Statgraphics versión 4.0. En ella se destacan los valores mínimos y máximos, donde se observa el cumplimiento de los índices establecidos en la Tabla 1.

#### ➤ Resultados de la etapa de preparación de las soluciones parenterales

Los análisis determinados a esta solución parenteral en la etapa de formulación incluyen pH, conductividad, sustancias oxidables y aspectos organolépticos.

**Tabla 3.**

*Resultado estadístico Agua estéril para inyección*

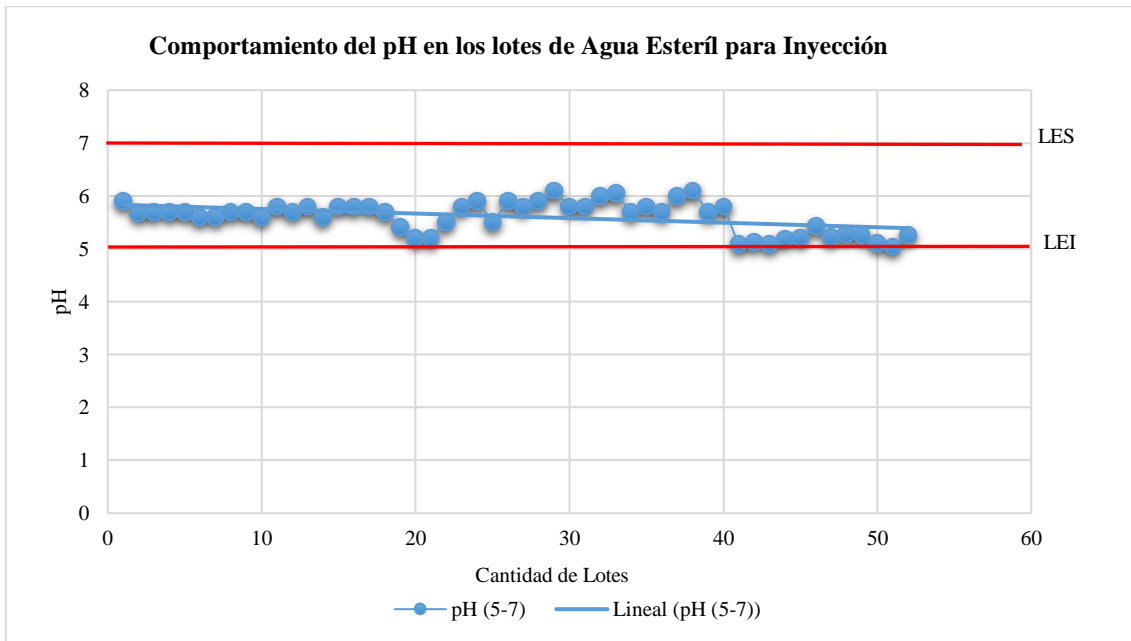
Parámetros	pH	Conductividad ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
Tamaño de muestra	52	52
Promedio	5,61	1,48
Desviación estándar	0,30	0,21
Varianza de la muestra	0,09	0,04
Mínimo	5,04	1,30
Máximo	6,10	2,07

Fuente: Elaborada por los autores

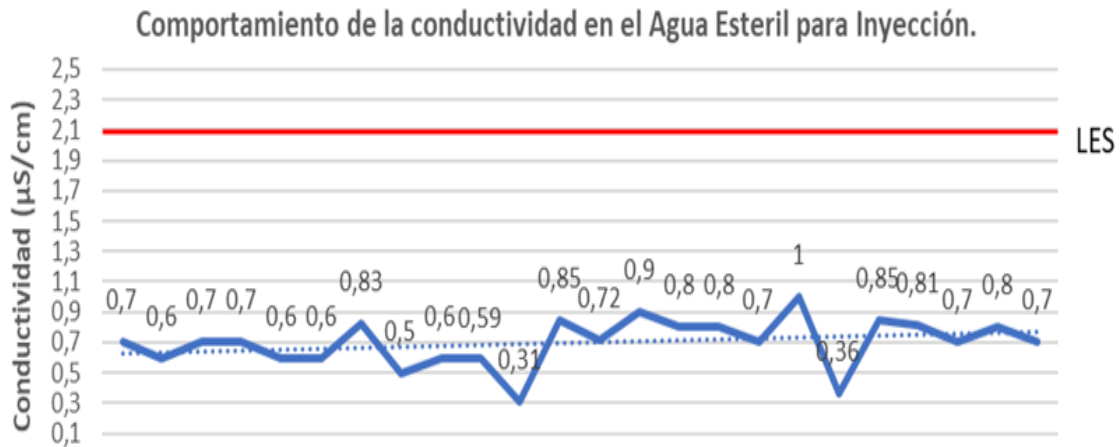
En la figura 1 se observa que el 100 % de los valores de pH se encuentran dentro de los límites establecidos (5,0 - 7,0), lo que demuestra el comportamiento estable y su cumplimiento con las normas de calidad. Es válido destacar que el 76 % de las muestras se encontraban alrededor de la media.

En la figura 2 se muestran los valores de conductividad, evidenciándose el comportamiento estable y favorable de la misma ya que el 100 % de los valores se encuentran por debajo del límite establecido (Límite  $\leq 2,1\mu\text{S}/\text{cm}^2$ ). Se destaca que el 92 % de los valores se encuentran alrededor de la media.





**Figura 1.** Comportamiento del pH en los lotes de Agua estéril para inyección.  
Fuente: Elaborada por los autores



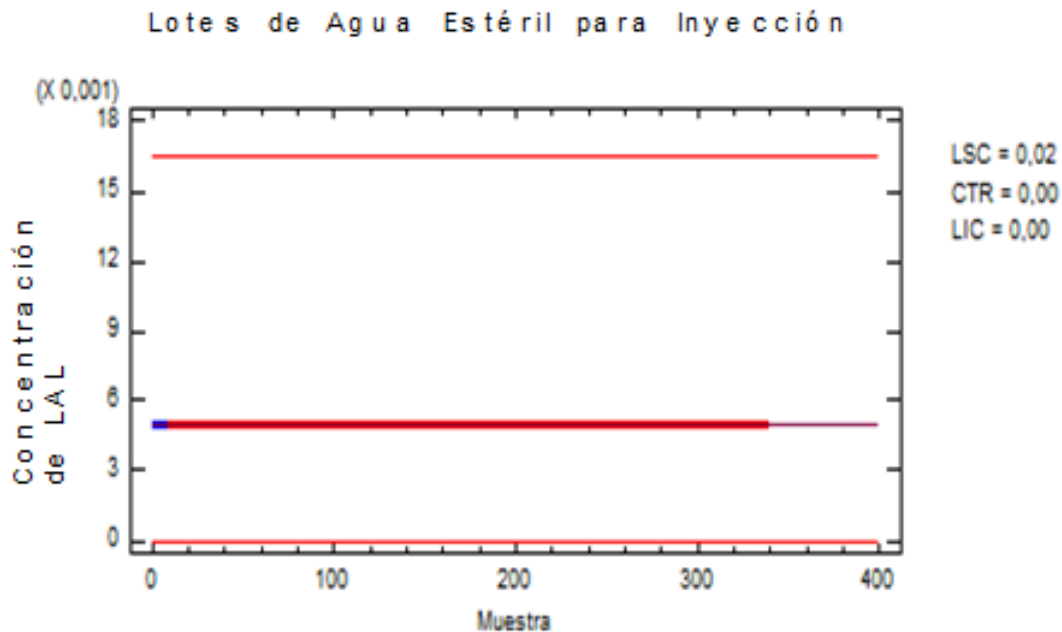
**Figura 2.** Comportamiento de la conductividad en los lotes de Agua estéril para inyección.  
Fuente: Elaborada por los autores

En cuanto al ensayo de determinación de las sustancias oxidables, la disminución del color morado es un indicador de la presencia de la carga orgánica en la muestra de agua, se observó que el color rosado desaparece completamente, lo que significa que no hay presencia de estas moléculas.

En cuanto a la evaluación del aspecto organoléptico, se observó una solución incolora, inodora, transparente, insípida y libre de partículas extrañas.

➤ **Resultados de la etapa del producto terminado.**

Entre los análisis que se le determinaron a la solución parenteral Agua estéril para inyección en la etapa final (producto terminado) están los ensayos de endotoxina bacteriana (LAL) como se observa en la figura 3, y el ensayo de Esterilidad.



**Figura 3.** Comportamiento de la Endotoxina Bacteriana (LAL) del Agua Estéril para Inyección  
Fuente: Elaborada por los autores

Este ensayo como se puede apreciar en la figura 3 tuvo un comportamiento lineal y constante, sin ninguna variación durante los 7 meses analizados. Manteniéndose dentro de los límites establecidos y en conformidad con las normas de calidad, las cuales se certifican en la Farmacopea donde se establece el límite de 0.005 UE/mL.

Este resultado es de vital importancia porque demuestra que no existen endotoxinas bacterianas en los lotes analizados. Estas son sustancias que pueden resistir los métodos convencionales de esterilización presentándose en grandes cantidades después de la muerte y lisis de celular, su administración en productos parenterales contaminados provoca fiebre, shock y muerte en algunos casos, siendo los más importantes las endotoxinas de las bacterias Gram negativas (Solís Ascencios, 2004).

No hubo interferencias durante el desarrollo del proceso, aunque existen limitaciones en la técnica. La influencia de un producto en la prueba de Limulus Amebocyte Lysate (LAL) para la detección de endotoxinas puede variar significativamente según su concentración. Cuando se planifica analizar diversas concentraciones de un mismo producto, se vuelve esencial establecer características de rendimiento específicas para cada nivel de concentración (Pharma & Biotech, 2015)

En el ensayo de esterilidad en los lotes analizados se obtuvo resultados conformes, según lo establecido en la farmacopea (Web of Pharma, 2022).

### **Resultados de las determinaciones de las propiedades químicas a la solución parenteral Cloruro de sodio 0,9 %.**

El cloruro sódico es la sal principal entre los constituyentes de los líquidos del compartimiento extracelular del organismo. Desempeña una función importante desde varios puntos de vista: en el equilibrio hídrico, contribuye de forma importante para asegurar la isotonía, es una sal evidentemente ionizable por su anión  $\text{Cl}^-$ , mantiene normalmente la cloremia por su catión  $\text{Na}^+$  y aporta uno de los elementos capitales de la reserva alcalina, por lo que es decisivo en el mantenimiento del equilibrio ácido-base en los líquidos extracelulares, ya que el sodio es el álcali más importante, como elemento de la reserva alcalina, en la que participa tanto en el sistema de los cloruros como en el grupo de los fosfatos (MINSAP, 2014).



En la tabla 4 se muestran los resultados de la determinación del pH y la concentración de la solución parenteral Cloruro de Sodio 0,9%, obtenidos a partir de la aplicación del programa Statgraphics versión 4.0. En ella se destacan los valores mínimos y máximos donde se observan el cumplimiento de los índices establecidos en la tabla 2.

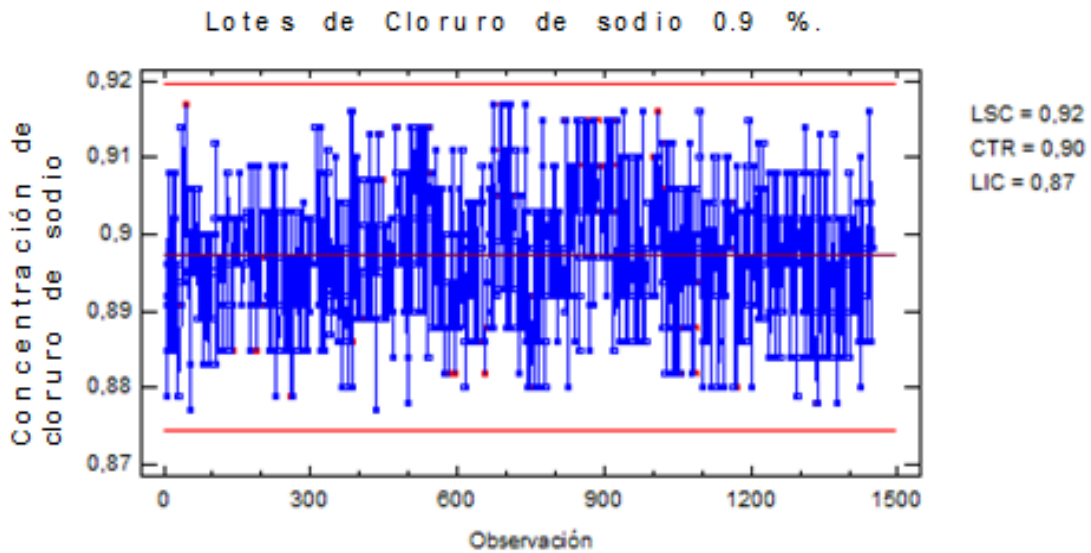
➤ **Resultados de la etapa de preparación de las soluciones parenterales.**

Los análisis que se le determinaron a esta solución parenteral en la etapa de formulación se encuentran la concentración, pH y aspectos organolépticos.

**Tabla 4.**  
*Resumen Estadístico para Cloruro de Sodio 0.9 %*

Parámetros	pH	Concentración
Tamaño de muestra	1446	1446
Promedio	5,678	0,897
Desviación Estándar	0,35	0,01
Varianza de la muestra	0,12	0,01
Mínimo	5,00	0,86
Máximo	6,48	0,93

Fuente: Elaborada por los autores

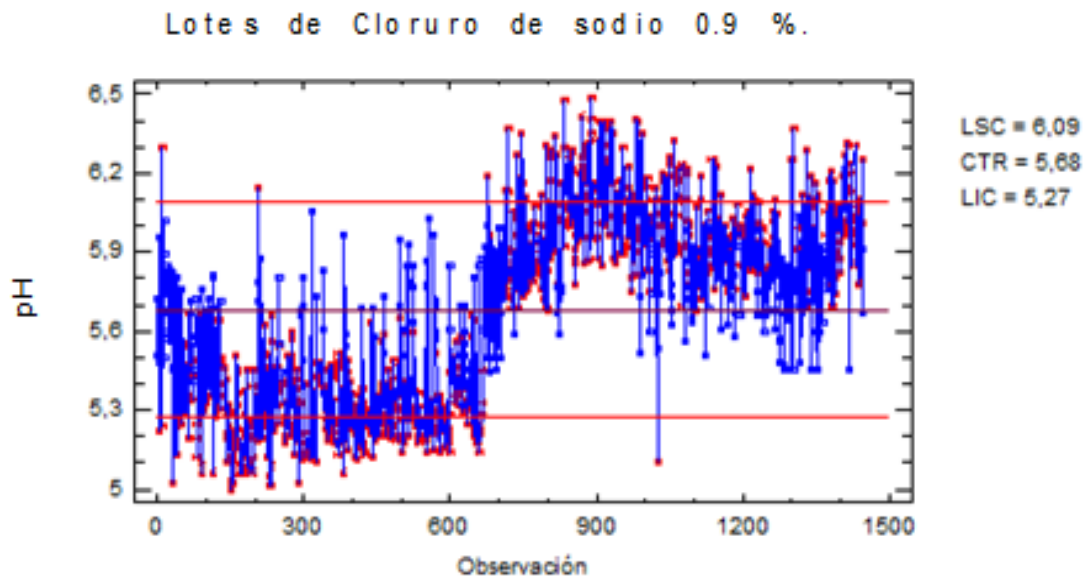


**Figura 4.** Comportamiento de la concentración en los lotes de Cloruro de sodio 0.9 %

Fuente: Elaborada por los autores

En la figura 4 se observa que el 100 % de los valores de la concentración se encuentran dentro de los límites establecidos (0,873 – 0,927) g/100 mL, lo que demuestra el comportamiento estable y su cumplimiento con las normas de calidad.





**Figura 5.** Comportamiento del pH en los lotes de Cloruro de sodio 0.9%  
Fuente: Elaborada por los autores

En la figura 5 se muestra que el 100 % de los valores del pH se encuentran dentro de los límites establecidos (4,5 hasta 7 unidades), demostrando que el proceso cumple con las especificaciones de calidad.

En cuanto a los aspectos organolépticos, es una solución incolora, inodora, transparente de sabor salado y libre de partículas extrañas. Estudios previos han reportado resultados similares en la producción de solución salina normal, demostrando la reproducibilidad del proceso y la precisión de la técnica de análisis empleada.

### Conclusiones

1. Los análisis físico, químico y microbiológico realizados a la solución parenteral Agua Estéril para Inyección arrojaron los siguientes resultados: pH en el rango de 5 - 7 unidades, la conductividad por debajo de (Límite  $\leq 2,1 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ ), los aspectos organolépticos se caracterizaron por ser una solución incolora, inodora, transparente y libre de partículas materiales, no contenían sustancias oxidables, la esterilidad con ausencia de partículas y las endotoxinas bacterianas en el rango establecido de 0.5 UE/ml.
2. Los análisis físico, químico y microbiológico realizados a la solución parenteral Cloruro de sodio 0.9 % arrojaron los siguientes resultados: la concentración estuvo en los límites establecidos (97,0 – 103,0) %, el pH de (5,27- 6,09) cumpliendo con el rango establecido que está (4,5 – 7,0), los aspectos organolépticos se caracterizaron por ser una solución incolora, inodora, transparente de sabor salado y libre de partículas materiales y la esterilidad presentaron ausencia de partículas.
3. Los resultados alcanzados en los análisis de las dos soluciones parenterales demostraron que el proceso cumple con las especificaciones de calidad establecidas, lo que permite validar la calificación del desempeño del Área de Formulación.

### Nomenclatura

SCADA- (Supervisory Control and Data Acquisition, es decir, Supervisión, Control y Adquisición de Datos).

SSN- Solución salina normal.

USP- Farmacopea de Estados Unidos.

SGVBP- Solución de gran volumen de bolsas plásticas.



## ORANGE JOURNAL

RPM- Revoluciones por minutos.  
PLC- Panel de control.  
LAL- Lisado de los Amebocitos del Limulus  
OLSA- Marca del equipo.  
UFC- Unidad deformadora de colonia.  
TOC- Carbono orgánico total.  
API- Agua para inyección. (WFI)  
AP- Agua purificada. (WF)  
ONG- Organización gubernamental.  
UE- Unidades de endotoxinas.  
USP. "Farmacopea de los Estados Unidos de América"

**Referencias bibliográficas**

- Alvarez Fornaris, M.A., Pérez Assef, A. I., & Cordero López, G. (2011). Conocimientos sobre el uso de soluciones parenterales en profesionales de la salud del municipio Boyeros. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 10(1), 135-144. Recuperado de <https://acortar.link/yO8H51>
- CECMED. (2017). *Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos*. Segunda Edición, Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba.
- Gomez, Y., Villanueva, S., & Henriquez, M. (2019). Tecnologías para la obtención del cloruro de sodio (NACL) grado farmacéutico. *Agroindustria, Sociedad Y Ambiente*, 1(12), 18. <https://revistas.uclave.org/index.php/asa/article/view/2190>
- INS 02.377. (2021). *Operación del software Pyros EQS Endotoxin Quantitation versión 1.2 para la determinación de endotoxinas bacterianas por el método cromogénico cinético y turbidimétrico cinético* (Rev. 03) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 02.002. (2022). *Determinación de endotoxinas bacterianas por el método LAL cromogénico cinético* (Rev. 06) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 01.343. (2022). *Promoción del crecimiento y esterilidad a los medios de cultivo* (Rev. 06) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 20.062 S. (2021). *Determinación de la conductividad del agua p/ inyección* (Rev. 06) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 20.001 S. (2022). *Determinación del pH del agua p/ inyección* (Rev. 07) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- INS 20.009 S. (2021). *Determinación de sustancias oxidables del agua p/ inyección* (Rev. 04) [Documento interno]. Laboratorio Farmacéutico Oriente.
- MINSAP (2014). *Formulario Nacional de Medicamentos, Cuba*. La Habana: ECIMED. (4a Ed). <https://acortar.link/0hMmnE>
- Montes-González, Y., Mayo-Abad, O., & Hidalgo-Guerrero, L. (2017). Sterilization of solutions for parenterals products. Problem analysis. *Chemical Technology*, 37(3), 401-414. <https://doi.org/10.1590/2224-6185.2017.3.%x>
- Pharma & Biotech. (2015). *Lisado de amebocitos de Limulus (LAL) Kinetic-QCL™*. [https://bioscience.lonza.com/lonza\\_bs/US/en/document/29927](https://bioscience.lonza.com/lonza_bs/US/en/document/29927)
- Pérez Castillo, E.L. (2015). *Propuesta de implementación de un Laboratorio de Microbiología para la Industria Farmacéutica "NATUALFA"*. (Tesis para optar por título profesional de Química Farmacéutica). Universidad Central del Ecuador. Quito. <https://www.dspace.uce.edu.ec/entities/publication/68f945ce-d0a7-41e5-868e-a75192aa46bc>
- Rodriguez, R. (2020). *Validación de procesos*. Slideserve. Recuperado de: [https://www.slideserve.com/toan/validaci-n-de-procesos#google\\_vignette](https://www.slideserve.com/toan/validaci-n-de-procesos#google_vignette)
- Romero Vargas, A.M., & Martínez Niño, S. (2017). *Validación del sistema de purificación de agua de la empresa tecmolfarmacéuticas.a.s.* (Proyecto integral de grado para optar el título de: Ingeniero químico). Fundación Universidad de Ingeniería, Facultad de Ingeniería, Programa de ingeniería química. Bogotá, D.C. <https://repository.uamerica.edu.co/server/api/core/bitstreams/11548b8f-ad15-462a-abcc-b46d0f5f56bb/content>





## ORANGE JOURNAL

- Solís Asencios, J.S. (2004). *Validación de la prueba de endotoxinas bacterianas LAL por el método Gel Clot en clindamicina 600 mg en inyectable* (Tesis de grado). Universidad Nacional de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/dff18592-5b95-40be-9a7d-d765ae32ffd7>
- Standard Methods Committee of the American Public Health Association, American Water Works Association, and Water Environment Federation. (2017). *9060 samples in: Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. Lipps WC, Baxter TE, Braun-Howland E, editors. Washington DC: APHA Press. DOI: <https://www.standardmethods.org/doi/10.2105/SMWW.2882.184>
- Vila Jato, J.L. (2001). *Tecnología Farmacéutica. aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Vol 1. España: Editorial Síntesis. <https://acortar.link/cUOfjN>
- Web of Pharma (2022). USP. “*Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 44. 2022. NF 39*.” <https://www.webofpharma.com/2022/01/usp-2021-united-state-pharmacopeia-44.html>

