

Desarrollo de una solución inyectable de enrofloxacin 10 %

Development of an injectable solution of enrofloxacin 10 %

Lázara Sulin González-Ferrer^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6008-1306>
Maybel Rosa González-Mirabal¹ <https://orcid.org/0000-0002-2505-6444>
Yadira Aguado-Urbe¹ <https://orcid.org/0000-0001-7480-0295>
Rafael Francisco Semanat-Ferrer¹ <https://orcid.org/0000-0002-1422-0499>
Ylenia Piñero-Champagne¹ <https://orcid.org/0000-0001-5937-0020>

¹Empresa de Productos Inyectables LABIOFAM, La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: sulin@infomed.sld.cu

Recibido: 23 de febrero de 2024

Aprobado: 2 de mayo de 2024

RESUMEN

La enrofloxacin es una fluoroquinolona de uso veterinario exclusivo, con acción antimicrobiana de amplio espectro y micoplasmicida. El objetivo del trabajo fue desarrollar una solución inyectable de enrofloxacin 10 % para uso veterinario. Se elaboraron dos formulaciones variando el empleo de solubilizante y cosolventes, para lograr la solubilidad del fármaco y se seleccionó la de mayor estabilidad físico-química y microbiológica. Se realizó estudio de estabilidad a largo plazo a tres lotes pilotos fabricados de la formulación elegida durante 18 meses, así como la estabilidad en uso del producto por 28 días. La variante dos de formulación fue seleccionada por ser la más estable. Todos los lotes cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas en las condiciones de almacenamiento propuestas. El producto resultó estable durante 18 meses y 28 días, una vez abierto el frasco a temperatura ambiente y protegido de la luz, en bulbos ámbar de 20 mL, por lo que puede emplearse en medicina veterinaria.

Palabras claves: enrofloxacin; inyectable; desarrollo de medicamentos; veterinaria.

ABSTRACT

Enrofloxacin is a fluoroquinolone for veterinary use only, with broad-spectrum antimicrobial and mycoplasmicidal action. The objective of the work was to develop an injectable solution of enrofloxacin 10 % for veterinary use. Two formulations were prepared varying the use of solubilizer and cosolvents to achieve the solubility of the drug and the one with the highest physical-chemical and microbiological stability was selected. A long-term stability study was carried out on three pilot lots manufactured with the chosen formulation for 18 months, as well as the stability in use of the product for 28 days. Formulation variant two was selected for being the most stable. All batches met the quality specifications established in the proposed storage conditions. The product is stable for 18 months and 28 days once the bottle is opened at room temperature and protected from light, in 20 mL amber bulbs, so it can be used in veterinary medicine.

Keywords: enrofloxacin; injectable; drug development; veterinary.

INTRODUCCIÓN

El mundo se enfrenta a una crisis sanitaria sin precedentes provocada por enfermedades infectocontagiosas. Según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud, se estima que el 60 % del total de las enfermedades infecciosas registradas en humanos, son de origen animal (zoonóticas), representando, además, un 75 % de las enfermedades emergentes a nivel global.^(1,2)

Actualmente, se cuenta con una estrategia mundial conocida como: Una sola Salud (*One Health*, en inglés), un concepto introducido en el año 2000, que implica un cambio de paradigma y determina que la salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a sus ecosistemas.⁽¹⁾

Combatir todos los patógenos zoonóticos controlándolos en la fuente animal es la solución más eficaz y más económica para proteger al hombre. Tampoco deben olvidarse los patógenos que, sin ser zoonóticos, tienen consecuencias negativas sobre la producción de proteínas de origen animal, en particular en los países en desarrollo, ya que los problemas de producción y de disponibilidad alimentaria cuantitativa y cualitativa, conducen también a graves problemas de salud pública.⁽³⁾

Los fármacos veterinarios se utilizan, en la producción animal, para tratar o prevenir enfermedades, mejorando así la productividad animal y la producción de alimentos de alto valor nutritivo como carne, leche y huevos, para cubrir la demanda del consumo humano.⁽⁴⁾

Los antimicrobianos han representado y representan un enorme avance en la medicina. Su descubrimiento determinó una nueva era en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, han disminuido la mortalidad y han contribuido a prolongar y mejorar la calidad de vida,⁽⁵⁾ tanto en los seres humanos, como en los animales.

Dentro de la amplia gama de antimicrobianos empleados para tratar las enfermedades infecciosas de origen bacteriano, se encuentran las quinolonas, dentro de ellas está la enrofloxacin una fluoroquinolona de tercera generación de efecto bactericida y micoplasmicida, dosis dependiente con efecto postantibiótico y de uso veterinario exclusivo.⁽⁶⁻⁸⁾ Este fármaco se emplea en bovinos, equinos, caprinos, ovinos, porcinos, conejos, alpacas, perros, gatos,^(6,7,8,9,10,11,12) llamas⁽¹³⁾ y búfalos^(14,15). Las reacciones adversas no son muy frecuentes a las dosis

recomendadas, entre ellas destacan el distrés gastrointestinal, estimulación del sistema nervioso central, cristaluria e hipersensibilidad.⁽⁶⁾

La enrofloxacin ejerce una actividad bactericida mediante un mecanismo de acción basado en la inhibición de la subunidad A de la ADN-girasa (Topoisomerasa II) bacteriana, impidiendo la rotación axial negativa de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN).^(6,10,11,16,17,18) En las bacterias Gram positivas, la diana fundamental es la Topoisomerasa IV en lugar de la Topoisomerasa II. Con este mecanismo, se bloquea el proceso de replicación, transcripción y recombinación del ADN bacteriano.⁽¹⁶⁾

Este fármaco es eficaz contra microorganismos que son resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, antagonistas del ácido fólico y macrólidos.^(7,16)

La Empresa de Productos Inyectables LABIOFAM, se propuso como objetivo desarrollar una solución inyectable de enrofloxacin al 10 % cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) es la enrofloxacin, para su uso en medicina veterinaria y el estudio de estabilidad, con la finalidad de sustituir las importaciones de este producto en Cuba. Este antimicrobiano está considerado de importancia crítica por la Organización Internacional de Salud Animal (OIE).⁽¹²⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

El IFA enrofloxacin (Shangdong Yikoto economic and trade Co, Ltd; China) y los excipientes utilizados en el desarrollo de la formulación L-arginina (Tames Trading, España), propilenglicol (Dongying Hi-Tech Spring Industry Co, Ltd; China), NaOH o KOH (Merck, Alemania), alcohol bencílico (Merck, Alemania) y el agua para inyección (Empresa de Productos Inyectables, Cuba) fueron de calidad farmacéutica, y se verificaron sus requisitos de calidad según lo reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 42.

La cristalería se encontraba debidamente certificada. Los reactivos son de calidad reactivo químico y el equipamiento de laboratorio y de producción estaban aptos para su uso.

Teniendo en cuenta que el producto para desarrollar es una solución inyectable multiuso y la ligera solubilidad del IFA en agua, se elaboraron dos variantes de formulación, cuya composición se muestra en la [tabla 1](#). La concentración de enrofloxacin en ambos casos fue de 100 mg/mL. Las otras materias primas, excepto

el preservio que se mantuvo constante, variaron sus cantidades, pero siempre dentro del intervalo aprobado para las formulaciones parenterales.

El envase primario empleado fue bulbos ámbar de 20 mL calidad hidrolítica II, con tapones de goma de clorobutilo y sellos de aluminio anodizados con opérculo de 20 mm.

Tabla 1- Variantes de formulaciones de enrofloxacin 10 %

Materias primas		Cantidad
Variante 1	Variante 2	
Enrofloxacin	Enrofloxacin	10 %
-	L-arginina	≤ 20 %
Propilenglicol	Agua para inyección	≤ 50 %
NaOH o KOH	NaOH o KOH	c.s
Alcohol bencílico	Alcohol bencílico	≤ 2 %
Agua para inyección	Propilenglicol	Csp 100 %

En ambas formulaciones se evaluaron, como parámetros, las características organolépticas, pH, valoración y esterilidad por un período de seis meses, al cabo del cual se escogió la de mejores resultados en cuanto a estabilidad físico-química y microbiológica, para continuar los estudios.

Se validaron dos métodos analíticos para determinar enrofloxacin, uno para el estudio de estabilidad reportado en la USP 42 para cuantificar el IFA en una suspensión por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), y el otro desarrollado en el laboratorio para el control de la calidad por espectrofotometría UV. La metodología empleada fue la descrita en las regulaciones vigentes de validación de procedimientos analíticos Q2 (R2) de la conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos ICH y Anexo 01 de la Regulación No. 37-2012 del CECMED.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Para la determinación de enrofloxacin por CLAR, se utilizó un sistema cromatográfico compuesto por una bomba Smartline-1000 conectada a un detector de Arreglo de Fotodiodos 2600 (Knauer, Alemania), con un volumen de inyección de 10 µL y la señal procesada por el software Clarity Chrom. La fase móvil consistió en una mezcla desgasificada de acetonitrilo: ácido fosfórico 50 mM (15:85) (v/v). La solución de referencia y la solución de ensayo se diluyeron con fase móvil hasta obtener una concentración de 0,1 mg/mL. Para la separación cromatográfica se utilizó una columna de Luna, 5 µm RP C18, 250 x 4,6 mm, 40°. Se estableció como longitud de onda 277 nm y una velocidad de flujo de 1 mL/min.

En el caso del método para el control de la calidad, se empleó un espectrofotómetro Biochrom (modelo Libra

S70 (Japón), celda 1 cm de paso óptico. Se leyeron ambas soluciones (referencia y de ensayo) a una concentración de 0,01 mg/mL diluidas en ácido clorhídrico 0,1 N a una longitud de onda de 330 nm. El blanco fue el mismo disolvente utilizado para las diluciones. El material de referencia empleado fue enrofloxacin, con una pureza de 100 %, proveniente de la India.

El estudio de estabilidad se realizó a tres lotes pilotos fabricados con la tecnología existente en la empresa para la producción de parenterales de pequeño volumen, sin cambios adicionales. Los envases se almacenaron en condiciones de temperatura 30 ± 2 °C, y se evaluaron desde el punto de vista físico - químico y microbiológico con una frecuencia de 0, 3, 6, 9, 12 y 18 meses a partir de la fecha de fabricación, con el objetivo de establecer la vida útil del producto bajo esas condiciones de almacenamiento.^(21,22,23) También se determinó la estabilidad en uso del producto por 28 días.

A los datos obtenidos en el estudio de estabilidad, se le realizó un análisis de tendencia; previamente se comprobó el cumplimiento del parámetro de agrupamiento o poolability (análisis de covarianza); para ello se utilizó el programa estadístico Minitab 17.^(24,23,25)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se comprobó que todas las materias primas cumplían con las especificaciones de calidad establecidas en la USP 42, por lo que estaban aptas para su uso farmacéutico y, por ende, para el desarrollo de la solución inyectable.

Durante el desarrollo de la formulación de las dos variantes en estudio, la variante uno fue descartada, al presentar, transcurridas veinticuatro horas de su preparación, un precipitado indicativo de la inestabilidad de esta formulación, por no lograr la solubilidad del IFA, poco soluble en agua, por lo que no se continuaron los ensayos al no cumplir con las características organolépticas. La segunda variante mantuvo todas las especificaciones de calidad físico-química y microbiológica durante el período analizado, por tanto, se seleccionó para continuar los estudios; se logró la disolución de la enrofloxacin al 10 % y que esta se mantuviera en el tiempo, con la inclusión de otro excipiente con función solubilizante a diferencia de la variante uno. Se empleó preservio al diseñarse una solución inyectable para envase multidosis. En ambos casos, se ajustó el pH, lográndose mantener los valores

de este con muy poca variación dentro de los límites registrados en la literatura para este producto (9,5-12,5).⁽⁸⁾

El sistema de envase-cierre se seleccionó teniendo en cuenta las características de la enrofloxacin, reportadas en la farmacopea y de productos similares que se comercializan actualmente.⁽⁸⁾

Los métodos analíticos por CLAR y espectrofotometría UV ofrecieron fiabilidad para determinar la valoración de la enrofloxacin, tanto para estudio de estabilidad, como para el control de calidad respectivamente, cumpliendo con los parámetros determinados: especificidad, exactitud, precisión e intervalo y linealidad en el último caso.

Los lotes fabricados a escala piloto se elaboraron con el mismo equipamiento establecido en la empresa para la producción de soluciones inyectables de pequeño volumen, sin necesidad de realizar ajustes al proceso, de este modo se evidencia la consistencia del proceso, y se asegura su futura producción con la tecnología instalada sin contratiempos.

Los tres lotes de enrofloxacin 10 % almacenados a una temperatura 30 ± 2 °C y protegidos de la luz en el envase primario propuesto, cumplieron con las especificaciones de calidad en el estudio de estabilidad a largo plazo (características organolépticas, identificación, pH, valoración, esterilidad y endotoxinas bacterianas) y de frasco en uso (características organolépticas, pH, valoración y esterilidad) durante el período analizado 18 meses y 28 días, respectivamente, cuyos resultados se muestran en las [tablas 2 y 3](#), demostrándose así su estabilidad.

Para estimar la vida útil del producto, se realizó un análisis de covarianza para ambos parámetros (valoración y pH), el cual arrojó que se podía establecer un único modelo para dicha predicción con los datos obtenidos en cada caso, pues los valores de p resultantes del análisis de regresión fueron mayores de 0,25, como lo establece la ICH Q1E; 0,984 y 0,343 para la pendiente, y de 0,755; 0,757; 0,998 y 0,460; 0,848 y 0,581 para el intercepto, respectivamente.^(24,25)

Tabla 2- Resultados del estudio de estabilidad a largo plazo de la enrofloxacin 10 %

Parámetros	Norma	Tiempo (meses)	Lotes		
			19001	19002	19003
Características organolépticas	Solución transparente amarilla, libre de partículas extrañas	0	C	C	C
		3	C	C	C
		6	C	C	C
		9	C	C	C
		12	C	C	C
		18	C	C	C
Identificación	Enrofloxacin: el tiempo de retención del pico principal de la solución de ensayo corresponde al de la solución de referencia	0	C	C	C
		3	C	C	C
		6	C	C	C
		9	C	C	C
		12	C	C	C
		18	C	C	C
pH	9,5-12,5	0	10,16	10,17	10,16
		3	10,13	10,19	10,18
		6	10,05	10,07	10,08
		9	10,09	10,08	10,01
		12	10,14	10,14	10,13
		18	10,05	10,06	9,94
Valoración (%)	90-110	0	99,62	99,63	99,64
		3	99,70	99,54	99,59
		6	99,68	99,48	99,56
		9	99,61	99,47	99,53
		12	99,58	99,47	99,50
		18	98,67	98,54	98,56
Esterilidad	Estéril	0	C	C	C
		18	C	C	C
Endotoxinas bacterianas	No más de 1,0 UE/mg de enrofloxacin	0	C	C	C
		18	C	C	C

C: Corresponde

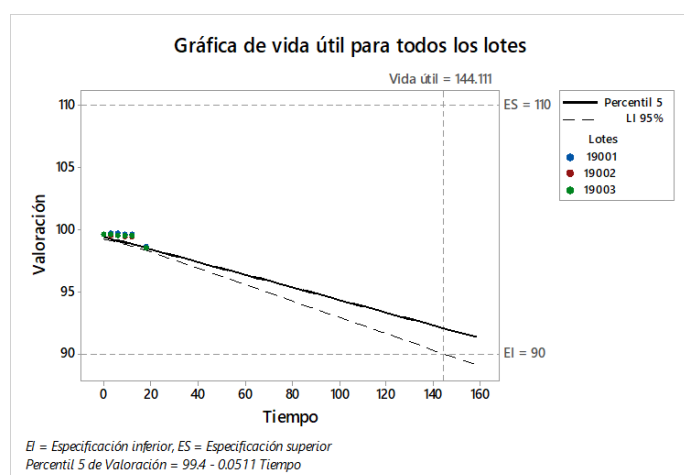
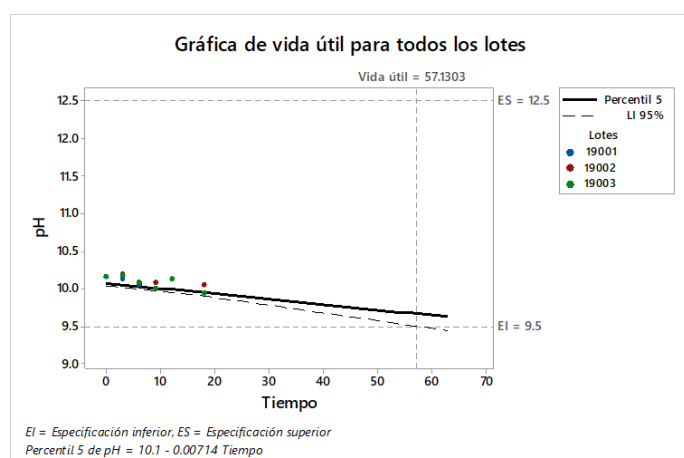
Tabla 3- Resultados del estudio de frasco en uso de la enrofloxacin 10 %

Parámetros	Tiempo				
	Inicial	7 días	15 días	21 días	28 días
Características organolépticas	C	C	C	C	C
pH	9,85	9,83	9,84	9,82	9,82
Valoración (%)	99,50	99,48	99,13	99,08	98,97
esterilidad	C	-	-	-	C

C: Corresponde

La valoración mostró una cinética de degradación similar para los tres lotes, como puede observarse en la [figura 1](#). La predicción del período de validez se calculó a partir del límite inferior de intervalo de confianza para un 95 %, y fue de 144,11 meses, muy superior al propuesto en este estudio.

La [figura 2](#) corresponde al pH, y también se aprecia un comportamiento semejante entre los lotes, cuya recta de regresión permanece casi constante, con una vida útil estimada de 57,13 meses.

**Fig. 1-** Comportamiento del parámetro valoración**Fig. 2-** Comportamiento del parámetro pH

El análisis de tendencia para la estabilidad del inyectable de enrofloxacin al 10 % arrojó para la valoración y el pH un período de vencimiento muy superior a los 18 meses, lo que señala una baja degradación del fármaco, por lo que se establece este tiempo como período de validez provisional, el cual podría ser mayor según estos resultados y se confirmaría con el estudio de estabilidad de lotes industriales.

CONCLUSIONES

Se obtuvo una solución inyectable de enrofloxacin 10 %, la cual puede ser empleada con seguridad y eficacia durante 18 meses, una vez abierto el envase durante 28 días en las diferentes especies animales, contribuyendo así al bienestar animal y a una mayor productividad en el caso de las especies que se destinan a la producción de alimentos.

AGRADECIMIENTOS

A Katarzyna Wróbel, Kazimierz Wróbel y Francisco Javier Acevedo, de la Universidad de Guanajuato, por el apoyo brindado para la realización y revisión de este manuscrito; a los revisores anónimos de la Revista Cubana de Química por sus valiosos comentarios para mejorar el presente documento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE SALUD ANIMAL. UNA SOLA SALUD. [fecha de consulta: 14-07-2023];. Disponible en: <https://www.woah.org/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/una-sola-salud/>
2. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Ministerio de Salud Pública. República de Cuba [fecha de consulta: 14-07-2023];. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/6-de-julio-dia-mundial-de-las-zoonosis>

3. ORGANIZACIÓN INTERNACIONAL DE SALUD ANIMAL. *El concepto una sola salud: enfoque de la OIE 2021*. Boletín No. 2013-1, pp. 1.
4. CANTERO, D.; BROWN, W.; GONZÁLEZ, M.; FERNÁNDEZ, I.; VALDEZ, A. C. “Inocuidad alimentaria versus residuos de medicamentos de uso veterinario: un acercamiento a la panorámica actual”. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2021; **31** (1):236-257. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.
5. GONZÁLEZ, J.; MAGUIÑA, C.; GONZÁLEZ, F. DE M. “La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio”. *Acta Med Peru*. 2019; **36** (2), 145-51. ISSN 1728-5917. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200011
6. PLUMB, D. C. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7th ed. Stockholm Sweden: PharmaVet Inc; 2011. ISBN: 978-0-470-95964-0.
7. SUMANO LÓPEZ, H. S. “Complejo recristalizado de clorhidrato de enrofloxacin dihidratado, y método para obtener el mismo”. [Patente]; México, WO2015088305A1, 2013. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2015088305A1/es>
8. ŠANDOR, K. *et al.* “In-use stability of enrofloxacin solution for injection in multi-dose containers”. *Acta Veterinaria (Beograd)*. 2012, **62** (2-3), 213-25. DOI: <https://doi.org/10.2298/AVB1203213S>
9. PATEL, K. M.; SUHAGIA, B. N.; SINGHVI, I. “Analytical Method Development and Validation for Enrofloxacin in Bulk and Formulation by RP-HPLC Method”. *American Journal of PharmTech Research*. 2018, **8**(2), 176-185. ISSN: 2249-3387. Disponible en: http://ajptr.com/assets/upload/publish_article/AJPTR-82013_2658.pdf
10. YANG, F. *et al.* “Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin following single oral administration in yellow river carp (*Cyprinus carpio haematoperus*)”. *Front. Vet. Sci.* 2022, **9**. PMID: PMC 8855120. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.822032>
11. FUENTES, V. O. “Resultados del estudio del efecto interactivo entre amoxicilina y enrofloxacin para uso en terapia y prevención de enfermedades en medicina veterinaria”. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research, Curitiba*. 2022, **5**(2), 2228-2275. DOI: <https://doi.org/10.34188/bjaerv5n2-065>
12. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD ANIMAL OIE. *Lista de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria*. Junio 2021. [fecha de consulta: 14-07-2023]; Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/06/e-oie-lista-antimicrobianos-junio2021.pdf>
13. HIMELFARB, M.; LANGRE, R.; MATÍAS, S. “Evolución de los niveles séricos de enrofloxacin y su metabolito activo, ciprofloxacina, tras administración intramuscular y subcutánea en llamas”. *RCCV* 2007; **1**(2): 468-474. ISSN: 1988-2688. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/38810036.pdf>
14. DAUNDKAR, P. S.; VEMU, B.; DUMKA, V. K.; SHARMA, S. K. “Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in buffalo calves”. *Vet Med Sci*. 2015; **1**(2), 63-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5645818/>
15. MESQUITA, A. A.; MARCIO DA COSTA, G. VIEIRA, F.; ALVES, F.; BRANDÃO, E. M. “Mastite em rebanhos bubalinos e sua suscetibilidade a antimicrobiano”. *PUBVET* 2017 Jan; **11**(1): 62-73. DOI: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v11n1.62-73>
16. OTERO, J. L.; MESTORINO, N.; ERRECALDE, J. O. “Enrofloxacin: una fluorquinolona de uso exclusivo en veterinaria. Parte I: química, mecanismo de acción, actividad antimicrobiana y resistencia bacteriana”. *Analecta veterinaria*. 2001, **21**(1), 31-41. ISSN: 1514-2590. Disponible en: <https://core.ac.uk/reader/301032180>
17. ASWATHY, S. R.; MUHAS, C.; ANJALI SRUTHY, S.; DEVI SWAPNA, P. V.; GOPINATH, U. “Validation and application of RP-HPLC method for quantification of enrofloxacin in pure and veterinary dosage forms”. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2022; **14**(2), 42-47. DOI: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2022v14i2.43053>
18. XU, N. *et al.* “Plasma and tissue kinetics of enrofloxacin and its metabolite, ciprofloxacin, in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*) after a single oral administration at different temperatures”. *Journal comparative biochemistry and physiology part c toxicology and pharmacology*. 2023; **266**. 109554. ISSN: 1532-0456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109554>
19. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised guideline. Validation of analytical procedures Q2 (R2). Switzerland. ICH. 2022. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2-R2_Document_Step2Guideline_2022_0324.pdf
20. CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS. Anexo 01 de la

Regulación No. 37-2012. *Validación de métodos analíticos*. La Habana. CECMED. 2014. Disponible en:

<https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/validaciondemetodosanaliticos.pdf>

21. INSTITUTO DE MEDICINA VETERINARIA. LABORATORIO DE CONTROL ESTATAL. *Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el registro de medicamentos veterinarios nuevos y conocidos*. La Habana. IMV. 2003.

22. COMITÉ DE LA AMÉRICAS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS (CAMEVET). *Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios*. Reg-Est 001. CAMEVET. 2019. Disponible en: <https://rr-america.woah.org/wp-content/uploads/2020/03/reg-est-001-esp-por.pdf>

DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que no existen conflictos de interés en el manuscrito presentado.

23. TEMBHARE, E; RADHESHYAM, K.; JANRAO M. "An approach to drug stability studies and shelf-life determination". *Archives of Current Research International*. 2019, **19**(1), 1-20. DOI: <https://doi.org/10.9734/ACRI/2019/v19i130147>.

24. ROMERO, M. "Estadística para estudios de estabilidad (I)". *Pharmatech*. 2019; **46**, 38-40. ISSN: 2340-2105. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20191113/estadistica-para-estudios-estabilidad-1>

25. Romero, M. "Estadística para estudios de estabilidad (II)". *Pharmatech*. 2020; **48**, 32-33. ISSN: 2340-2105. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20200227/estadistica-estudios-estabilidad>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Lázara Sulin González Ferrer: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, redacción y revisión.

Maybel Rosa González Mirabal: investigación, análisis formal, validación, redacción y revisión.

Rafael F. Semana Ferrer: investigación, recursos, validación, redacción y revisión.

Yadira Aguado Uribe: investigación, redacción y revisión.

Ylenia Piñero Champagne: investigación, redacción y revisión.

.