

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Desarrollo tecnológico de una formulación de cloruro de sodio al 5 % para el tratamiento del edema corneal en Cuba****Technological development of a 5 % sodium chloride formula for treatment of corneal edema in Cuba**

**Anna Karelía Collado Coello<sup>I</sup>; Martha Gómez Carril<sup>II</sup>; Tania Márquez Conde<sup>I</sup>; Caridad Margarita García Peña<sup>I</sup>; Alicia Lagarto Parra<sup>III</sup>; Martha Botet García<sup>IV</sup>; Yenilen Troche Concepción<sup>IV</sup>**

<sup>I</sup>Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigador Agregada. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigadora Auxiliar. CIDEM. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Máster en Toxicología. Investigadora Auxiliar. CIDEM. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Empresa Laboratorio "Julio Trigo". La Habana, Cuba.

---

**RESUMEN**

Se desarrolló una formulación para uso oftálmico, que contenía cloruro de sodio al 5 %, estable desde el punto de vista físico, químico y microbiológico. Se realizaron los estudios de formulación correspondientes, seleccionándose la composición y procedimiento tecnológico más adecuados. Además, se estudió la efectividad antimicrobiana de los preservativos antimicrobianos empleados según se establece en la Farmacopea de los Estados Unidos 30 y se comprobó la seguridad del uso de este medicamento a través de los resultados del ensayo de irritabilidad oftálmica. Se elaboraron 3 lotes del medicamento y se envasaron en frascos plásticos de polietileno de baja densidad con tapa de polipropileno de alta densidad y se almacenaron a temperatura ambiente durante 24 meses; se estudió su estabilidad física y química por el método acelerado y de vida de estante. Se comprobó su estabilidad microbiológica a cada uno de los lotes elaborados, al inicio y final del estudio, según se establece en la Farmacopea de los Estados Unidos 30, y se

obtuvieron resultados satisfactorios. Todos los resultados cumplieron con los límites de calidad establecidos en la literatura oficial para este tipo de forma farmacéutica, por lo que se concluyó que el medicamento desarrollado está correctamente formulado desde el punto de vista galénico con un tiempo de vida útil de 24 meses almacenado bajo las condiciones estudiadas, demostrado según el otorgamiento del certificado de registro por el organismo regulador (Centro Estatal para el Control de Medicamentos, CECMED). Finalmente el medicamento fue introducido al nivel industrial sin que se presentaran problemas tecnológicos.

**Palabras clave:** Desarrollo tecnológico, cloruro de sodio, estudio de estabilidad, colirio.

---

## ABSTRACT

A formula for ophthalmic use was developed containing 5 % sodium chloride stable from the physical, chemical and microbiological point of view. Studies of corresponding formulae were conducted selecting the more suitable composition and technological procedure. Also, the antimicrobial effectiveness of antimicrobials preservatives used according to United States Pharmacopeia was studied demonstrating the safe use of this drug by the results of the ophthalmic irritability trial. Three batches of this drug were elaborated packing in low density polyethylene plastic flasks with a high density polypropylene top stored at room temperature during 24 months and its physical and chemical stability was studied by accelerated method and of shelf-life. At onset and the end of study microbiological stability was demonstrated in each of batches made (30), according to USP with satisfactory results. All results fulfill with the established quality limits in official literature for this type of pharmaceutical way concluding that this developed drug is appropriately formulated from the doctoral point of view with a useful life time of 24 months stored under study conditions, demonstrated according to award of registry certificate by regulator institution (State Center for Drugs' Control, CECMED). Finally, the drug was introduced at industrial level without technological problems.

**Key words:** Technological development, sodium chloride, stability study, eyedrops.

---

## INTRODUCCIÓN

Las queratopatías gulosas constituyen la causa de la aparición en la zona corneal de células edematosas que aumentan de tamaño hasta el enrojecimiento. El edema corneal es una enfermedad producida por alteraciones vasculares en la irrigación del ojo. Quien la padece, sufre molestias como sequedad, enrojecimiento, picazón, ardor, sensación de "cuerpo extraño" o "arena" en el ojo, lagrimeo y cansancio ocular. Es un problema común que se incrementa entre las mujeres adultas y posmenopáusicas, aunque también suele manifestarse en ambos géneros y en cualquier edad.

En este trabajo se desarrolló la tecnología de una solución oftálmica para aliviar tal padecimiento, el cloruro de sodio hipertónico al 5 %, que mantiene la zona ocular

---

amortiguada a un pH cercano al neutro actuando por un mecanismo de ósmosis, para deshidratar la célula. Teniendo en cuenta los niveles de aceptación planteados por la farmacopea para este tipo de productos, además se introduce en la práctica médica como un producto registrado por la entidad reguladora Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED) y su posterior generalización en Cuba con el subsiguiente ahorro por concepto de sustitución de importaciones al país.

Para lograr todos los resultados mencionados el objetivo general fue desarrollar una formulación estéril de cloruro de sodio hipertónica que cumpliera con las regulaciones actuales pasando por un desarrollo de formulación, un estudio de estabilidad, un escalado piloto de la formulación, la presentación al CECMED del expediente de registro, y la ulterior introducción industrial y comercialización.

Como objetivos específicos se propusieron: comprobar la calidad farmacéutica tanto del principio activo como de las sustancias auxiliares empleadas en su composición, realizar los ensayos de preformulación para la posterior selección de la formulación más prometedora y evaluar la estabilidad microbiológica a través de un ensayo de esterilidad. Realizar los 3 lotes con la formulación seleccionada para el estudio de la estabilidad física, química en el tiempo envasada en frascos goteros plásticos conformados y llenados por la máquina BottelPack y almacenados a temperatura ambiente. Con todos los resultados establecer la fecha de expiración del producto así como sus condiciones de almacenamiento.

## **MÉTODOS**

### **Análisis del principio activo**

El principio activo empleado para la investigación fue cloruro de sodio del fabricante Shena Hemonehiad Cor Suiah (China) y fue importado por FARMACUBA, con un nivel de pureza de 99,3 %.<sup>1</sup>

### **Estudio de preformulación**

En el desarrollo de formulaciones se realizaron 5 ensayos tecnológicos en los que se ajustó el pH y se variaron cuantitativamente y cualitativamente los componentes no activos de la formulación. Para llegar a estos componentes fue necesario el apoyo de la literatura especializada y de la composición del líder comercial. Se evaluó asimismo el proceso de esterilización bajo presión de vapor y por membrana esterilizante. Para evaluar la compatibilidad de la membrana con las soluciones objeto de estudio, se colocaron membranas de nitrato de celulosa, acetato de celulosa y celulosa regenerada, de 47 mm de diámetro en placas Petri y se cubrieron con la solución, manteniéndolas en contacto por 24 h.<sup>2</sup>

A continuación se realizó un análisis microscópico y macroscópico de las membranas así como el contenido de principio activo comparándolas contra una muestra sin filtrar.

Muestras de los ensayos realizados se conservaron a temperatura ambiente y 40 °C durante 2 meses y se les estudió el comportamiento en cuanto a sus características organolépticas, pH y contenido de principio activo.

Con la fórmula y técnica de cada uno de estos ensayos se elaboraron 2 lotes de 1 L cada uno y se dividieron en dos para evaluar el proceso de esterilización final.<sup>2</sup>

Una vez propuesta la formulación, con los diferentes parámetros de trabajo establecidos, se procedió a la elaboración de 3 lotes pilotos de 20 L cada uno para realizar los estudios de estabilidad del producto final y definir sus condiciones de almacenamiento. Las muestras fueron analizadas recién elaboradas y transcurrido 2 años a diferentes temperaturas.

## **Control de la calidad del producto terminado**

### *Desarrollo y validación del método analítico*

Para el desarrollo de este trabajo se emplearon muestras correspondientes al lote 06001 de cloruro de sodio hipertónico 5 %, elaborado en la Empresa "Julio Trigo".

El método de análisis fue el descrito en USP 30<sup>3</sup> para el cloruro de sodio hipertónico, en el cual se utilizó un método volumétrico con nitrato de plata como agente valorante.

Todos los reactivos empleados fueron calidad para análisis procedentes de la firma Merck (Alemania). Se realizó un estudio de precisión en el cual efectuaron diferentes determinaciones por 2 analistas en diferentes días. Con los resultados se determinó el coeficiente de variación del método y se compararon las precisiones alcanzadas por diferentes analistas en días diferentes. Para el ensayo de especificidad se empleó agua estéril para inyección como blanco.<sup>4</sup>

### *Estudio de estabilidad*

Los estudios de estabilidad acelerada y por vida de estante se realizaron según el proyecto de regulación de los requerimientos de los estudios de estabilidad establecidos por el CECMED ( $40 \pm 2$  °C y  $30 \pm 2$  °C respectivamente). Los análisis fueron realizados al inicio, 2, 3, 6 y 12 meses para la estabilidad acelerada y al inicio, 2, 3, 6, 12, 18 y 24 meses para la vida de estante.

Para el procesamiento estadístico de los datos se hizo un análisis descriptivo en el cual se calcularon la media y la desviación estándar para cada muestra. Se aplicó además el ensayo de normalidad (Anderson-Darling) y el ensayo de homogeneidad de varianza de Levene y el ensayo de comparación múltiple de medias de Student-Newman-Keuls, para determinar diferencias entre grupos. El nivel de significación estadística, empleado en todos los casos, fue como mínimo de  $p < 0,05$ . Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico MINITAB, versión 14.0.

### *Ensayo de esterilidad*

Se realizó el estudio microbiológico a la formulación empleando el método reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos,<sup>3,5</sup> analizándose al inicio y a los 24 meses de comenzado el estudio.

### *Evaluación del potencial irritante en las estructuras oculares en conejos*

Para la determinación de la irritabilidad oftálmica se emplearon conejos albinos machos de Nueva Zelanda procedentes del Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), los cuales fueron mantenidos en un cuarto a temperatura controlada de  $20 \pm 2$  °C y ciclo luz/oscuridad de 12-12 h. Se procedió a realizar el ensayo según la norma No. 405 de la OECD.<sup>6,7</sup> Los animales fueron sometidos a un examen riguroso de sus estructuras oculares para descartar la presencia de algún daño.

## **RESULTADOS**

Los resultados de los ensayos que se realizaron a la materia prima de cloruro de sodio, demostraron que se encontraba apta para su uso en la formulación porque se ajustaban a los límites establecidos en la monografía reportada en la literatura para el análisis del principio activo.

Todas las sustancias auxiliares empleadas en la formulación fueron analizadas y cumplían con la calidad requerida para su uso en formulaciones farmacéuticas.

### **Estudio de preformulación**

En el estudio realizado para determinar la compatibilidad de las membranas con las soluciones se encontraron los resultados que se demuestran en la tabla 1, para ca

**Tabla 1.** Resultados obtenidos con los diferentes medios de filtración a t= 0 y t= 24 h

Ensayos/parámetros	t= 0			t= 24 h			
	NC	CR	AC	NC	CR	AC	
1	CO	-	-	-	Integra	Integra	Integra
	Val. (%)	98,7±0,4	98,8±0,3	99,0±0,5	99,2±0,2	99,2±0,1	99,4±0,3
	pH	6,79±0,01	6,77±0,02	6,80±0,03	6,80±0,03	6,82±0,02	6,80±0,054
2	CO	-	-	-	Integra	Integra	Integra
	Val. (%)	99,0±0,3	99,0±0,2	99,0±0,4	99,7±0,3	99,7±0,5	99,5±0,1
	pH	6,00±0,02	6,22±0,05	6,00±0,02	6,45±0,04	6,45±0,03	6,80±0,02
3	CO	-	-	-	Integra	Integra	Integra
	Val. (%)	100,9±0,2	100,9±0,3	100,9±0,5	101,0±0,3	101,0±0,4	101,0±0,3
	pH	7,20±0,03	7,20±0,02	7,20±0,02	7,22±0,02	7,22±0,04	7,22±0,02
4	CO	-	-	-	Integra	Integra	Integra
	Val. (%)	97,0±0,4	97,0±0,4	97,0±0,3	97,6±0,5	97,5±0,3	97,0±0,2
	pH	6,80±0,05	6,81±0,02	6,87±0,02	6,57±0,03	6,80±0,02	6,70±0,04
5	CO	-	-	-	Integra	Integra	Integra
	Val. (%)	100,0±0,3	100,2±0,3	100,2±0,4	100,0±0,2	101,0±0,3	100,1±0,05
	pH	7,60±0,01	7,65±0,05	7,56±0,02	7,70±0,04	7,70±0,05	7,65± 0,05
Ss/F	C.O	-	-	-	Integra	Integra	Integra
	Val. (%)	101,5±0,2	101,0±0,2	101,3±0,5	101,3±0,2	101,7±0,4	101,8±
	pH	4,73±0,02	4,77±0,04	4,76±0,03	4,76±0,04	4,76±0,04	4,78±0,04

Límites: Características organolépticas (CO): solución incolora; pH: 6,0-8,0; Valoración (Val): 90,0-110,0 %;

Análisis de la membrana: membrana que no se afecta por ninguno de los componentes de la formulación;

Ss/f: solución sin filtrar; NC: nitrato de celulosa; AC: acetato de celulosa; CR: celulosa regenerada.

No existieron diferencias significativas entre los valores obtenidos en las diferentes formulaciones.

En la valoración como los valores de pH se reporta el valor medio  $\pm$  la desviación estándar de 3 réplicas.

da una de las formulaciones evaluadas.

A continuación se procedió a evaluar el comportamiento de las muestras durante 2 meses conservadas a temperatura ambiente y a 40 °C. Los resultados de la evaluación de cada una de las formulaciones evaluadas se muestran en la tabla 2, observándose que las formulaciones 3 y 5 mantenían los parámetros de calidad en las condiciones de almacenamiento y en el tiempo evaluado.

**Tabla 2.** Resultados del estudio de estabilidad de las muestras conservadas a temperatura ambiente y 40 °C por 2 meses

Temperatura	Ensayos	Muestras recién elaboradas		Decursados 2 meses	
		pH	Val. (%)	pH	Val. (%)
Ambiente (30 ± 2 °C)	1	6,79 ± 0,03	98,7 ± 0,4	6,79 ± 0,02	98,7 ± 0,3
	2	6,00 ± 0,02	99,0 ± 0,2	6,00 ± 0,03	99,0 ± 0,6
	3	7,20 ± 0,03	100,9 ± 0,2	7,20 ± 0,04	100,9 ± 0,2
	4	6,80 ± 0,04	97,0 ± 0,2	6,80 ± 0,05	97,0 ± 0,5
	5	7,60 ± 0,05	100,0 ± 0,3	7,60 ± 0,02	100,0 ± 0,4
40 °C	1	6,57 ± 0,02	101,0 ± 0,2	6,57 ± 0,03	101,0 ± 0,3
	2	6,80 ± 0,03	99,0 ± 0,3	6,80 ± 0,04	99,0 ± 0,2
	3	7,00 ± 0,04	101,0 ± 0,4	7,00 ± 0,05	101,0 ± 0,3
	4	6,87 ± 0,02	97,0 ± 0,2	6,90 ± 0,04	97,0 ± 0,2
	5	7,70 ± 0,03	100,0 ± 0,5	7,70 ± 0,03	100,0 ± 0,4

Límites: Las características organolépticas (solución incolora sin partículas en suspensión) se mantuvieron invariables para todos los ensayos tanto en las muestras recién preparadas como 2 meses después.  
pH: 6,0-8,0; Valoración (Val.): 90,0-110,0 % T.a.

No existieron diferencias significativas entre los valores de las diferentes formulaciones. En la valoración como los valores de pH se reporta el valor medio ± la desviación estándar de 3 réplicas.

Se eliminaron del estudio las formulaciones que no cumplieron con el parámetro pH y se dirigió el trabajo con las 2 formulaciones resultantes con las que se elaboraron 2 ensayos de 1 L cada uno para evaluar además si resultaba factible aplicar el proceso de esterilización final a 121 °C, por un período de 20 min, conservadas entonces a temperatura ambiente y a 60 °C. Los resultados del aumento de temperatura de conservación se muestran en la tabla 3. Se demostró que las formulaciones 3 y 5 cumplían con los parámetros de calidad evaluados y se decidió por la más económica desde el punto de vista tecnológico.

**Tabla 3.** Resultados de la estabilidad de las 2 formulaciones seleccionadas conservadas a temperatura ambiente y a 60 °C durante 2 meses

Presión de vapor	Ensayos	Muestras recién elaboradas		Decursados 2 meses	
		pH	Val. (%)	pH	Val. (%)
T. ambiente (30 ± 2 °C)	3	7,20 ± 0,03	100,9 ± 0,3	7,00 ± 0,04	100,9 ± 0,2
	5	7,60 ± 0,04	100,0 ± 0,2	7,60 ± 0,05	100,0 ± 0,3
60 °C	3	7,70 ± 0,03	100,9 ± 0,4	7,00 ± 0,04	101,9 ± 0,4
	5	7,70 ± 0,02	100,0 ± 0,3	7,30 ± 0,03	100,0 ± 0,1

Límites: Las características organolépticas (solución incolora, sin partículas en suspensión) se mantuvieron invariables para todos los ensayos tanto en las muestras recién preparadas como 2 meses después.  
pH: 6,0-8,0; Valoración: 90,0-110,0 %.

No existieron diferencias significativas entre los valores obtenidos en las diferentes formulaciones. En la valoración como los valores de pH se reporta el valor medio ± la desviación estándar de 3 réplicas

### Lotes para el estudio de estabilidad

En la tabla 4 se muestran los resultados del estudio de estabilidad acelerada realizado al producto y en la tabla 5 se exponen los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante, hasta los 24 meses de fabricados, de los 3 lotes pertenecientes a este estudio; se demostró la estabilidad física, química y microbiológica del producto terminado en el tiempo de duración del estudio.<sup>8</sup>

**Tabla 4.** Resultados de la estabilidad en vida de estante de los lotes en estudio ( $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ )

Parámetros evaluados	inicio	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Lote 06001							
pH	6,80±0,04	6,90±0,05	6,70±0,04	6,70±0,05	6,80±0,02	6,80±0,03	6,80±0,02
Valoración (%)	97,59±0,3	95,84±0,4	94,26±0,3	94,67±0,2	94,03±0,3	94,43±0,4	94,43±0,5
Conteo microbiológico	Cumple	-	-	-	Cumple	Cumple	Cumple
Lote 06002							
pH	6,88±0,01	6,80±0,02	6,70±0,03	6,70±0,04	6,80±0,05	6,80±0,04	6,80±0,02
Valoración (%)	101,58±0,4	100,22±0,2	98,94±0,3	101,10±0,4	101,07±0,3	101,07±0,1	101,30±0,2
Conteo microbiológico	Cumple						
Lote 06003							
pH	6,80±0,04	6,90±0,02	6,90±0,03	6,80±0,04	6,80±0,02	6,80±0,03	6,80±0,05
Valoración (%)	100,10±0,3	99,90±0,4	100,40±0,3	100,40±0,2	100,09±0,3	100,07±0,4	100,10±0,3
Conteo microbiológico	Cumple	-	-		Cumple	Cumple	Cumple

En la valoración como los valores de pH se reporta el valor medio  $\pm$  la desviación estándar de 3 réplicas. En ninguno de los tiempos evaluados se observaron variaciones en cuanto a las características organolépticas del producto terminado.

**Tabla 5.** Resultados de la estabilidad acelerada de los lotes en estudio ( $40 \pm 2$  °C)

Parámetros evaluados	inicio	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Lote 06001					
pH	6,80 ± 0,04	6,88 ± 0,03	6,80 ± 0,02	6,75 ± 0,03	6,80 ± 0,04
Valoración (%)	97,59 ± 0,3	96,42 ± 0,2	95,43 ± 0,1	94,43 ± 0,4	95,25 ± 0,5
Lote 06002					
pH	6,88 ± 0,01	6,95 ± 0,02	6,87 ± 0,03	6,83 ± 0,02	6,87 ± 0,03
Valoración (%)	101,58 ± 0,4	100,90 ± 0,3	100,69 ± 0,2	100,69 ± 0,1	101,40 ± 0,3
Lote 06003					
pH	6,80 ± 0,04	6,90 ± 0,05	6,89 ± 0,03	6,96 ± 0,04	6,90 ± 0,05
Valoración (%)	100,10 ± 0,3	101,50 ± 0,2	101,20 ± 0,3	100,90 ± 0,1	101,70 ± 0,3

En la valoración como los valores de pH se reporta el valor medio  $\pm$  la desviación estándar de 3 réplicas. En ninguno de los tiempos evaluados se observaron variaciones en cuanto a las características organolépticas del producto terminado.

En la valoración como los valores de pH se reporta el valor medio  $\pm$  la desviación estándar de 3 réplicas. En ninguno de los tiempos evaluados se observaron variaciones en cuanto a las características organolépticas del producto terminado.

Muestras de los 3 lotes elaborados con la formulación seleccionada, fueron sometidas a los ensayos descritos en la técnica de análisis, incluyendo el ensayo de esterilidad, ensayo de irritabilidad oftálmica, realizando el control de la calidad de estos.

## DISCUSIÓN

En el estudio de la compatibilidad de las membranas con las soluciones se demostró que era factible el uso de cualquiera de las membranas ensayadas, lo que coincide con las recomendaciones del catálogo del fabricante (Sartorius).

Como se puede apreciar después de 2 meses de estudio, los ensayos realizados responden a las características organolépticas y al contenido de principio activo tanto a temperatura ambiente como a 40 °C, no siendo así en el parámetro pH donde los únicos ensayos que cumplen son el 3 y el 5, que mantienen sus valores dentro de los límites, por la presencia en ambas formulaciones de hidróxido de sodio, edetato sódico e hidroxipropilmetilcelulosa, los cuales garantizan la estabilidad de la formulación en cuanto al pH. Ambas formulaciones presentan valores de pH 7,3-7,5 similares al de la formulación líder (Muro<sup>®</sup>; 128 5 % Sodium Chloride Hypertonicity, del fabricante Bausch And Lomb Incorporated, Tampa, Florida, Estados, marca registrada de Muro Pharmaceutical, INC) reportados en la literatura.

El resultado del aumento de la temperatura no es significativo en ninguna de las 2 formulaciones estudiadas, así como no se observan cambios cuando las muestras se someten a esterilización final por presión de vapor, indicativo de que pueden ser

empleadas en la fabricación del colirio. Se decidió escoger la fórmula 3 ya que desde el punto de vista económico los excipientes empleados son menos costosos que los utilizados en la fórmula 5, ya que el costo de producción de la formulación 3 es el doble del de la formulación 5, además la formulación escogida es similar desde el punto de vista cualitativo al de la formulación líder.

La validación de la técnica de análisis para la determinación del principio activo mostró que esta es específica y precisa, por lo que pudo ser utilizada para el estudio de estabilidad del medicamento. El coeficiente de variación del método fue de 0,84 %, lo cual es mucho menor de 3 % (valor crítico para métodos volumétricos).<sup>9</sup>

Según el estudio de estabilidad por vida estante y el método acelerado ([tablas 4 y 5](#) respectivamente), se puede concluir que el medicamento presenta una estabilidad satisfactoria del principio activo a temperatura ambiente, ya que se mantienen los parámetros que determinan su calidad en los 24 meses de fabricado, no observándose variaciones notables entre la valoración inicial y la obtenida transcurrido todo el tiempo de estudio. Los valores de pH se mantuvieron dentro de los límites permisibles para esta formulación. En cuanto a las características organolépticas, estas permanecieron invariables durante el período analizado. No existieron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre las medias obtenidas en el tiempo inicial y el tiempo final de estudio.

De igual manera se comportaron los resultados microbiológicos, pudiéndose comprobar que el producto terminado es estable microbiológicamente transcurridos 24 meses de elaborado.

De acuerdo con los resultados del estudio de irritabilidad oftálmica, los 3 lotes de cloruro de sodio hipertónico se clasificaron de no irritantes sobre las estructuras oculares de los animales de experimentación (conejos) y se encontraban aptos para su empleo desde el punto de vista toxicológico.

Por todos estos resultados, se propuso 24 meses como fecha de vencimiento para la formulación estudiada, almacenada a temperatura ambiente y envasada en frascos plásticos, lo cual corroboró lo ya obtenido en el estudio de estabilidad acelerado.

El colirio de cloruro de sodio 5 % producido por el CIDEM (Cuba), resultó estable desde el punto de vista físico, químico y microbiológico; con la introducción de este medicamento en la industria farmacéutica cubana se contribuye a mejorar la calidad de vida de la población que necesita este medicamento, además de ayudar a abaratar los precios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Pharmacopoeial Convention. The National Formulary (NF 19). USP XXVII: United States Pharmacopeia. 27 ed. Rockville: Mack Printing; 2004. p. 749-51
2. Regulación No. 16-2000: Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. La Habana: Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED); 2000.

3. United States Pharmacopoeial Convention. The National Formulary (NF 25). USP XXX: United States Pharmacopoeia. 30 ed. Rockville: Mack Printing; 2007. Versión electrónica en CD.
4. .Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. Sección Catalana de AEFI. Comisión de normas de buena fabricación y control de la calidad. Barcelona: AEFI; 1989. p 1-94.
5. British National Formulary. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London: BMA, RPS; 2000.
6. OECD Guideline for testing of chemical. Acute eye irritation/corrosion. No. 405. Adopted 2002.
7. García G, Palacios M, Gazapo R, Pérez L. Elaboración de una metodología para la evaluación de la irritabilidad oftálmica y validación con diferentes métodos. Rev Cubana Farm. 1988;22:5.
8. International Conference on Harmonization. Validation of Analytical Procedures. Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Geneva: ICH-Q2A; 1995.
9. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation. FDA & Center for Drugs Evaluation and Research (CDER). 2000. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

Recibido: 8 de junio de 2010.

Aprobado: 17 de julio de 2010.

MSc. *Anna Karelia Collado Coello*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1 605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10 600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [karelia.collado@cidem.sld.cu](mailto:karelia.collado@cidem.sld.cu)