

Estabilidad acelerada y a largo plazo de sulfacetamida sódica 10% solución oftálmica estéril de un laboratorio farmacéutico

Accelerated and long-term stability of sodium sulfacetamide 10% sterile ophthalmic solution of a pharmaceutical laboratory

Dahalia Mariella Portilla Lecca¹, Edgar Leví Plasencia Cotrina¹, Ericson Felix Castillo Saavedra²

Recibido: 15 de noviembre de 2015

Aceptado: 30 de noviembre de 2015

Resumen

Se determinó la estabilidad acelerada y a largo plazo de sulfacetamida sódica 10% (S-10) solución oftálmica estéril de un laboratorio farmacéutico, evaluada a través del control fisicoquímico y microbiológico. La estabilidad acelerada se realizó por 6 meses a una temperatura y humedad relativa de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y no más de 25% respectivamente, mientras que la estabilidad a largo plazo se realizó a una temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ y una humedad relativa de $65\% \pm 5\%$ hasta la fecha de vencimiento del producto.

Las características fisicoquímicas y microbiológicas del producto se realizaron según la técnica interna para análisis: sulfacetamida sódica 10 % solución oftálmica estéril (CC.CC.TAT.20), volumen promedio entre 15,0-15,7; pH entre 6,0 -7,5 y cuan-

tificación del producto entre 90,0-110,0 mg/mL de sulfacetamida sódica (principio activo) mediante el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC). El control microbiológico para el estudio de estabilidad acelerada reportó ausencia de anaerobios, aerobios, hongos y levaduras.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que sulfacetamida sódica 10 % solución oftálmica estéril es conforme respecto a los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos.

Palabras clave: Solución oftálmica estéril, estabilidad, control fisicoquímico, control microbiológico.

Abstract

Accelerated and long term stability of sodium sulfacetamide 10% (S-10) sterile ophthalmic solution of a pharmaceutical laboratory, evaluated through the physicochemical and microbiological control was determined. The accelerated stability was performed for 6 months at a temperature and relative humidity of $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and not more than 25% respectively, while long-term stability was conducted at a temperature of $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ and a relative humidity of $65\% \pm 5\%$ to the expiration date of the product.

The physicochemical and microbiological properties were performed according to the internal technique for analysis: Sodium sulfacetamide 10% sterile ophthalmic solution (CC.CC.TAT.20), average volume between 15.0 to 15.7; pH between 6.0 and -7.5 product quantification between 90.0 to 110.0 mg / mL Sodium sulfacetamide (active ingredient) by the method of high performance liquid chromatography (HPLC). Microbiological monitoring for accelerated stability study reported absence of anaerobes, aerobes, fungi and yeasts. The results obtained in this

¹ Químico Farmacéutico. Laboratorio farmacéutico nacional.

² Doctor en Ciencias Biomédicas. Químico Farmacéutico. Docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo. ericson_fcs@hotmail.com

study show that 10% sulfacetamide sodium ophthalmic solution is sterile as compared to chemical and microbiological parameters.

Keywords: Sterile Ophthalmic Solution, stability, physico-chemical monitoring, microbiological control.

INTRODUCCIÓN

En el desarrollo, fabricación y control de los medicamentos, la industria farmacéutica desarrolla actividades encaminadas a asegurar que los consumidores y pacientes reciban un producto que cumpla las especificaciones y estándares establecidos de inocuidad y eficacia^{1,2}. En este sentido, tres entidades se encargan de hacer cumplir estos criterios: la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA) y la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)^{1,3,4}.

La FDA y la ICH, en coordinación con la Organización Mundial de la Salud (OMS), respaldan los estudios de estabilidad como un factor determinante en la obtención de productos farmacéuticos de calidad. Así mismo en nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) refiere que los estudios de estabilidad garantizan que los medicamentos que se dispensan en el mercado reúnan las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su periodo de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas⁴⁻⁷.

La estabilidad es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas. La United State Pharmacopeia (USP) versión 36 la define como el grado hasta el cual un producto conserva dentro de los límites especificados y durante todo el periodo de almacenamiento y uso (vida útil), las mismas propiedades y características que poseía al momento de su fabricación⁵⁻⁹.

Los estudios de estabilidad tienen como propósito proveer evidencia documentada respecto a las características fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, y su variación en el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, humedad y luz; y, por tanto, definir las condiciones de almacenamiento adecuadas para establecer el periodo de caducidad (vida útil) del medicamento^{6,8,9}.

Entre los parámetros que pueden influir en el proceso degradativo del producto farmacéutico se encuentran los factores extrínsecos, a los cuales el producto está expuesto como tiempo, temperatura, luz, oxígeno, humedad, material de acondicionamiento, microorganismos y vibración; y de factores intrínsecos relacionados con la propia naturaleza

de las formulaciones, y sobre todo a la interacción de sus ingredientes entre sí y/o con el material de acondicionamiento, pueden existir incompatibilidades de naturaleza física o química que pueden ser o no ser visualizadas por el consumidor, así como también la composición del vehículo, pH, aditivos químicos, tamaño de partícula, fuerza iónica de la solución, envase primario y la unión molecular^{6,8,10}.

Para desarrollar los estudios de estabilidad de un producto farmacéutico, se toman en consideración las propiedades y características de estabilidad de la sustancia medicamentosa, así como las condiciones climáticas de la zona^{11,12}.

Las zonas climáticas están caracterizadas por la distribución de elementos climáticos conforme a la latitud. Según la OMS, el Perú se encuentra en la zona IVa, y las condiciones para estabilidad acelerada son temperatura $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75\% \pm 5\%$, y para los estudios de estabilidad a largo plazo son temperatura $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa $65\% \pm 5\%$ ^{17,18,19}.

Los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas (a corto plazo) son diseñados con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o física de un producto, empleando condiciones extremas de almacenamiento con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el periodo de vida útil del medicamento^{6,11,13}.

Los estudios de estabilidad a largo plazo son estudios diseñados de las características físicas, químicas y microbiológicas, bajo condiciones de almacenamiento controladas durante el periodo de vida útil propuesta para el producto, en el envase que circulará en el mercado^{7,17,19}.

En los ensayos a evaluar en el estudio de estabilidad de un medicamento oftálmico se consideran las características organolépticas, determinación de pH, volumen promedio, análisis microbiológico y valoración de principio activo^{14,15}.

Según la USP 36, sulfacetamida sódica solución oftálmica estéril (S 10 10% Sol. Oft. Est) es una solución estéril que contiene no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de sulfacetamida sódica (C₈H₉N₂NaO₃S.H₁₀). Puede contener amortiguadores del pH, estabilizantes y agentes antimicrobianos adecuados⁹.

La calidad de un producto farmacéutico estéril debe asegurarse completamente, cumpliendo las exigencias de las autoridades sanitarias y sobre todo para brindar un producto verdaderamente confiable a la población. Por ello es necesario realizar el presente estudio para evidenciar el aseguramiento de la calidad de productos farmacéuticos oftálmicos mediante estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo que cumplan las condiciones de almacenamiento.

El estudio permitió determinar la estabilidad fisico-

química y microbiológica de sulfacetamida sódica 10% solución oftálmica estéril de un laboratorio farmacéutico, bajo procedimientos acelerados y a largo plazo, respecto a volumen, pH y cuantificación del principio activo.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

Se muestrearon 79 unidades de solución oftálmica estéril (SOE), frasco gotero x 5mL procedentes del lote 104053, 29 unidades fueron para estudio de estabilidad acelerado y 50 para estudio de estabilidad a largo plazo. La cantidad a muestrear se determinó en base al procedimiento de elaboración estándar (POE): "Estudios de estabilidad en productos terminados (Ed.03)" POE: CC.ES.POE.01 del laboratorio farmacéutico ¹⁶.

MÉTODO

Elaboración del protocolo de estudio de estabilidad.

La estabilidad acelerada y a largo plazo se realizó siguiendo los lineamientos del protocolo de estudios de estabilidad (CC.ES.FOR.07 Ed.01) para cada producto en estudio. El protocolo incluyó datos del producto, proceso, envase primario y tipo de estudio ^{16,17}.

Plan de muestreo de la solución oftálmica estéril para estudios de estabilidad

Las muestras fueron escogidas al azar y se encontraron en sus envases primarios perfectamente sellados y almacenados a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $35\% \pm 5\%$ H.R. en las cabinas climáticas de estabilidad a largo plazo y a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, y no más de 25% H.R. en la cabina climática de estabilidad acelerada del laboratorio farmacéutico ^{6,16}.

Cuadro 1. Condiciones de estabilidad acelerada para medicamentos contenidos en envases impermeables.

Condiciones	Especificaciones
Temperatura	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
Humedad relativa (H.R.)	No más de 25%
Selección de lotes	3 lote industriales
Duración de estudio	6 meses
Frecuencia de evaluación	0,3,6 meses

Cuadro 2. Condiciones de estabilidad a largo plazo para medicamentos contenidos en envases impermeables.

Condiciones	Especificaciones
Temperatura	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
Humedad relativa (H.R.)	$60\% \pm 2\%$
Selección de lotes	3 Lote industrial
Duración de estudio	12 meses
Frecuencia de evaluación	0,6, 12.

Control fisicoquímico

Se realizó la descripción, medición del volumen y pH, identificación y cuantificación de sulfacetamida sódica mediante el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC).

Control microbiológico

Se realizó el ensayo de esterilidad mediante el método de filtración por membrana.

RESULTADOS

Tabla 1: Control fisicoquímico de sulfacetamida sódica 10% solución oftálmica estéril en estudio de estabilidad acelerada.

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN (USP 36)	INICIAL	3 MESES	6 MESES
Descripción	Líquido viscoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillo	Conforme	Conforme	Conforme
Volumen (mL)	15,0 – 15,7 ml	15,2 mL	15,1 mL	15,2 mL
pH	6,0 – 7,5	7,12	7,34	7,11
Cuantificación de sulfacetamida sódica	90,0 – 110,0 mg/mL, USP 36	108,0 mg/mL	103,0 mg/mL	105,0 mg/mL
Ensayo de esterilidad	Método de membrana filtrante, USP 36	Estéril	-----	Estéril

Tabla 2: Control microbiológico de Sulfacetamida sódica 10% solución oftálmica estéril en estudio de estabilidad a acelerada a los 6 meses.

Caldo: Digerido de caseína y soja		Medio: Tioglicolato fluido	
Especificación (USP 36)	Resultado	Especificación (USP 36)	Resultado
Ausencia de bacterias aerobias, hongos filamentosos y levaduras.	Estéril	Ausencia de bacterias aerobias y aerobias.	Estéril

Tabla 3: Control fisicoquímico de Sulfacetamida sódica 10% solución oftálmica estéril en estudio de estabilidad largo plazo.

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN (USP 36)	INICIAL	6 MESES	12 MESES
Descripción	Líquido viscoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillento.	Conforme	Conforme	Conforme
Volumen (mL)	15,0 – 15,7 mL	15,2 mL	15,2 mL	15,1 ml
pH	6,0 – 7,5	7,12	7,09	7,20
Cuantificación de sulfacetamida sódica	90,0 – 110,0 mg/mL, USP 36	108,0 mg/mL	106,0 mg/mL	103,3 mg/mL
Ensayo de esterilidad	Método de membrana filtrante, USP 36	Estéril	-----	-----

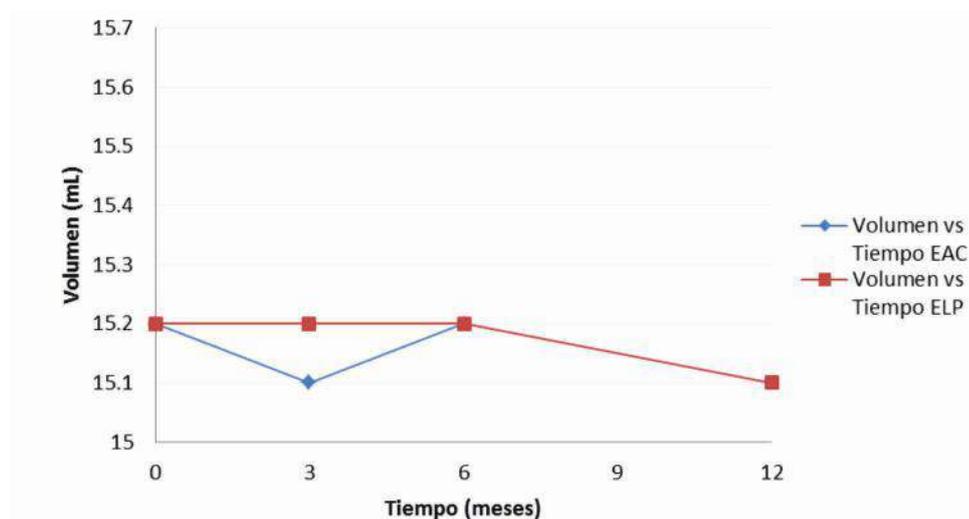


Fig.1. Perfil del estudio de estabilidad a acelerada y largo plazo, lote 104053, para el ensayo de volumen de la solución oftálmica estéril.

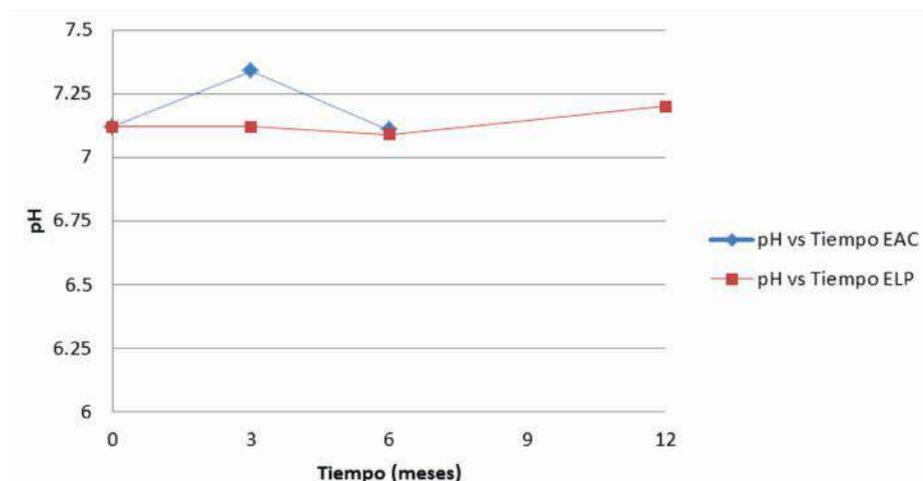


Fig.2. Perfil del estudio de estabilidad a acelerada y largo plazo, lote 104053, para el ensayo de pH de la solución oftálmica estéril.

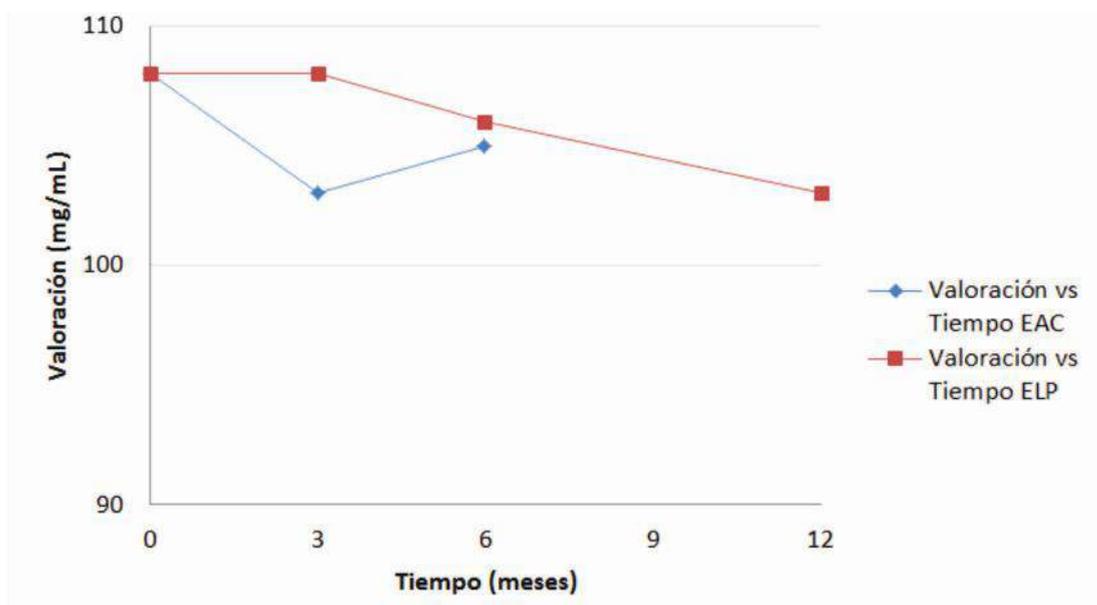


Fig.3. Perfil del estudio de estabilidad a acelerada y largo plazo, lote 104053, para el ensayo de valoración de la solución oftálmica estéril.

DISCUSIÓN

Las tablas 1 y 3 evidencian que los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos analizados en el estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por la USP 36, lo cual reflejaría que la formulación en estudio es químicamente estable durante el tiempo de observación y análisis ^{9, 14, 15}.

Las muestras estudiadas en el ensayo de descripción se encontraron conformes, durante los 6 meses de estudio de estabilidad acelerada y los 12 meses de estudio de estabilidad a largo plazo; debido a que no se evidenciaron cambios en relación a sus características organolépticas (líquido viscoso, transparente, incoloro o ligeramente amarillo), manteniéndose dentro de las especificaciones establecidas por la USP 36 ⁹. No obstante, algunos organismos internacionales ^{14, 15} refieren que la variación de temperatura no influye significativamente en la estabilidad de la forma farmacéutica, a pesar de que en el presente estudio existió una diferencia de 10°C (30°C a 40°C). Asimismo, Velásquez ¹⁸ reportó que si no existe variabilidad de las características organolépticas con respecto al tiempo cero, este resultado obtenido se debe a que no existió interacción con los frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) y que la muestra en estudio no presentó contaminación.

Por otro lado, Rodríguez ¹⁹ y Vigo ²⁰ en estudios realizados en laboratorios farmacéuticos consideran que si el producto mantiene estas características a lo largo del estudio se puede deducir que es un producto estable; y se atribuye a que los ensayos organolépticos son una evidencia complementaria de que el medicamento cumple con las normas suficientes de identidad, contenido, calidad y pureza.

La Fig. 1 evidencia los resultados sobre el ensayo de volumen del lote estudiado durante la estabilidad acelerada y a largo plazo, los cuales se encuentran dentro del rango establecido: no menos de 15,0 mL. y no más de 15,7 mL.; no existiendo variación significativa a través del tiempo. Por otra parte, Rodríguez ¹⁹ refiere que esta variación no pone en riesgo la eficacia del producto por no ser significativa.

De otro lado, en la Fig. 2 se reportan los resultados del ensayo de pH, encontrándose dentro de los parámetros de especificación de 6,0 – 7,5; pero se observó en los resultados de estabilidad acelerada un incremento de 7,12 a 7,20 a los 3 primeros meses de estudio, luego a los 6 meses una disminución hasta 7,11; sin embargo estas variaciones no ponen en riesgo la eficacia del producto por no ser significativas y por estar dentro de especificación como refieren algunos autores ^{6, 14, 15, 19}.

Asimismo, en el estudio de estabilidad a largo plazo, el pH disminuyó a 7,09 a los 6 meses de estudio y aumentó a los 12 meses a 7,20. Esta variación no se considera significativa por ser valores próximos. En el estudio de Velázquez ¹⁸ se considera que cuando el envase de polietileno primario es de alta densidad, previa a la utilización de estos frascos, se les realiza ensayos en los cuales uno de los puntos a determinar es la variación de pH. Este rango no puede variar más de 0,2 respecto al blanco

Además, para lograr un pH adecuado, en algunos casos se agregan algunas sustancias amortiguadoras que le dan estabilidad al producto, tales como acetato de sodio y ácido bórico, que se consideran soluciones isotónicas con capacidad amortiguadora mayor que la de los fosfatos y que además disminuyen notablemente la irritación. En la fabricación del producto S-10 10% solución oftálmica estéril se agregó ácido bórico para darle estabilidad al producto a través del tiempo ^{14, 15, 21}.

En la Fig. 3 se observan los resultados de acuerdo a la valoración de sulfacetamida sódica a través del tiempo en los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo. A los 3 meses de estudio de estabilidad acelerada y a los 6 meses de estudio de estabilidad a largo plazo se observó disminución de la valoración de sulfacetamida sódica en comparación con los valores a tiempo 0 (valores de liberación como producto terminado); pero para valores que están dentro de especificación, esta disminución en la valoración se corrobora con los estudios realizados por el ISPCH y por la OMS, donde concluyen que la sulfacetamida sódica es uno de principios activos menos estables por haber presentado degradación por efecto de la humedad y la temperatura, teniendo esto como referencia, el producto en estudio se liberó por encima del 100% y se declaró un tiempo de vida útil de 24 meses ^{12, 13}.

Además, la disminución en la valoración del principio activo que se evidenció en la estabilidad acelerada no es significativa, por no sobrepasar la pérdida de más de 5%, tal como lo declara la directiva técnica de estabilidad de medicamentos de la DIGEMID ⁶.

En la tabla 2, los resultados del ensayo de esterilidad en el estudio de estabilidad acelerada son conformes a las especificaciones establecidas por la USP 36. Por su parte, Velázquez ¹⁸ atribuye al envase como conservador del producto, por ser una buena barrera de impermeabilidad y ser hermético, impidiendo el ingreso de posibles contaminantes. En otro contexto, Vigo ²⁰ en su estudio relaciona al agua con la calidad bacteriológica y destaca que los laboratorios farmacéuticos deben contar con un buen diseño de tratamiento de agua, de su sistema de distribución, del método de desinfección del circuito y sus maquinarias.

Se puede concluir que los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo demostraron que se mantuvieron los parámetros de calidad fisicoquímicos y microbiológicos al tiempo final del estudio y en el envase primario probado. Del mismo modo, no se presentaron variaciones en los perfiles del producto tanto en la estabilidad acelerada y a largo plazo, el medicamento es estable en el tiempo y cumple con las especificaciones establecidas por la norma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization [WHO]. Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Essential medicines and health products information portal. [Revista en línea]. 2002. [Fecha de acceso: 3 de septiembre del 2014]. p 58-63. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5410s/5.5.5.html>
2. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. [Revista en línea]. 2002. [Fecha de acceso: 3 de septiembre del 2014]. p 58-63. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/introduccion/01_prologo.pdf
3. Cousiño J. Calidad de los medicamentos e importancia para su prescripción. Medwave. [Revista en línea]. Marzo 2008. [Fecha de acceso: 3 de septiembre del 2014]. Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1994>
4. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Comité de Expertos. Specifications for Pharmaceutical Preparations – thirty fifth Report. [Archivo en línea]. 2011. [Fecha de acceso: 3 de Septiembre del 2014]. p 102, 107, 108. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_885.pdf?ua=1
5. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Accelerated Stability of widely used pharmaceutical substances under simulated tropical conditions. [Archivo en línea]. 1986. [Fecha de acceso: 3 de septiembre del 2014]. Disponible en:
6. Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas [DIGEMID]. Directiva sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de Medicamentos. Directiva Sanitaria N° 031. [Revista en línea]. 2009. [Fecha de acceso: 3 de septiembre del 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/rm80509.pdf>
7. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Reporte 31°. Ginebra. [Archivo en línea]. 2000. [Fecha de acceso: 3 de septiembre del 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_790_spa.pdf
8. Salazar E. Importancia de los estudios de estabilidad en fármacos. Terra farma [Revista en línea]. Abril 2014. [Fecha de acceso: 4 de septiembre del 2014]. Disponible en: <http://www.grupoterra-farma.com/frontend/esp/articulos/Importancia-de-los-Estudios-de-Estabilidad/A62/>
9. United States Pharmacopeia NF 36. Estados Unidos. 2013. Pp: 110-182, 252-265.
10. World Health Organization [WHO]. Stability Testing of Pharmaceutical Product Containing Well Established Drug Substances in conventional Dosage Forms. Who Technical Report Series (863). Annex 5. Informe N°34. Ginebra. 1996. [Fecha de acceso: 5 de Septiembre del 2014] Disponible en: http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/ed_description
11. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Comité de Expertos. Comité de expertos en especificaciones para preparaciones farmacéuticas. Reporte 31°. Ginebra. [Archivo en línea] 2000. [Fecha de acceso: 14 de junio del 2014]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_790_spa.pdf
12. Conferencia Internacional en armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano [ICH]. Stability data package for Regulation Applications in Climatic Zones III and IV ICH – Q1F Amsterdam.2003
13. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Comité de Expertos. Comité de expertos en especificaciones para preparaciones farmacéuticas. Reporte 43°. Ginebra. [Archivo en línea] 2007. [Fecha de acceso: 14 de junio del 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/jh1790s/26.html>
14. International Conference on Harmonization of technical requirements for the registration of pharmaceutical for human use [ICH]. Stability testing of new drug substances and products. ICH – Q1A (R2). [Archivo en línea]. Noviembre. 2003. [Fecha de acceso: 4 de septiembre del 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073369.pdf>
15. Organización Mundial de la Salud [OMS]. Medicamentos esenciales y productos de salud. [Revista en línea]. Mayo 2008. [Fecha de acceso: 4 de septiembre del 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1790s/20.7.3.5.html#Jh1790s.20.7.3.5>

16. Food and Drug Administration [FDA]. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Pruebas de estabilidad de nueva droga sustancias y productos. [En Línea].2003[Fecha de acceso: 04 de septiembre del 2014] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073369.pdf&prev=/search%3Fq%3Devaluation%2Bfor%2Bstability%2Bdata%26hl%Des%26prmd%3Divns&rurl=translate.google.com>
17. Morales C. Protocolo S-10 10% Solución Oftálmica Estéril. CC.ES.PES.027. 1° ed. VITALINE S.A.C. Perú 2013
18. Velásquez A. Desarrollo de estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo de vida útil de claritromicina polvo para suspensión oral 250mg/ 5mL en envase de polietileno de alta densidad.”. 1° ed. MARKOS S.A. Perú. 2013.
19. Rodríguez S. Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo de una Solución Oftálmica Estéril. 1° ed. VITALINE S.A.C. Perú. 2014.
20. Vigo C. Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo de una Solución Oftálmica Estéril. 1° ed. VITALINE S.A.C. Perú. 2013.
21. Raymond C, Sheskey P. Handbook of pharmaceutical excipients. 6° ed. EEUU. 2009. Pp.66 - 67.