

**DESARROLLO TECNOLÓGICO DE ACICLOVIR 200 mg/ 5mL, POLVO PARA SUSPENSIÓN.**

María Teresa Herrera Santi<sup>1</sup>, Caridad Margarita García Peña<sup>2</sup>, Ennis Hernández Frometa<sup>3</sup>, Yanet Montes de Oca Porto<sup>4</sup>, Juan Alberto Pérez Carrasco<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Empresa Farmacéutica Roberto Escudero.)

<sup>2</sup>Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Auxiliar. Tecnóloga de Primer nivel. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

<sup>3</sup>Técnico medio. Empresa Farmacéutica Roberto Escudero.

<sup>4</sup>Ingeniera Química. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM)

<sup>5</sup>Investigador Agregado. Centro de Inmunoensayo.

Autor de correspondencia: DraC. Caridad Margarita García Peña. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave 26 No. 1605 e/ Boyeros y Puentes Grandes. Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba. e-mail: [caridadgp@infomed.sld.cu](mailto:caridadgp@infomed.sld.cu); [caridad.garcia@cidem.cu](mailto:caridad.garcia@cidem.cu)

**RESUMEN**

El aciclovir en polvo para suspensión a una dosis de 200 mg/5 mL, se emplea en el tratamiento de infecciones por virus herpes simple, en la profilaxis de infecciones por virus herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, en pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster, especialmente en infecciones cutáneas progresivas o diseminadas, en infecciones por virus herpes simple en neonatos, entre otras. Diseñar una formulación de aciclovir 200 mg/5 mL, que cumpla con los índices de control de calidad para esta forma farmacéutica. Se realizaron los estudios de formulación correspondientes con el objetivo de determinar la formulación idónea, el procedimiento tecnológico y el envase adecuado para garantizar la estabilidad del producto terminado. Se elaboraron 3 lotes del medicamento, y se almacenaron a temperatura ambiente de  $30 \pm 2$  °C,  $70 \pm 5$  % de humedad relativa, durante 12 meses; se estudió su estabilidad física y química por el método acelerado y de vida de estante; además de la estabilidad de la suspensión reconstituida.

El desarrollo tecnológico de la formulación resultó satisfactorio, y se obtuvo un producto que cumplió con todas las especificaciones descritas en la técnica desarrollada por el fabricante para el control de la calidad del producto. La preparación mantuvo sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas inalterables por un período de 12 meses, almacenada a temperatura ambiente.

La formulación de un medicamento obtenida en forma de polvo para suspensión oral, que contiene aciclovir como ingrediente farmacéutico activo, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar los productos terapéuticos de Cuba.

**Palabras clave:** diseño de formulación, estabilidad, polvo para suspensión, aciclovir.

## **TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT OF ACYCLOVIR 200 mg / 5mL, POWDER FOR SUSPENSION.**

### **ABSTRACT**

Acyclovir powder for suspension at a dose of 200 mg/5 mL, is used in the treatment of herpes simplex virus infections, in the prophylaxis of herpes simplex virus infections in immunocompromised patients, in immunosuppressed patients with herpes zoster, especially in progressive or disseminated skin infections, in herpes simplex virus infections in neonates, among others. To design a formulation of acyclovir 200 mg/5 mL, that meets the quality control indexes for this pharmaceutical form and that provides the desired therapeutic effect. The corresponding formulation studies were carried out in order to determine the ideal formulation, the technological procedure and the appropriate packaging to guarantee the stability of the finished product. Three batches of the drug were prepared, and stored at room temperature of  $30 \pm 2$  ° C,  $70 \pm 5\%$  relative humidity, for 12 months; its physical and chemical stability was studied by the accelerated and shelf life method; in addition to the stability of the reconstituted suspension.

The technological development of the formulation was satisfactory, and a product was obtained that fulfilled all the specifications described in the technique developed by the manufacturer to control the quality of the product. The preparation maintained its physical, chemical and microbiological properties unchanged for a period of 12 months, stored at room temperature.

The formulation of a medicine obtained in the form of powder for oral suspension, containing acyclovir as an active pharmaceutical ingredient, meets all the quality specifications for this type of pharmaceutical form, which can increase the therapeutic products of Cuba.

**Key words:** formulation design, stability, powder for suspension, acyclovir.

---

**INTRODUCCIÓN**

El aciclovir como producto terminado se comercializa en Cuba, en forma de crema al 5 %, en tabletas de 200 mg, bulbos de 250 mg y en ungüento oftálmico al 3 %. Este medicamento se utiliza en infecciones de herpes simple, (piel y mucosas), incluyendo herpes genital inicial y recurrentes pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Prevención de la recurrencia y profilaxis de las infecciones por herpes simple Infecciones por herpes zoster y varicela zoster y en el tratamiento de paciente gravemente inmunocomprometidos por infección de HIV y trasplantes de médula ósea y otros órganos. (1-3)

En el uso oral en niños pequeños y neonatales, la tableta de 200 mg no facilita la dosificación infantil, por lo que una formulación en forma de polvo para suspensión oral permitiría una mejor dosificación en los tratamientos infantiles.

Por tanto, el objetivo fundamental de este trabajo, consistió en desarrollar una formulación de Aciclovir 200 mg/ 5 mL, en forma de polvo para suspensión oral, para facilitar la dosificación en de este medicamento en niños pequeños y neonatos y mejorar la forma de administración del medicamento en personas encamadas y adultos de la tercera edad.

**MÉTODOS****Desarrollo tecnológico**

En el desarrollo tecnológico de la formulación, se empleó aciclovir ingrediente farmacéutico activo (IFA), correspondiente al lote AA090419-212, del fabricante Zhejiang y fue importada por FARMACUBA desde China, valorada previamente en los laboratorios del CIDEM, realizándose los ensayos establecidos en las especificaciones de calidad reportadas en la USP 37 (4)

Todos los reactivos empleados son de calidad para análisis y los equipos y cristalería de laboratorio se encontraban debidamente certificados.

Primeramente, se sometió el aciclovir base a diferentes condiciones de estrés tales como: calor 45 °, luz solar, medio ácido (HCl 5 N), medio básico (NaOH 5 N), humedad (84 % humedad relativa)

Posteriormente, se realizó un estudio de compatibilidad con excipientes, mezclando el ingrediente farmacéutico activo con cada uno de los excipientes con posibilidades de utilizar. Se almacenó en condiciones de estrés a 45°C y a temperatura ambiente y se analizó por cromatografía de placas a tiempo cero y a los tres meses. Los excipientes estudiados fueron: sacarosa, fresa, lactosa, aerosil, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica (molido y sin moler), carboximetilcelulosa (CMC), vitamina C, benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, talco y citrato de sodio.

En el trabajo con este producto se tuvieron en cuenta varios factores importantes en este tipo de forma farmacéutica: agente suspensor a utilizar y la viscosidad necesaria para la suspensión; la

reconstitución (formación de grumos o si se pega al fondo del recipiente y no reconstituye completamente); fluidez de los polvos en la tolva de llenado y resuspendibilidad de la suspensión. Con el objetivo de determinar el agente suspendente idóneo se evaluaron tres, la CMC, Kollidón 30 y el aerosil V-200, a diferentes niveles, como se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estudios de diferentes componentes de la formulación

Agentes suspendentes	Niveles					
CMC	0,3 g/f	0,2 g/f	0,0 g/f			
Kollidón 30	36 %	32 %	0 %			
Aerosil v-200	10 %	7 %	5 %	2 %	0,5 %	0 %
Agentes deslizantes y antiadherentes	Niveles					
Aerosil v-200	10 %	7 %	5 %	2 %	0,5 %	0 %
Aerosil 972	5 %	0,5 %	0 %			
Azúcar ( molida malla 40)	37 %	22 %	0 %			
Talco	10 %	2 %	0 %			
Kollidón 30	36 %	32 %	0 %			
Lactosa monohidratada spray dried.	40 %	4 %	0 %			
Estearato de magnesio.	14 %	8 %	5 %	2 %	0 %	
Celulosa microcristalina pH 250.	32 %	10 %	0 %			
Kollidón VA-64.	32 %	23 %	0%			

En este estudio se realizó un diseño experimental teniendo en cuenta los siguientes agentes deslizantes y antiadherentes, tabla 1.

Además se evaluó la resuspendibilidad de la suspensión, para ello se reconstituyeron los frascos de los distintos ensayos con agua potable previamente hervida y dejada enfriar hasta temperatura ambiente, se almacenaron en anaquel y se observó su resuspendibilidad a los 7,14, 21 y 28 días. Para analizar la resuspendibilidad se utilizó el método reportado en el tratado de tecnología farmacéutica de R. Voigt (5), que plantea lo siguiente: para determinar la resuspensión se aplicaron movimientos normalizados de bamboleo, de alrededor de 90° de la suspensión que contiene sedimento. Técnicamente, se midió el tiempo o el número de movimientos de bamboleo que son necesarios para que el sedimento quedara completamente redispersado. El criterio de aceptación del mismo fue: en menos de 5 minutos la suspensión debe de quedar completamente resuspendida, sin presentar grumos.

Una vez culminada esta etapa de selección de los componentes de la formulación, se procedió para elaborar diferentes ensayos tecnológicos, para ello primeramente, se pesaron el IFA y los excipientes y se incorporaron al mortero moliendo y mezclando al mismo tiempo en el siguiente orden: agente edulcorante, agente antioxidante, preservos, saborizante, agente suspendente, agente antiadherente, aciclovir, kolidón 30, agente regulador de flujo y azúcar. Se incorporaron todos en un nylon de tamaño adecuado y se mezclan con movimientos rotativos en V, durante 5 minutos.

### **Estudio de estabilidad**

El presente estudio se realizó por el método de estabilidad acelerada, de vida de estante y de suspensión reconstituida. Se emplearon muestras de 3 lotes identificados como: 001, 002 y 003, envasados en frascos de vidrio ámbar de 75 mL acabado 28 PP, calidad hidrolítica IV, tapa de polietileno de baja densidad (PEBD) con obturador de polietileno de alta densidad (PEAD) y sello de inviolabilidad 28 de polipropileno (PP).

Para el estudio de estabilidad acelerada, se almacenaron muestras de los lotes en una estufa con temperatura controlada de  $40 \pm 2$  °C y  $75 \pm 5$  % de humedad relativa (HR) y se valoraron al inicio, 2, 3 y 6 meses de elaborados; se analizaron en el período evaluado las características organolépticas, identificación de aciclovir, contenido de humedad, el contenido de aciclovir, contenido de guanina, así como la presencia de los productos de degradación teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el estudio de especificidad del método cromatográfico desarrollado y validado al someter la muestra a condiciones drásticas (6)

Para el estudio de estabilidad por vida de estante, los lotes estudiados fueron almacenados a temperatura ambiente ( $30 \pm 2$  °C y HR de  $70 \pm 5$  %), y se valoraron al inicio, a los 3, 6, 9 y 12 meses de fabricados. Los parámetros evaluados fueron los mismos que se estudiaron en el estudio de estabilidad acelerada (6)

El estudio de la suspensión reconstituida se realizó por un período de 1 mes, almacenados los tres lotes a temperatura ambiente ( $30 \pm 2$  °C y HR de  $70 \pm 5$  %), y se valoraron al inicio, a los 7, 14, 21 y 30 días de fabricados. Los parámetros evaluados en el presente estudio fueron: características organolépticas, pH, contenido de aciclovir y guanina, productos de degradación y conteo microbiológico.

La cuantificación del contenido de ingrediente farmacéutico activo en el producto terminado y el contenido de guanina, se realizó aplicando un método analítico, por Cromatografía líquida de alta resolución, previamente validado para estos fines. Para la determinación se utilizó un cromatógrafo (KNAUER) con detector UV/VIS (KNAUER) ajustado a 254 nm, un dosificador (Loop) de 20  $\mu$ L e integrador (SHIMADZU CR 8 A). La separación se realizó isocráticamente sobre una columna

Lichrocart RP- 18 con tamaño de partícula de 5 µm (4,6 mm x 25 cm). La fase móvil consistió en una solución de ácido acético 0,02 M; con una velocidad de flujo de 1,5 mL/min.

Se realizó una prueba microbiológica, de conteo microbiano, empleando el método descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (7) y se analizó al inicio y a los 12 meses de comenzado el estudio de estabilidad por vida de estante. El estudio de estabilidad microbiológica se realizó en todos los tiempos en el estudio de estabilidad de la suspensión reconstituida.

## RESULTADOS

Se comprobó que el ingrediente farmacéutico activo cumplió con las especificaciones de calidad establecidas para el mismo en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 37 (4).

En las tablas 2 y 3, se reportan los resultados obtenidos en el estudio de selección de los componentes de la formulación.

Tabla 2. Resultados del estudio de selección de componentes

No de ensayo	CMC (%)	K - 30 (%)	Aerosil	Grumos	Se pega al fondo	Tiempo de Caída
1 / 07	0,3		0,4	Si	No	Cumple
6 / 07	0,3		0,1	Si	No	Cumple
7 / 07	0,2		0,4	No	No	Cumple
15 / 07	0,2		0,03	No	No	Cumple
16 / 07	0,2		0,55	No	No	Cumple
17 / 07	-	2,0	0,55	No	No	No Cumple
18 / 07	0,2	2,0	0,027	No	No	Cumple
19 / 07	0,2	1,8	0,27	No	No	Cumple
3 / 08	0,2		0,27	No	No	Cumple

## DISCUSIÓN

### Desarrollo tecnológico

Los resultados de cada uno de los análisis establecidos en las especificaciones de calidad del aciclovir ingrediente farmacéutico activo se encontraron dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 37 (4), demostrándose que podía emplearse en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas.

En el estudio de compatibilidad con los excipientes se demostró que no existía incompatibilidad con los excipientes estudiados.

Tabla 3. Componentes de los ensayos de las formulaciones y características analizadas.

No de ensayo	Aerosil 200	Aerosil 972	Azúcar		Lactosa spray dried	K-30	K-VA 64	Celulosa microc.	Estearato	talco	Índice de Hausner
			Molida	Sin moler							
1 07	0,4										1,58
2 07	0,4			2,0							1,47
3 07	0,4			1,88						0,12	1,47
5 07	0,1			2,5							1,36
6 07	0,1		2,5 *								1,59
7 07	0,4		2,12 **								1,46
8 07	0,4		2,82**					0,3			1,39
9 07	0,4		2,66**					0,46			1,40
10 07	0,4		2,36**					0,76			1,53
11 07	0,4			2,36				0,76			1,55
12 07	0,4			2,47						0,65	1,42
13 07	0,4		2,47**							0,65	1,46
14 07	0,4			2,67							1,50
15 07	0,032		3,35*					0,13			1,56
16 07	0,55		1,76**					0,11			1,45
17 07	0,55					2,0					1,37
18 07	0,027					2,0					1,40
19 07	0,027		0,34*			1,8					1,55
1 08	0,27		1,24***			1,8		0,11			1,44
2 08		0,275			2,03						1,35
3 08		0,027			2,28						1,40
4 08	0,27				0,224		1,8	0,11			1,57
5 08	0,27							1,8	0,11		1,52
7 08	0,27				0,22		1,25	0,55	0,11		1,57
8 08	0,27		2,24***			1,8		0,11			1,46
9 08	0,27		0,31***					0,11			1,5

(\*) Micropulverizada malla 20 µm

(\*\*) Molida a mano en el mortero.

(\*\*\*) Molida en molino malla 40 µm

En la tabla 4, se reportan los resultados obtenidos de los ensayos seleccionados.

En la tabla 5, se muestran los resultados del estudio de estabilidad.

Como el IFA es neutro, porque es aciclovir base, no tiene incompatibilidades con la CMC, que es el agente suspendente más utilizado en suspensiones orales y se pudo utilizar sin problemas la misma, obteniéndose una suspensión estable de aspecto agradable que mantiene el polvo en suspensión por más de 5 horas y lográndose una resuspensión instantánea con poca agitación aún a los 28 días de estudiada.

Tabla 4. Ensayos elegidos

No de ensayo	Aerosil 200	Aerosil 972	Azúcar Molida Malla 40	Lactosa spray dried	K-30	Estearato	Índice de Hassner
17 / 07	0,55				2,0		1,37
18 / 07	0,027				2,0		1,40
1 / 08	0,27		1,24		1,8	0,11	1,44
3 / 08		0,027		2,28			1,40
8 / 08	0,27		2,24		1,8	0,11	1,46

El principal problema de esta formulación fue la fluidez, debido a que el IFA de que se disponía para el desarrollo tecnológico tenía un tamaño de partículas muy pequeño y muy baja densidad, además de ser un polvo amorfo con características untuosas, lo que contribuyó a las malas características de flujo, por lo tanto el desarrollo tecnológico de esta formulación giró fundamentalmente sobre cómo mejorar la fluidez de este producto.

De aquí se eligieron los ensayos que tenían menor índice de Hausner y se analizaron sus características organolépticas, los ensayos 17/07, 18/07, 1/08, 3/08, 8/08, se determinó el índice de Hausner, resultando los siguientes valores: 1,37; 1,40; 1,44; 1,40; 1,46; respectivamente. En el caso de los ensayos 17/07 y 18/07, no tenía CMC y sodio metabisulfito, respectivamente, y la viscosidades fueron muy baja y se separaron rápidamente, las formulación en polvo tomaron coloración amarilla y en líquido se coloreó primero de amarillo y después de rosado debido a la ocurrencia de reacciones de oxidación. El ensayo 1/08, no presentó grumos, reconstituyó bien, cumplió los tiempo de caída, aspecto adecuado y uniforme, no se observó unión de las partículas en el polvo.

Mientras que en el 3/08, no se comportó adecuadamente desde el punto de vista organoléptico, se observó la unión de las partículas en el polvo, quedaron partículas dispersas en forma de pequeños aglomerados una vez reconstituida la suspensión. Sin embargo, el ensayo 8/08, no presentó grumos, reconstituyó bien, cumplió con tiempo de caída, aspecto adecuado y uniforme, no se observó unión de las partículas en el polvo; en cuanto a su aspecto organoléptico fue el mejor, solo se diferenció del 1/ 08 en tener un gramo más de azúcar por frasco.

Teniendo en cuenta estos resultados, se evaluó la resuspendibilidad de los ensayos 1/08 y 8/08, durante 28 días, evidenciándose que ambos ensayos presentaban un comportamiento similar y ambos cumplieron durante el tiempo de duración del estudio.

Tabla 5. Estudios de estabilidad

Parámetros	Acelerada				Vida de estante			
	Tiempo (meses)	Lotes			Tiempo (meses)	Lotes		
		001	002	003		001	002	003
Características organolépticas	0	Resp	Resp	Resp	0	Resp	Resp	Resp
	1	Resp	Resp	Resp	3	Resp	Resp	Resp
	2	Resp	Resp	Resp	6	Resp	Resp	Resp
	3	Resp	Resp	Resp	9	Resp	Resp	Resp
	6	Resp	Resp	Resp	12	Resp	Resp	Resp
Identificación	0	Resp	Resp	Resp	0	Resp	Resp	Resp
Contenido de humedad (%)	0	5,0	5,0	5,0	0	5,0	5,0	5,0
	1	5,1	5,2	5,1	3	5,1	5,1	5,0
	2	5,2	5,3	5,1	6	5,3	5,3	5,0
	3	5,3	5,3	5,0	9	5,0	4,9	5,3
	6	5,2	5,1	5,2	12	5,2	5,2	5,3
Contenido de aciclovir (%)	0	99,2	100,8	100,1	0	99,2	100,8	100,1
	1	99,0	100,4	99,7	3	99,1	100,7	100,0
	2	98,6	100,0	99,3	6	99,0	100,7	99,8
	3	98,1	99,6	99,0	9	99,0	100,5	99,8
	6	97,7	99,2	98,7	12	98,8	100,3	99,6
Contenido de guanina (%)	0	Inap	Inap	Inap	0	Inap	Inap	Inap
	1	Inap	Inap	Inap	3	Inap	Inap	Inap
	2	Inap	Inap	Inap	6	Inap	Inap	Inap
	3	Inap	Inap	Inap	9	Inap	Inap	Inap
	6	Inap	Inap	Inap	12	Inap	Inap	Inap
Conteo microbiológico					0	Resp	Resp	Resp
					12	Resp	Resp	Resp
Estudio de estabilidad de frasco en uso								
Parámetros	Lotes	Tiempo (días)						
		0	7	14	21	28		
C. org	001	Resp	Resp	Resp	Resp	Resp		
	002	Resp	Resp	Resp	Resp	Resp		
	003	Resp	Resp	Resp	Resp	Resp		
pH	001	6,37	6,38	6,33	6,33	6,34		
	002	6,41	6,42	6,33	6,33	6,35		
	003	6,41	6,41	6,34	6,35	6,33		
Contenido de aciclovir (%)	001	99,2	99,2	99,0	98,9	98,8		
	002	100,8	100,4	100,2	100,1	99,9		
	003	100,1	99,7	99,5	99,8	99,2		
Contenido de guanina (%)	001	Inap	Inap	Inap	Inap	Inap		
	002	Inap	Inap	Inap	Inap	Inap		
	003	Inap	Inap	Inap	Inap	Inap		
Conteo microbiológico	001	Resp	Resp	Resp	Resp	Resp		
	002	Resp	Resp	Resp	Resp	Resp		
	003	Resp	Resp	Resp	Resp	Resp		

C. org – características organolépticas; Resp - Responde; Inap – Inapreciable

Se empleó como principal agente suspendente la CMC en la concentración de 0,2 g/frascos. Se obtiene una mejoría evidente en las características organolépticas y un aumento de la fluidez con la utilización de Kollidón K-30, es necesaria la incorporación de un agente antioxidante en la formulación para prevenir la oxidación del Kollidón. A pesar de no influir en la fluidez del polvo, se decide utilizar el estearato de magnesio como agente antiadherente.

Por los resultados obtenidos de buena reconstitución, sin grumos y sin adherirse al fondo del envase, de buena viscosidad, buena resuspendibilidad en el tiempo analizado y por sus características de flujo, se elige como mejor candidato el ensayo 1/ 08.

### **Estudio de estabilidad**

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada demostraron que en las condiciones establecidas, el producto mantiene su estabilidad, ya que el tratamiento no alteró su calidad final, y se mantienen las características organolépticas, contenido de humedad, contenido de aciclovir y guanina, dentro de los límites establecidos en las especificaciones de calidad.

Según los valores obtenidos en el estudio de estabilidad por vida estante, se puede concluir que el producto presenta una estabilidad satisfactoria a temperatura ambiente, ya que se mantienen los parámetros que determinan su calidad en los 12 meses de fabricado el producto; no se observaron variaciones notables entre la valoración inicial y la obtenida transcurrido todo el tiempo de estudio. Los valores de contenido de humedad se mantuvieron dentro de los límites permisibles para esta formulación. En cuanto a las características organolépticas, estas permanecieron invariables durante este período (6)

De igual manera se comportaron los resultados del estudio microbiológico; se pudo comprobar que no aparece crecimiento microbiano, transcurridos 12 meses de elaborado el producto (7)

El estudio de estabilidad de la suspensión reconstituida, también demostró su estabilidad, todos los parámetros evaluados se encontraron dentro de los límites establecidos, y la evaluación de la suspendibilidad y resuspendibilidad, también resultaron satisfactorios, mayor de 5 minutos y menos de 2 minutos, respectivamente. (5, 6)

La formulación de un medicamento obtenida en forma de polvo para suspensión oral, que contiene aciclovir como ingrediente farmacéutico activo, cumple con todas las especificaciones de calidad para este tipo de forma farmacéutica, lo cual puede aumentar el arsenal terapéutico de Cuba.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information® 99, Bethesda, MD, American Society of Health-System Pharmacists [AHFSfirst MedAxon CD-ROM]. 1999.

- 
2. Canadian Pharmaceutical Association. CPS Compendium of Pharmaceuticals and Specialties, 32nd Ed., Ottawa. 1997. p. 147–148, 1811–1815.
3. Medical Economics Data Production. PDR®: Physicians' Desk Reference, 53rd Ed., Montvale, NJ; 1999. p. 1272–1277.
4. Farmacopea de Estados Unidos/Formulario Nacional [USP 37/ NF 33]. Volumen III. The United States Pharmacopeial Convention. 12601 Twinbrook Parkway. Rockville. MD 20852. USA. (Libro de consulta en versión electrónica). 2015.
5. Voigt R. Tratado de tecnología farmacéutica. Zaragoza: Editorial Acribia; 1979. p. 417, 427, 430, 442-443, 631, 540.
6. CECMED. Regulación 23 -2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED); 2000.
7. Farmacopea de Estados Unidos/Formulario Nacional [USP 39/ NF 33]. Volumen III. The United States Pharmacopeial Convention. Rockville. MD: Twinbrook Parkway; 2017.