

## Desarrollo tecnológico del inyectable heparina sódica 5.000 UI/mL en solución

### Technological development of sodium heparin injection in solution of 5.000 IU/mL

Nancy Burguet-Lago<sup>1</sup>, Yenilen Troche-Concepción<sup>1</sup>, Alen Nils Baeza-Fonte<sup>2</sup>, Griset Toledo-Carrabeo<sup>1</sup>, Yamilka Herrera-Ledezma<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Empresa Laboratorios AICA, Unidad de Desarrollo e Innovación, Departamento de I+D, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de La Habana, Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales, Laboratorio Universitario para la Caracterización de la Estructura de la Sustancia, La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Empresa Laboratorios AICA, Unidad Empresarial de Base Laboratorios Liorad, Departamento de Aseguramiento y Control de la Calidad, La Habana, Cuba.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v6i12.12208>

#### Artículo original Original Article

#### Correspondencia Correspondence

Yenilen Troche Concepción  
Email: yenilent@aica.cu

#### Financiación Fundings

Sin financiación

#### Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

#### Agradecimientos Acknowledgements

A los laboratorios de Control de la Calidad y al Departamento de Tecnología, de la Unidad Empresarial de Base Laboratorios Liorad, de la Empresa Laboratorios AICA; por la colaboración prestada.

Received: 20.01.2020  
Accepted: 23.03.2020

#### RESUMEN

**Objetivo:** desarrollar una nueva formulación del inyectable en solución heparina sódica 5.000 UI/mL

**Métodos:** se ensayaron tres variantes de formulaciones y fueron preparados, de cada una, tres lotes a escala de laboratorio. Se realizó el escalado a tres lotes pilotos con la comprobación de la estabilidad durante 12 meses de vida de estante y 6 meses acelerados

**Resultados:** la formulación compuesta por heparina sódica (5.000 UI/mL), clorobutanol como preservo, dos tampones (fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico) y agua para inyección, como vehículo; en bulbos 6R, transparentes e incoloros, cumplió con los requisitos de calidad. La potencia biológica y el control del pH resultaron estables en los tres lotes preparados a escala de laboratorio

**Conclusiones:** los resultados obtenidos en estos últimos demostraron la factibilidad del desarrollo tecnológico de este medicamento, cumpliendo con las características de calidad de los inyectables.

**Palabras clave:** heparina sódica; inyectable; desarrollo.

#### ABSTRACT

**Objective:** Developing a new formulation of heparin sodium injection in solution of 5.000 IU/mL.

**Methods:** Three variants of formulations were tested and three batches were prepared at laboratory scale. Three pilot batches were also scaled up with stability checking for 12 months of shelf life and 6 months accelerated.

**Results:** The formulation composed of heparin sodium (5.000 IU/mL), chlorobutanol as preserve, two buffers (monobasic sodium phosphate/dibasic sodium phosphate) and water for injection, as a vehicle; 6R bulbs, transparent and colorless, met the quality requirements. Biological potency and pH control were stable in the three batches prepared at laboratory scale.

**Conclusions:** The results obtained in the latter demonstrated the feasibility of the technological development of this medicine, fulfilling the quality characteristics of the injectables.

**Keywords:** sodium heparin; injectable; development

## INTRODUCCIÓN

La heparina, del griego “*hepar*” (hígado) fue descubierta en 1916<sup>(1)</sup>. Este compuesto, es considerado un antitrombótico<sup>(2,3)</sup> que actúa por acción indirecta mediante la inhibición de varios factores de la cascada de coagulación<sup>(4,5)</sup>. Ejerce su mecanismo de acción anticoagulante, como catalizador, al potenciar la actividad inhibitoria de la antitrombina y otros inhibidores de proteasas de serina<sup>(6)</sup>. Es administrado en la fase aguda del tratamiento del tromboembolismo venoso<sup>(7)</sup>, en la prevención y el tratamiento de la trombosis<sup>(6)</sup> (venosa profunda y embolismo pulmonar), en intervenciones quirúrgicas<sup>(7)</sup>, en la hemodiálisis para prevenir la coagulación y otros procedimientos<sup>(3)</sup>.

El tratamiento del tromboembolismo venoso se realiza con la aplicación de heparina por vía subcutánea o mediante bolo intravenoso (con una dosis de carga) seguido de perfusión intravenosa continua. Para el embolismo pulmonar se administra por vía intravenosa<sup>(6)</sup>.

Proveniente del uso de este medicamento se han presentado algunas complicaciones como trombocitopenia<sup>(8)</sup>, hematomas y hemorragia en el lugar de la cirugía<sup>(9)</sup>.

La heparina es un grupo heterogéneo denominado mucopolisacáridos sulfatados<sup>(3,10)</sup> con pesos moleculares entre 6000 y 20000 Da<sup>(11)</sup>. Se obtiene a partir de tejidos de mamíferos como la mucosa intestinal de los cerdos, bovinos u ovejas; y de los pulmones del ganado<sup>(3,12)</sup>.

En diferentes países se comercializa el medicamento con las marcas Lipo-Hepin®, Liquaemin® y Panheparin®<sup>(13)</sup>. En Cuba, los Laboratorios Liorad, de la Empresa Laboratorios AICA, como titular del Registro Médico Sanitario, elabora y distribuye una solución para inyección, para uso exclusivo de hospital, con el nombre heparina sódica 5.000 UI/mL.

Durante los estudios de estabilidad realizados a varios lotes, con la formulación inscrita, a partir de los seis meses en vida de estante se observó una disminución de valores de pH hacia el límite inferior de la especificación (5,5), identificándose como una inestabilidad química. En este trabajo se estableció como objetivo desarrollar una nueva formulación del producto heparina sódica 5.000 UI/mL, que mantenga los valores de pH en el rango especificado del producto (5,5-8,0)<sup>(12)</sup> a la vez que cumpla con los parámetros de potencia del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) y el resto de requisitos para cualquier inyectable.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Evaluación retrospectiva del comportamiento del producto.*

En este trabajo, se efectuó un análisis documental de los registros correspondientes a los procesos tecnológicos de los lotes de heparina sódica (a partir de 2.015, 22 lotes). Además de la verificación de proveedores del IFA empleado en la manufactura de estos y los valores de pH final de las formulaciones.

### *Estudios de la formulación vigente*

Se ejecutó un estudio de máxima estabilidad de pH durante 45 días, con la formulación vigente; en el que se elaboraron seis preparaciones con ajuste del pH en intervalos de 0,5 unidades dentro del rango de valores establecido por especificación (5,5 – 6,0 – 6,5 – 7,0 – 7,5 – 8,0).

Debido a que la estructura química de la heparina sódica puede ser afectada con la temperatura, se estudió la formulación mediante dos variantes<sup>(14)</sup>. La variante A, entre 15 °C y 25 °C (20 °C) y la B a 30 °C, comprobando además, el efecto de la temperatura en los valores de pH<sup>(15)</sup>.

La influencia de cada componente de la fórmula sobre el pH (5,5-8,0) se evaluó en otro estudio. Fueron preparadas cuatro soluciones, y cada ingrediente empleado estuvo en correspondencia con la cantidad declarada en el producto terminado: A- heparina sódica disuelta en agua, B- solución A con adición de cloruro de sodio, C- solución A con adición de clorobutanol y D- solución A agregándole metabisulfito de sodio. En todas se comprobó el pH final de la preparación y el comportamiento de este atributo en los intervalos de tiempo: 0, 24, 48, 72 y 96 horas. Un análisis extendido a 7, 14, 21, 28, 45 y 90 días complementó el estudio. Las muestras se almacenaron a temperaturas de 30 ± 2 °C y humedad relativa de 70 ± 5 %.

### *Análisis del IFA Heparina sódica*

Los ensayos al IFA se verificaron según las especificaciones y límites de aceptación de la Farmacopea Británica (BP, por sus siglas en inglés) 2015. Los ensayos físico-químicos realizados fueron: características y solubilidad, identificación, apariencia de la solución, pérdida por desecación, metales pesados, impurezas proteicas y nucleotídicas, pH, contenido de sodio, cenizas sulfatadas y contenido de nitrógeno. Los ensayos microbiológicos estudiados fueron: esterilidad, endotoxinas bacterianas, carga microbiana y la valoración del IFA.

## Elaboración de la formulación de heparina sódica 5.000 UI/mL

### Etapa de preformulación

En el estudio de preformulación fueron consultadas varias presentaciones de diferentes fabricantes. Entre los componentes de uso común de estas formulaciones estuvieron los agentes conservantes como el alcohol bencílico<sup>(2,16,17)</sup> (concentración < 2 % v/v<sup>(18)</sup>) y los parabenos<sup>(19,20)</sup> (metilparabeno: 0,18 % w/v y propilparabeno: 0,02 % w/v<sup>(18)</sup>). Para

garantizar la isotonicidad se utilizó el cloruro de sodio<sup>(16)</sup> ( $\leq 0,9$  % w/v<sup>(18)</sup>) y como vehículo de uso general, el agua para inyección. De esta revisión fueron seleccionadas dos variantes a estudiar y una tercera (Tabla 1) en la que fueron empleados otros excipientes como el clorobutanol (preservo antimicrobiano en concentración < 0,5 % w/v<sup>(18)</sup>), el fosfato de sodio monobásico y el fosfato de sodio dibásico (2,23 % w/v<sup>(18)</sup>) como reguladores de pH y para obtener un producto terminado isoosmótico.

**Tabla 1:** Variantes de formulación.

Componentes	Variantes			Función	Rango de uso
	1 <sup>(16)</sup>	2 <sup>(19)</sup>	3		
Heparina sódica	x	x	x	IFA <sup>a</sup>	(5 000 UI/mL)
Cloruro de sodio	x	x		Isotonizante	$\leq 0,9$ % w/v
Alcohol bencílico	x			Preservo	< 2 % v/v
Metilparabeno		x		Preservo	0,18 % w/v
Propilparabeno		x		Preservo	0,02 % w/v
Clorobutanol			x	Preservo	< 0,5 % w/v
Fosfato de sodio dibásico			x	Tampón	2,23 % w/v
Fosfato de sodio monobásico			x	Tampón	2,23 % w/v
Agua para inyección	x	x	x	Vehículo	c.s.p. <sup>b</sup> .

<sup>a</sup>Ingrediente Farmacéutico Activo, <sup>b</sup>c.s.p. Cantidad suficiente para.

La concentración de agentes reguladores de pH a emplear en la variante tres fue calculada según se describe en el epígrafe "cálculos de pH y soluciones amortiguadoras"<sup>(21)</sup> de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés). Con la finalidad de garantizar un pH en el rango de especificación del producto terminado y un aporte a la isoosmotividad de la solución, esta última fue comprobada comparando con una solución de cloruro de sodio 0,9 %.

### Lotes a escala de Laboratorio

En la determinación de endotoxinas bacterianas fue aplicado el método de Lisado de Amebocitos del *Limulus* (LAL) en su variante cromogénica cinética. La curva estándar fue obtenida con el empleo de agua reactivo LAL como blanco a partir de soluciones de concentración 0,005; 0,05; 0,5; 5,0 y 50,0 UE/mL. La máxima dilución válida (MDV), fue estimada y determinada mediante el test de interferencias con varias diluciones del producto a las que se marcó con una concentración de endotoxinas de 4  $\lambda$  y una serie de diluciones no marcadas de lotes en estudio (sin diluir, 1:10, 1:100 y 1:1000). La dilución de trabajo seleccionada fue determinada y validada.

El método de filtración por membrana fue el aplicado en el ensayo de esterilidad. Para definir el volumen de lavado a emplear fue necesario comprobar la actividad bactericida y fungicida del producto para lo cual se emplearon las cepas certificadas *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231 y *Aspergillus niger* ATCC 16404. En la valoración biológica se determinó la actividad anticoagulante de la heparina *in vitro*, mediante la comparación de su capacidad en condiciones dadas para retrasar la coagulación de plasma citratado recalcificado de ovejas, con la misma capacidad de una preparación de referencia de la heparina calibrada en unidades internacionales. La estandarización se efectuó con la evaluación de la linealidad, exactitud, precisión y especificidad.

Otros atributos de calidad (características organolépticas, identificación, acidez o alcalinidad, partículas visibles, partículas en inyectables y evaluación de la eficacia antimicrobiana) fueron evaluados según lo descrito en la BP 2015.

En los tres lotes de laboratorio se evaluaron los requisitos de calidad en el tiempo inicial luego de su elaboración, según farmacopea. La estabilidad en vida estante se valoró

mediante el comportamiento de las características organolépticas, partículas visibles, pH y potencia biológica. La frecuencia planificada para el estudio fue: 0, 7, 14, 21, 28, 60, 90 y 120 días.

*Escalado a lotes piloto*

Para el escalado, se elaboraron tres lotes pilotos en la planta de producción que fueron sometidos a control de calidad recién elaborados y a estudios de estabilidad acelerados (6 meses) y vida de estante (24 meses). Los resultados positivos de estos estudios permitieron presentar el registro sanitario a la entidad regulatoria.

*Lotes industriales*

Una vez otorgado el Registro Sanitario de Medicamentos se realizaron las transferencias tecnológica y analítica a la planta de producción y laboratorios de control de la calidad, respetivamente. Se fabricaron tres lotes a escala industrial con los correspondientes controles de calidad y fue establecido un protocolo para realizar los estudios de estabilidad.

**RESULTADOS**

El cambio de proveedores del IFA (Hebei Changshan, China y Gland Pharma, India) no influyó en la preparación de la formulación con la que se elaboraron tres lotes.

Al evaluar los resultados del ensayo de acidez o alcalinidad se observó que, en el proceso de elaboración, el valor de pH final fue ajustado a 7,0.

El estudio de máxima estabilidad de pH se muestra en la Figura 1.

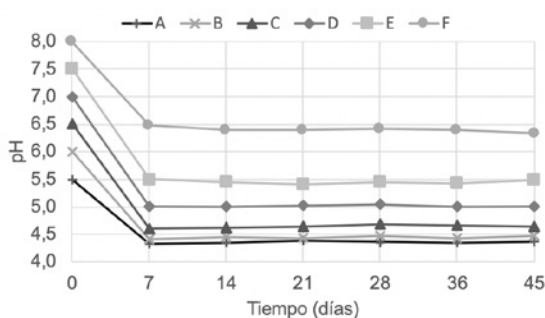


Figura 1: Estudio de máxima estabilidad de pH.

En la Figura 2 se puede observar que la temperatura en la formulación no afectó el pH de la formulación.

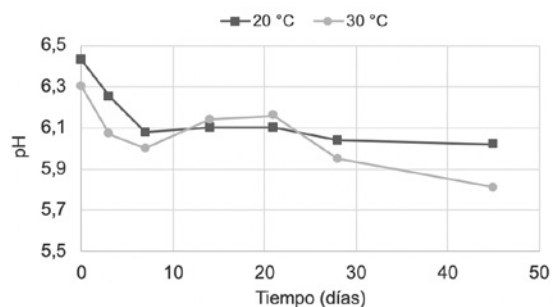


Figura 2: Influencia de la temperatura en el pH de la formulación.

Al evaluar la influencia de cada componente de la formulación sobre el pH se dedujo que el excipiente metabisulfito de sodio afectó este atributo de calidad.

En la Figura 3 se graficaron los valores de pH medidos en el tiempo, de las tres variantes de formulación ensayadas.

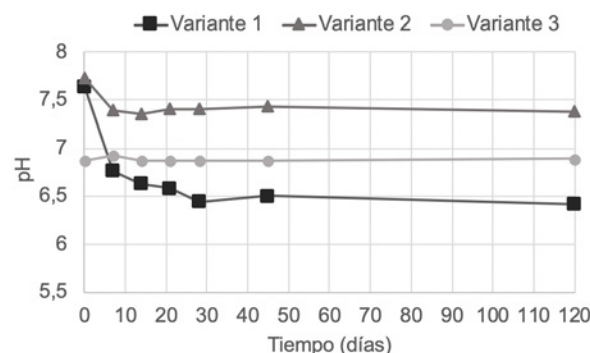


Figura 3: Variantes de formulación.

Los tres lotes, desarrollados en la etapa de laboratorio con la formulación seleccionada (variante tres), resultaron en soluciones incoloras, libres de turbidez, partículas visibles y sin sedimentación. Los otros resultados se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Control de calidad de los lotes a escala de laboratorio.

Ensayos / Lotes		1	2	3
Acidez o alcalinidad (5,5-8,0) (uso de tampones)		6,90	6,88	6,90
Volumen (mL) (No menor de 5,3 mL)		5,4	5,3	5,4
Potencia Biológica	Potencia en valores relativos, 90-111% (Potencia en valores absolutos, UI/mL)	100,6 % (5.032,1)	99,8 % (4.991,7)	101,1 % (5.052,7)
	Límite fiduciales valores relativos (P= 0,95, 80-125%) (Límite fiducial valores absolutos, UI/mL)	100,1 % -101,1 % (5.007,4-5.056,9)	99,3 % -100,4 % (4.964,3-5.019,3)	100,4 % -101,7 % (5.018,4-5.087,1)
Conteo de partículas	≥ 10 μm (≤ 6.000)	3	3	3
	≥ 25 μm (≤ 600)	1	1	1
Endotoxinas bacterianas (No mayor que 10 UE/mL)		0,3	0,4	0,3

En cuanto a la estandarización de las técnicas analíticas, se definió y validó para la determinación de endotoxinas bacterianas como dilución de trabajo 1/100. El ensayo de esterilidad permitió corroborar que el producto en evaluación no presentó efecto bacteriostático ni fungistático, El ensayo biológico de valoración, resultó lineal, exacto, preciso y específico para su aplicación<sup>(12)</sup>.

El estudio de estabilidad vida estante reveló que las características organolépticas de los tres lotes de la variante tres a escala de laboratorio, así como la ausencia de partículas visibles, los resultados de la potencia biológica y el pH se mantuvieron dentro de los límites establecidos en el tiempo estudiado (Tablas 3 y 4).

**Tabla 3:** Valores de pH a diferentes intervalos de tiempo (lotes a escala de laboratorio).

Lotes	Tiempo										
	Horas				Días				Meses		
	0	24	48	72	7	14	21	28	2	3	4
1	6,90	6,89	6,88	6,90	6,88	6,86	6,88	6,87	6,87	6,88	6,87
2	6,88	6,90	6,88	6,89	6,90	6,87	6,87	6,89	6,88	6,87	6,87
3	6,90	6,89	6,87	6,87	6,89	6,86	6,87	6,87	6,89	6,87	6,88

**Tabla 4:** Resultado de potencia biológica de los lotes a escala de laboratorio.

Parámetros	Lotes	Tiempo	
		Inicial	Final
Potencia en valores relativos, 90-111% (Potencia en valores absolutos, UI/mL) Límite fiduciales valores relativos (P= 0,95, 80-125%) (Límite fiducial valores absolutos, UI/mL)	1	100,6 (5.032,1) 100,1-101,1 (5.007,4-5.056,9)	98,1 (4.906,7) 97,0-99,2 (4.851,9-4.962,2)
	2	99,8 (4.991,7) 99,3-100,4 (4.964,3-5.019,3)	98,1 (4.906,0) 97,0-99,2 (4.851,9-4.962,2)
	3	101,0 (5.052,7) 100,4-101,7 (5.018,4-5.087,1)	100,0 (5.000,0) 99,3-100,7 (4.963,0-5.037,2)

Los resultados obtenidos de potencia biológica en el estudio de estabilidad acelerada (6 meses) y vida estante (24 meses) se muestran en las Figuras 4 y 5.

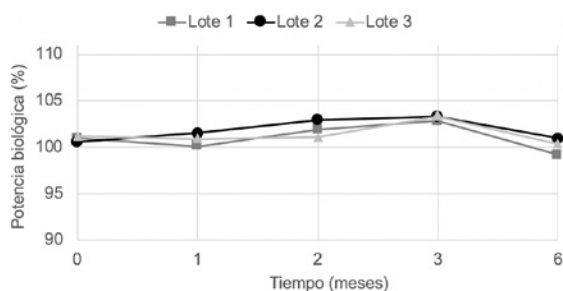


Figura 4: Resultados de potencia biológica (estudio acelerado).

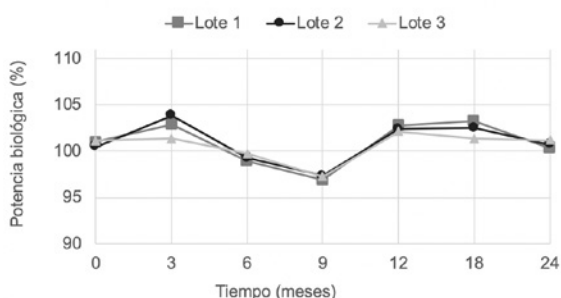


Figura 5: Resultados de potencia biológica (vida estante).

## DISCUSIÓN

La procedencia del IFA no afectó la estabilidad del pH, en todos los lotes evaluados, los resultados fueron similares,

En los 22 lotes de productos, fabricados de acuerdo a la formulación vigente, disminuyó el pH (pH= 5,6-6,8) con respecto al punto inicial, pero dentro de los límites especificados (5,5-8,0). Estos resultados sugirieron evaluar la formulación existente.

Para el estudio de pH que se aprecia en la Figura 1 los valores de este parámetro disminuyeron en el tiempo, independiente del valor de ajuste inicial.

Independiente de la temperatura (20 ó 30°C) empleada en las formulaciones estudiadas, se obtuvo un comportamiento similar en el tiempo para ambas temperaturas (Figura 2).

En la evaluación a la formula vigente, el metabisulfito de sodio, produjo una variación de 1,7 unidades de pH, durante el tiempo estudiado. Los otros componentes de la fórmula solo causaron una variación máxima de 0,7 unidades. Esto conllevó a reformular el producto y prescindir del metabisulfito de sodio, con ello se mantuvo la estabilidad del medicamento, especialmente su pH, sin presentarse inestabilidad química observable.

A los tres meses de estudio con las diferentes formulaciones, la variante uno tuvo desviación del pH en 1,2 unidades, la variante dos, en 0,4 unidades y la tres mostró cambios inferiores a 0,1 unidades de pH. Al evaluar la isotonicidad de esta última, a tres niveles de concentración de los agentes reguladores de pH, se aseguró la selección de una concentración que garantizó niveles de mOsmol en la formulación final equivalentes a una solución de cloruro de sodio 0,9%.

La variante tres fue escalada a nivel de laboratorio y los puntos críticos del proceso tecnológico fueron definidos (incorporación lenta de los búferes, adición de clorobutanol, y adición de heparina sódica, disolución mediante agitación constante de cada uno de los solutos durante 20 minutos). El proceso se llevó a cabo mediante procesamiento aséptico, con una filtración esterilizante al final.

Los resultados (Tabla 2) del control de calidad físico-químico y microbiológico de los lotes a escala de laboratorio, recién elaborados, cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas; y demostraron la factibilidad de la tecnología propuesta para elaborar una formulación parenteral estéril en solución acuosa de este producto.

La dilución de trabajo para determinación de endotoxinas bacterianas fue escogida al no mostrar interferencias con el método de ensayo. Con los resultados obtenidos en el ensayo de esterilidad no fue necesario definir un volumen de lavado.

El estudio de estabilidad acelerada mostró valores de pH dentro de los límites establecidos (4 meses) con baja variación en los tres lotes ( $\Delta pH < 0,1$ ).

Por los resultados obtenidos a escala de laboratorio con la formulación tres, resultó factible escalar a lotes pilotos esta variante. El estudio de estabilidad, permitió establecer el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento del producto en el envase propuesto para su comercialización. Los lotes recién elaborados, cumplieron con los criterios de calidad establecidos para el producto terminado.

Los valores de pH obtenidos durante el estudio de estabilidad, vida estante y acelerado con el empleo de fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico permitieron comprobar que en los tres lotes no se apreció disminución de los valores de pH, ni presencia de productos coloreados o precipitados, ni pérdida o disminución de la actividad anticoagulante. En este último parámetro, la variación fue inferior al 5 %, respecto al momento inicial.

Posterior a la inscripción de la variante tres, en la Autoridad reguladora de medicamentos nacional (Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos

Médicos), se llevó a nivel industrial la nueva formulación inyectable.

## CONCLUSIONES

Los lotes fabricados a nivel industrial, recién elaborados cumplieron los controles de calidad para su liberación y comercialización. La factibilidad del desarrollo tecnológico del inyectable heparina sódica 5.000 UI/mL en solución con la formulación seleccionada (variante tres) quedó demostrada con el cumplimiento de las especificaciones de calidad. El producto terminado cumple con los valores de pH establecidos por especificación. La estabilidad de este último parámetro quedó resuelta con la nueva formulación. Se logró un inyectable con estabilidad física, química y microbiológica al lograr un producto transparente, con la potencia correcta, estéril y apirogénico. Las condiciones de trabajo y preparación de los lotes garantizaron un estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación establecidas para la producción de inyectables.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes anti-trombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. *Hematología*. 2018; 22(1):95-102.
- Prospecto: información para el usuario HEPARINA SÓDICA SALA 5.000 UI/mL [Internet]. Barcelona (España) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [actualizado junio 2009; citado 10 septiembre 2019]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
- MedicinesComplete: Martindale: The Complete Drug Reference. Heparin [Internet]. The Pharmaceutical Press. Royal Pharmaceutical Society; [actualizado 10 noviembre 2015; citado 10 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.medicinescomplete.com/>.
- Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de Cirugía*. 2004; 18(1):83-90.
- García DA, Baglin TP, Weitz JJ, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012; 141 Suppl 2:24-43. DOI: 10.1378/chest.11-2291
- Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs. *Pharmacol Rev*. 2016; 68:76-141. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.115.011247>
- Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016; 21:1372-1392.
- Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4:1-46. DOI: 10.1002/14651858.CD007557.pub3.
- Kaciulyte J, Losco L, Maruccia M, et al. Postsurgical antithrombotic therapy in microsurgery: our protocol and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23:4448-4457.
- DailyMed: HEPARIN SODIUM- heparin sodium injection, solution [Internet]. National Library of Medicine (US); [actualizado 21 marzo 2017; citado 22 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/>.
- Remington JP, editor. *The Science and Practice of Pharmacy*. 22nd ed. London-Philadelphia: Pharmaceutical Press; 2013. 2724 p.
- British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2015. P.
- MedlinePlus®: Heparina inyectable [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine(US); [actualizado 15 septiembre 2017; citado 15 julio 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>.
- McEvoy GK, editor. *Handbook on Injectable Drugs*. 18th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015. 5690
- Vila JL, editor. *Tecnología Farmacéutica*. Madrid: Síntesis; 2001. 591 p.
- Niazi SK. Part II Manufacturing Formulations. En: *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*. Second ed. New York-London: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.
- Ficha Técnica: HEPARINA SÓDICA CHIESI 5.000 UI/mL [Internet]. Madrid (España) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [actualizado junio 2009; citado 10 septiembre 2019]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
- DailyMed: HEPARIN SODIUM- heparin sodium injection, solution [Internet]. National Library of Medicine (US); [actualizado 16 mayo 2014, citado 22 agosto 2019]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/>.
- Ficha Técnica: HEPARINA HOSPIRA 5 %, solución inyectable [Internet]. Madrid (España) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [actualizado junio 2007, citado 10 septiembre 2019]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40/2017 NF 35). Rockville(MD): The United States Pharmacopeial Convention; 2017. 8565 p.