

**Título:** “Introducción y generalización de 6 medicamentos genéricos para uso oftálmico, en el Sistema de Salud Cubano”.

**Autores:** MSc Ania González Cortezón ([ania.cortezon@infomed.sld.cu](mailto:ania.cortezon@infomed.sld.cu)), MSc Karelia Collado Coello, MSc Armando Gato del Monte, MSc Martha Botet García, MSc Caridad García Peña, MSc Dunia Cazanave Guarnaluce, MSc Aylema Romero Díaz, MSc Addis Bellman Menéndez, MSc Alicia Lagarto Parra, MSc Martha Gómez Carril, Lic. Iván Morales Lacarrere, DrC Xiomara Pérez Gutiérrez, Téc. Odalys Achón Tula, Téc. Yanet Montes de Oca Porto, MSc Yenilén Troche Concepción, Lic. Diana Pereda Rodríguez, Téc. Marisleidis Vegué, Téc. Jesús Domínguez Peña, Téc. Micaela Couret Trápana, Lic. Ayadamis Martín Sosa.

**Centro de procedencia:** Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM).

**Palabras Claves:** Diseño de formulación, colirios, estabilidad.

**PREMIO DE LA INSTANCIA CENTRAL DEL CONCURSO Premio Anual de la Salud 2012**

## RESUMEN

**Objetivo:** Desarrollar e Introducir en la industria farmacéutica cubana, seis nuevos medicamentos: Diclofenaco de sodio 0.1%, Fosfato de Dexametasona 0.1%, Dorzolamida 2%, Fenilefrina 10% más Tropicamida 1%, Prednisolona 0.5% y Cloruro de sodio hipertónico 5%, para uso oftálmico, que cumplan con todas las especificaciones farmacéuticas requeridas internacionalmente.

**Métodos:** Se estudiaron diferentes variantes tecnológicas para cada uno de los productos, empleando sustancias auxiliares de uso común en la Industria Farmacéutica para la elaboración de soluciones oftálmicas, aplicando un diseño que permitiera evaluar los diferentes excipientes, tales como: tipo de agente viscosante, preservante antimicrobiano, solvente, agente isotonzante y sistemas buffer con el que se lograra el pH de máxima estabilidad en la formulación, optimizando las cantidades a emplear de cada uno.

**Resultados:** El desarrollo tecnológico de las diferentes formulaciones, resultó satisfactorio, obteniéndose seis productos que cumplen con todas las especificaciones de las técnicas descritas para tal fin, tanto para el control de la calidad como para los estudios de estabilidad de los mismos. Se comprobó que las preparaciones mantienen sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas por un período de 12 meses para el Diclofenaco de sodio y 24 meses para las restantes, almacenadas a una temperatura controlada por debajo de 25°C, inalterables.

**Conclusiones:** Con el desarrollo de este trabajo, se obtuvieron seis formulaciones, en forma de colirio, que cumplen con todas las especificaciones de calidad descritas para este tipo de forma farmacéutica. Estos medicamentos se encuentran actualmente a disposición de nuestros pacientes, permitiendo el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades oftalmológicas de diferentes signos, sumando además, nuevos medicamentos en la cantera de productos que forman parte de la Operación Milagros. Económicamente resulta un gran aporte al país la producción nacional de estos productos, pues reduce el costo del tratamiento por concepto de sustitución de importaciones.

## INTRODUCCION

Los colirios constituyen la principal forma farmacéutica destinada a la vía de administración oftálmica. El desarrollo en la actualidad, de nuevas formas de dosificación, permite disponer por esta vía, de una amplia gama de preparados, posibilitando así un enriquecimiento terapéutico para la ciencia médica en el tratamiento de enfermedades de diferentes patologías. (Faulí i Trillo, 2000)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), constituyen una clase de medicamentos, cuyo empleo ha alcanzado una rápida difusión en la terapéutica. El **Diclofenaco de sodio** es un compuesto que pertenece al grupo de los AINES, tiene propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas pronunciadas y es muy utilizado a nivel mundial para tratar múltiples dolencias. Para uso oftálmico es empleado en el tratamiento de conjuntivitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales y en el de inflamación de la córnea y la conjuntiva debidas a traumatismos que no estén asociados con infección. Es también muy utilizado para reducir la inflamación subsecuente a la cirugía de cataratas y la inhibición de la miosis durante la operación de cataratas. (BP, 2004; Martindale, 2009; The Merc Index, 2001; Rosenstein E, 2001)

La **Dexametasona Sodio Fosfato**, es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. Como glucocorticoide, es unas 20 veces más potente que la Hidrocortisona y 5 a 7 veces más potente que la Prednisona. Además, es uno de los corticoides de acción más prolongada. Se presenta en el mercado en diversas formas farmacéuticas (cremas, aerosoles por inhalación, ungüentos oftálmicos, inyectables y colirios). En oftalmología, es utilizada en el tratamiento tópico de infecciones del polo anterior del ojo con componente inflamatorio, causadas por gérmenes sensibles a la Gentamicina. Además, en afecciones de conjuntivitis y blefaroconjuntivitis infecciosas y alérgicas, queratitis (superficial, profunda, flictenular, esclerosante y del acné rosáceo) así como en la escleritis y episcleritis. (Pharmacopeia Japanese, 2006; Real Farmacopea Española, 2005; BP, 2007; Voigt R., 1979)

El glaucoma es una enfermedad ocular crónica, lentamente progresiva y asintomática en sus fases iniciales, habitualmente bilateral aunque de presentación asimétrica, que produce alteraciones irreversibles en el nervio óptico, causantes de déficit campimétricos, más o menos típicos y en última instancia, de ceguera. Junto con la degeneración macular senil y la retinopatía diabética, constituye una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados, considerándosele responsable de más de un 10% de los nuevos casos. La **Dorzolamida** es un inhibidor de la anhidrasa carbónica formulada para uso oftalmológico. Es una sulfonamida, empleada muy eficazmente en el tratamiento de esta enfermedad. (Moreno LP, 2000; Marchetti A., 2001; Khaw PT, 2004; Demailly, 2000).

El colirio de **Fenilefrina 10 %** más **Tropicamida 1 %**, se emplea en la práctica médica como antihistamínico, analgésico, midriático y ciclopléjico. El Hidrocloruro de Fenilefrina específicamente, es un agente simpaticomimético principalmente con efectos directos sobre los receptores adrenérgicos. Produce dilatación pupilar y vasoconstricción, es un midriático de acción corta con leve acción ciclopléjica. Posee actividad predominantemente  $\alpha$ -adrenérgica y no tiene un efecto estimulante significativo sobre el SNC a las dosis habituales. Por su parte, la Tropicamida es un fármaco anticolinérgico que bloquea las respuestas del músculo esfinteriano del iris y del músculo acomodativo del cuerpo ciliar a la estimulación por acetilcolina. La solución al 0,5 % produce dilatación de la pupila (midriasis); la solución al 1 % produce parálisis de la acomodación (cicloplejía), así como midriasis. (PDR, 2003; Goodman and Gilman, 1994)

La **Prednisolona** es un corticosteroide que tiene principalmente actividad glucocorticoide. Es un potente antiinflamatorio y tiene efectos inmunosupresores, al menos en parte, a través de

la inhibición de la liberación de varias citocinas y son principalmente estos efectos los que se utilizan clínicamente. A nivel ocular, inhibe el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración fagocítica que son las causantes de la inflamación aguda al igual que la proliferación capilar, la deposición de colágeno y formación de cicatrices. (Medline Plus; 2011, Vademecum; 2005)

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. La **solución hipertónica de Cloruro de sodio** es un colirio antiinflamatorio, cuyo mecanismo se basa en la eliminación del exceso de líquido de la córnea. (Dohlman Ch., 1994)

Entre las líneas de investigación con que cuenta el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), se encuentra un proyecto, donde su objetivo principal es el desarrollo de un gran número de formulaciones para el tratamiento oftálmico de diferentes patologías, para consumo nacional y la Operación Milagros, que cumplan con todos los estándares de calidad establecidos internacionalmente para este tipo de forma terminada.

En el presente trabajo, el CIDEM y el Laboratorio Farmacéutico Julio Trigo, nos dimos a la tarea de desarrollar, introducir a nivel industrial y generalizar seis formulaciones, para ser administradas por vía oftálmica conteniendo, Diclofenaco de sodio 0.1%, Fosfato de Dexametasona 0.1%, Dorzolamida 2%, Fenilefrina 10% más Tropicamida 1%, Prednisolona 0.5% y Cloruro de sodio hipertónico 5%, estables física, química y microbiológicamente, cumpliendo con todas las especificaciones de calidad que se exigen para estos productos a nivel internacional.

## **OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar e Introducir en la industria farmacéutica cubana, seis nuevos medicamentos: Diclofenaco de sodio 0.1%, Fosfato de Dexametasona 0.1%, Dorzolamida 2%, Fenilefrina 10% más Tropicamida 1%, Prednisolona 0.5% y Cloruro de sodio hipertónico 5%, para uso oftálmico, que cumplan con todas las especificaciones farmacéuticas requeridas internacionalmente.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Desarrollar las 6 formulaciones para uso oftálmico, que cumplan con todos los requerimientos de calidad para este tipo de forma farmacéutica.
- Definir los procedimientos tecnológicos más adecuados para la obtención de productos terminados con la calidad requerida.
- Establecer las especificaciones de calidad para el control del producto final.
- Llevar a cabo los estudios de irritabilidad oftálmica de los productos.
- Realizar la validación de las técnicas analíticas para el control de la calidad y estudios de estabilidad de los productos desarrollados.
- Realizar los estudios de estabilidad acelerada y por vida de estante de las formulaciones propuestas.
- Registrar los productos en el CECMED.
- Realizar la introducción industrial de los medicamentos en los Laboratorios Julio Trigo.
- Determinar los impactos económico, social y ambiental de los productos.

## DISEÑO METODOLÓGICO

Para llevar a cabo el trabajo experimental, se emplearon como sustancias farmacéuticamente activas: Diclofenaco de sodio correspondiente al lote DS/0801/018, procedente de China, Dexametasona Sodio Fosfato, lote K0816 de Newchem, Dorzolamida Clorhidrato de REGATIVES S.L, España, del lote OL0020506, Fenilefrina Clorhidrato del lote 1022012 y Tropicamida con número de lote 1006816, adquiridas ambas de la firma Boehringer, Alemania, Fosfato Sódico de Prednisolona de la firma Crystal (España) con lote C092AX011 y Cloruro de sodio (Shena Hemonehiad Cor Suiah, China, identificada con el lote 000516), en todos los casos, valoradas previamente en los Laboratorios del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), según las especificaciones de calidad reportadas en la USP 30. (USP 30, 2007)

Los excipientes utilizados en todas las formulaciones, se analizaron por las técnicas oficiales correspondientes (USP 30), para comprobar la concordancia con los requisitos exigidos para cada uno de ellos. Todos los reactivos empleados fueron de calidad para análisis y los equipos y cristalería de laboratorio se encontraban debidamente certificados. (USP 30, 2007)

El diseño de formulación estuvo encaminado a la búsqueda de excipientes que permitieran obtener un producto terminado con adecuadas propiedades físico-químicas, obteniéndose para cada caso soluciones transparentes, sin partículas extrañas en el seno de la solución. En este sentido fue necesario fabricar diferentes variantes tecnológicas para cada uno de los productos, empleando sustancias auxiliares de uso común en la Industria Farmacéutica para la elaboración de soluciones oftálmicas, aplicando un diseño que permitiera evaluar los diferentes excipientes, tales como: tipo de agente viscosante, preservante antimicrobiano, solvente, agente isotonzante y sistemas buffer con el que se lograra el pH de máxima estabilidad en la formulación, optimizando las cantidades a emplear de cada uno. (Faulí i Trillo, 2000; Vila J., 2001)

Para el envase se emplearon frascos de polietileno de baja densidad con o sin master bash, de 5mL de capacidad, fabricados in situ por la llenadora Bottel Pack, con tapa perforante de polietileno de alta densidad y sello de inviolabilidad, que igualmente fueron analizados para comprobar que cumplían con los requisitos establecidos para su uso farmacéutico.

Las formulaciones resultantes de los diferentes diseños, fueron evaluadas desde el punto de vista analítico como control de calidad. Se estudió el efecto de la influencia de la luz para cada producto, lo cual demostró la necesidad del empleo o no del master bash en los frascos para la protección de los mismos.

En los estudios de irritabilidad oftálmica, se determinó el potencial irritante ocular de cada formulación, utilizando conejos albinos Nueva Zelanda machos, de 1,8 a 2,0 kg de peso corporal, procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), los cuales fueron mantenidos durante el ensayo en la sala con temperatura controlada de  $22.0 \pm 2.0$  °C y ciclo de luz-oscuridad 12/12 h, según como viene establecido en la norma No 405 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD). (OECD, 2002; García G., 1988)

El control químico del producto terminado de cada formulación, se realizó según técnicas analíticas reportadas en las Farmacopeas oficiales o técnicas desarrolladas en el CIDEM, siendo estandarizadas o validadas, respectivamente. Fue necesario el desarrollo de técnicas analíticas para los productos Diclofenaco de sodio, Dorzolamida, Fenilefrina y Tropicamida, mientras que el resto de los productos fueron analizados tal como aparece reportado en la USP 30. El control microbiológico de los mismos, se realizó según la técnica descrita por la USP 30. (USP 30, 2007; Regulación 41 CECMED, 2007)

Con la formulación de mejores resultados de cada producto, se elaboraron los 3 lotes para los estudios de estabilidad a escala piloto, en el Laboratorio Farmacéutico Julio Trigo,

fabricando un volumen correspondiente al 10% de la capacidad instalada en dicha industria. Se identificaron los puntos críticos del proceso, se fijaron los parámetros tecnológicos en cada una de las etapas y se establecieron los controles del proceso.

Los estudios de estabilidad se realizaron de forma acelerada (por 6 meses), por vida de estante (durante 24 meses) y de frasco en uso (por 28 días), empleando muestras de los 3 lotes fabricados de cada uno de los productos en los envases propuestos. En el estudio de estabilidad acelerada se pudo estudiar el comportamiento del producto frente a condiciones drásticas de temperatura, humedad y expuesto a la luz natural. Para ello se tomaron muestras correspondientes a los tres lotes, en cada uno de los envases estudiados y se colocaron a una temperatura de 40.0 °C durante 6 meses, realizándose mediciones de contenido de principio activo y pH al inicio, 1, 2, 3 y 6 meses. Igualmente se colocaron muestras en condiciones de humedad a 75 % y a la luz natural en frascos transparentes durante 6 meses. Paralelamente se estudió el comportamiento de las características organolépticas.

Para el estudio de estabilidad por vida de estante, las muestras almacenadas a la temperatura entre 15 y 25°C, fueron valoradas al inicio y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de fabricados, determinando también el pH de la solución. Paralelamente se realizaron estudios para conocer el comportamiento microbiológico de las muestras realizándose determinaciones al inicio, 12 y 24 meses. De similar manera se procedió con el estudio de efectividad de preservos, determinando la capacidad del preservos empleado de proteger la formulación, realizando la determinación al inicio y transcurridos los 24 meses del estudio.

Para el estudio de estabilidad de frasco en uso, se realizó el análisis de los productos, transcurridos 28 días de abierto el frasco, tratando de simular las condiciones a las que se encuentra expuesto el producto una vez que se está usando por el paciente. (Dierksneier G., 2005; Guidance for Industry, 2001; International Conference on Harmonization, 1995; Quattrocchi OA, 1992)

Una vez concluidos los estudios de estabilidad acelerada y de vida de estante, se procedió a confeccionar y entregar el Expediente de Solicitud de Registro Sanitario al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), para su posible inserción en el arsenal terapéutico del país. (Reg. 16/2006)

La Introducción Industrial de las formulaciones propuestas, se realizó en el Laboratorio Farmacéutico Julio Trigo, una vez aprobados los expedientes de registro por nuestra entidad reguladora. El control de calidad de los productos terminados se realizó por los métodos analíticos establecidos.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Al término del diseño de formulación, de todas las variantes ensayadas, se seleccionó en todos los casos, la formulación de mejores resultados desde el punto de vista físico – químico. En el caso del Diclofenaco de sodio, el pH de mayor estabilidad se logró empleando la Trometamina y la isotonicidad con Acido Bórico. Para la Dexametasona, fue necesario el empleo en la formulación de un buffer fosfato y la utilización del Polisorbato 80 para obtener una mejor solubilidad del principio activo. Para obtener una solución de Dorzolamida con un pH similar al que aparece reportado en la literatura, se utilizó una solución tampón que consistió en ácido cítrico monohidratado/citrato trisódico dihidratado cuyo pH estuviese en el rango entre 5 y 6, la isotonicidad se logró con el empleo de manitol y se incorporó HPMC F4M, con vistas a obtener un aumento de la viscosidad y por ende su permanencia en el ojo para una acción local. En el desarrollo tecnológico de la Fenilefrina más Tropicamida, fue necesaria la evaluación de diferentes variantes tecnológicas, con la finalidad de obtener una formulación con la que se evitara la oxidación de la Fenilefrina, para lo cual se obtuvo los mejores resultados empleando el Sodio Metabisulfito. Con vistas a obtener una formulación

de Prednisolona que cumpliera con las especificaciones de calidad requeridas, se diseñó un producto, donde se empleó un sistema buffer de Fosfato para lograr el pH de máxima estabilidad y la HPMC F4M, como agente viscosante que favoreciera la acción local del mismo una vez administrado. En el desarrollo tecnológico del Cloruro de sodio hipertónico, se evaluaron diferentes variantes, estableciendo las concentraciones óptimas de todos los excipientes empleados. En todos los casos se utilizó Cloruro de Benzalconio como preservante antimicrobiano, demostrando en el estudio de efectividad de preservante, que el mismo a las concentraciones empleadas, es capaz de preservar las formulaciones de contaminaciones. En el estudio de irritabilidad oftálmica, en todos los casos se obtuvieron resultados de no irritantes sobre las estructuras oculares del conejo, lo cual avala el empleo de las mismas para uso a nivel ocular.

Para el escalado piloto de los diferentes productos, las materias primas utilizadas en la fabricación de los lotes, cumplieran con todas las especificaciones de calidad descritas en la farmacopea <sup>(USP 30, 2007)</sup>.

Tras el control de la calidad de los tres lotes de cada una de las formulaciones a escala piloto, se obtuvieron excelentes resultados desde el punto de vista físico – químico y microbiológico, mostrando en todos los casos resultados dentro de los límites establecidos en las técnicas analíticas descritas para tales efectos, garantizándose de esta forma la reproducibilidad del método de elaboración a una mayor escala de producción y de los productos entre lotes.

Los estudios de estabilidad acelerada a alta temperatura y humedad relativa, mostraron que al cabo de los 6 meses, ninguna de las formulaciones sufrían variaciones significativas, mientras que los estudios de influencia de la luz natural demostraron la necesidad del empleo del master batch para el Diclofenaco de sodio, Fosfato de Dexametasona, Dorzolamida y Fenilefrina más Tropicamida.

Con los resultados del estudio de estabilidad por vida de estante para cada formulación, se corroboró que todos los medicamentos eran estables durante 24 meses, excepto el Diclofenaco de sodio por 12 meses, ya que los mismos cumplen con las especificaciones establecidas a lo largo del tiempo de estudio, pudiendo establecer la fecha de vencimiento para cada uno de ellos.

Todos los productos desarrollados cuentan con el Registro Sanitario por el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos, desde el año 2008, con el número de registro M-08-135-S01 para el Diclofenaco de sodio, M-09-104-S01 en el 2009 para el Fosfato de Dexametasona, M-09-100-S01 para la Dorzolamida el 2009, la Fenilefrina más Tropicamida con número M-09-101-S01 en el 2009, la Prednisolona en el año 2008 con número M-08-137-S01 y el Cloruro de sodio hipertónico en el año 2008 con número de inscripción M-07-197-S01, considerándose resultados destacados y logros del CIDEM.

En la Introducción Industrial de cada una de las formulaciones desarrolladas en el Laboratorio Farmacéutico Julio Trigo, se elaboraron tres lotes para cada uno, con diferente litraje, siguiendo en cada caso los pasos descritos en el registro maestro de producción, transcurriendo el proceso de fabricación satisfactoriamente. El control de calidad de los productos terminados se realizó por los métodos analíticos establecidos.

Los lotes fabricados se obtuvieron con una buena reproducibilidad en el proceso tecnológico entre lotes y los mismos cumplen con las especificaciones de calidad establecidas para dicho producto.

Desde el año 2008 en que se realizó el primer lote de introducción industrial, correspondiente al Cloruro de sodio hipertónico, hasta la fecha, se han fabricado y comercializado con destino nacional un gran número de unidades de todos los productos desarrollados, representando en valores un ahorro por concepto de sustitución de exportaciones para nuestro país de

**7 035 127.80 USD**, los cuales se han distribuido en Centros de Salud de todo el país, permitiendo contar con nuevos productos en nuestro arsenal terapéutico.

Los mismos además, constituyen un fondo exportable para el país; ya que forman parte de la cartera de medicamentos de la Operación Milagros, comercializándose hasta la fecha una cantidad de unidades correspondientes al valor de **611 258.14 USD**.

Estos medicamentos desarrollados, se encuentran actualmente en la Red Hospitalaria de nuestro país, a disposición de todos los pacientes que requieren de tratamiento oftálmico. Son fármacos que tienen una gran demanda en el mercado farmacéutico nacional e internacional, según el Plan de Producción de QUIMEFA, conciliado con el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) del Ministerio de Salud Pública.

## CONCLUSIONES

1. Las formulaciones desarrolladas, resultaron ser estables física, química y microbiológicamente.
2. Se establecieron los parámetros físicos, químicos, biológicos y microbiológicos para el control del producto final.
3. Los estudios de irritabilidad oftálmica demostraron que los productos resultaron no irritantes sobre las estructuras oculares del conejo, de acuerdo a la evaluación realizada a las formulaciones propuestas.
4. Los productos demostraron ser estables durante el tiempo de estudio, obteniéndose resultados satisfactorios en los estudios de estabilidad, por el método acelerado y de vida estante, bajo las condiciones de almacenamiento propuestas.
5. Se obtuvo el registro sanitario de los productos en el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED), sustituyendo así la importación de los mismos en nuestro país.
6. La tecnología de elaboración propuesta para los tres productos, demostró su factibilidad a escala industrial, con resultados satisfactorios.
7. Hasta la fecha ha habido un ahorro por concepto de sustitución de importaciones de **7 035 127.80 USD** e ingresos por carácter de exportaciones de **611 258.14 USD**.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- British Pharmacopoeia. The Stationery Office. Copyright. Inc. Versión Electrónica (CD). London, 2004.
- British Pharmacopoeia. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substances. Phosphate Dexamethasone. London: Council of Europe; 2007.
- Demailly Ph. Biodisponibilité des médicaments hypotonisants. J Français d'Ophthalmol. 2000: 23-25.
- Dierksneier G.; Métodos cromatográficos. La Habana: Ed. Científico-Técnica; 2005: 1 - 4, 256 - 412.
- Dohlman Ch.; Corneal edema. Principles and Practice of Ophthalmology. Clinical Practice. Saunder. Philadelphia 1994. 2<sup>da</sup> Ed: 245 - 256.
- Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30). Ed. The United States Pharmacopeial Convention. Estados Unidos de América NF-25. Copyright. Inc. Versión Electrónica (CD). 2007.
- Faulí i Trillo, "Tratado de Farmacia Galénica", Luzan S.S.A., Madrid, Ed. 1ra, 2000: 329 – 347, 675 – 717.
- 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; 32(1): 22.

- Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol II. 3ra Ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1994: 1723 - 1725. (Edición Revolucionaria).
- Guidance for Industry. Analytical Procedures and Methods Validation Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. New York: FDA/Center For Drug Evaluation and Research; 2001.
- International Conference on Harmonization. Validation of Analytical Procedures. Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals For Human Use. Geneva: ICH-Q2A; 1995.
- Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-1: Diagnosis. BMJ. 2004; 328: 97 - 99.
- Khaw P T, Shah P, Elkington AR. Glaucoma-2: Treatment. BMJ. 2004; 328: 156 - 158.
- Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. Medscape Gen Med. 2001; (3): 3.
- Martindale: The Complete Drug Reference. 36 Ed, Pharmaceutical Press. London. 2009: 44 – 47.
- Medline Plus. Sitio web: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682794-es.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682794-es.html); 2011.
- Moreno LP, Herrera FR. Medicamentos contraindicados en el glaucoma. Rev Cubana Med Genet Integr. 2000; 16(3): 295 - 303.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guideline for testing of chemical. Acute eye irritation/corrosion. No 405. Adopted 2002. París: OECD, 2002.
- PDR. Physician's Desk Reference. 57 Ed. New York: Inc at Montuale; 2003: 332, 2193, 2905, 3270.
- Pharmacopeia Japanese. 15 Ed. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 2006.
- Quattrocchi OA, Laba RF.; Introducción a la HPLC. En: Aplicación y práctica. Buenos Aires: Ed. Artes Gráficas Farro SA; 1992: 106 - 122, 284, 302 - 28.
- Real Farmacopea Española. Copyright. Inc. Versión Electrónica (CD). Vol. I y II. 3ra Ed. Madrid. 2005.
- Rosenstein E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 47 Ed. México, DF: Ed. PLM, SA de CV; 2002.
- Regulación 16/2006; Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). Cuba; 2006. Disponible en: [http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg\\_EvalEL.htm](http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg_EvalEL.htm)
- Regulación 41/07. "Validación de Métodos de analíticos". Centro Estatal para el Control de Medicamentos (CECMED). Cuba; 2007. Disponible en: [http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg\\_EvalEL.htm](http://www.cecmmed.sld.cu/Pages/Reg_EvalEL.htm)
- The Merck Index. 13 Ed. New Jersey: Merck and Co. 2001: 486.
- Vademecum de Medicamentos, Versión digital, 2005.
- Vila J. Tecnología Farmacéutica, Vol – II. Madrid. España. Ed. Síntesis. 2001: 336.
- Voigt R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Zaragoza: Editorial Acribia; 1979.