

Estabilidad de una solución de urea para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*

Stability of a Urea Solution for the Diagnosis of *Helicobacter pylori*

Elizabeth Nicolau Pestana^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-1975-3419>

Amilcar Arenal Cruz² <https://orcid.org/0000-0003-2912-9871>

Millelys Castro Consuegra² <http://orcid.org/0000-0001-8443-3900>

Lidyce Quesada Leyva¹ <http://orcid.org/0000-0002-4250-0164>

Dayamí Bembibre Mozo¹ <https://orcid.org/0000-0003-0778-172X>

Cira Cecilia León Ramentol¹ <https://orcid.org/0000-0002-2858-8884>

¹Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey, Cuba.

²Saint Nicholas University Veterinary School. Monre Daniel. Roseau, Dominica.

³Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay, Hospital Materno de Camagüey. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: enicolau.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La prueba rápida de ureasa es el método de elección para el diagnóstico inicial de *Helicobacter pylori*, al detectar cualitativamente la actividad de ureasa en biopsias de mucosa gástrica, lo que ofrece resultados rápidos y específicos en gastroenterología clínica.

Objetivo: Evaluar la estabilidad fisicoquímica y biológica de una solución de urea formulada para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*.

Métodos: Se realizó un estudio de estabilidad según las normas del Centro para el

Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Se monitorearon propiedades fisicoquímicas y microbiológicas clave. Se evaluaron estabilidad en tiempo real (uso, transporte y vida de estante) y acelerada bajo estrés térmico. Las muestras se analizaron a los 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses, aplicando protocolos estadísticos de validación.

Resultados: El monitoreo en tiempo real confirmó ausencia de cambios en propiedades organolépticas, esterilidad y volumen. No se observó precipitación, decoloración ni contaminación microbiana. El pH se mantuvo estable dentro del rango esperado ($7,0\pm 2$) y la concentración de sustrato permaneció en límites permisibles (6,4 mmol/l). Las pruebas aceleradas proyectaron una vida útil de 242 días a 4°C y 2,07 años a -20°C, por lo que cumplieron con los estándares internacionales de diagnóstico.

Conclusiones: La solución de urea desarrollada demuestra estabilidad robusta a largo plazo. Su desempeño validado en almacenamiento, transporte y uso clínico garantiza confiabilidad diagnóstica sostenida, lo que respalda su aplicación rutinaria en laboratorio sin comprometer precisión analítica ni seguridad del paciente.

Palabras clave: estabilidad; estabilidad acelerada; prueba rápida de ureasa; *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

Introduction: The rapid urease test is the method of choice for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori*, as it qualitatively detects urease activity in gastric mucosal biopsies, providing rapid and specific results in clinical gastroenterology.

Objective: To evaluate the physicochemical and biological stability of a urea solution formulated for the diagnosis of *Helicobacter pylori*.

Methods: A stability study was conducted in accordance with the standards of the National Center for the Control of Medicines, Equipment, and Medical Devices. Key physicochemical and microbiological properties were monitored. Stability was evaluated in real time (use, transport, and shelf life) and under accelerated thermal

stress. Samples were analyzed at 1, 2, 3, 6, 9, and 12 months, applying statistical validation protocols.

Results: Real-time monitoring confirmed the absence of changes in organoleptic properties, sterility, and volume. No precipitation, discoloration, or microbial contamination was observed. The pH remained stable within the expected range (7.0 ± 2) and the substrate concentration remained within permissible limits (6.4 mmol/L). Accelerated testing projected a shelf life of 242 days at 4°C and 2.07 years at -20°C, thereby meeting international diagnostic standards.

Conclusions: The developed urea solution demonstrates robust long-term stability. Its validated performance in storage, transport, and clinical use ensures sustained diagnostic reliability, supporting its routine laboratory application without compromising analytical accuracy or patient safety.

Keywords: stability; accelerated stability; rapid urease test; *Helicobacter pylori*.

Recibido: 06/12/2024

Aceptado: 29/03/2026

Introducción

La evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico *in vitro*, según la norma cubana NC ISO 23640:2018,⁽¹⁾ acerca de los dispositivos médicos para el diagnóstico *in vitro*, aborda todo lo referente a los estudios de estabilidad.

Estos estudios son fundamentales en el proceso de obtención de un producto con fines diagnósticos, pues a través de ellos se podrá determinar cuán estable es el producto así como su período de caducidad, y a partir de allí podrá utilizarse.⁽¹⁾

Existen una serie de variables a medir en el estudio de estabilidad, entre las que se encuentran temperatura, humedad e iluminación, y entre los factores relacionados con el producto sobresalen las propiedades físico-químicas del principio activo, la forma farmacéutica, su composición y sus condiciones de almacenamiento.⁽¹⁾ Los

resultados de estas pruebas no deben tener cambios significativos en los parámetros, para que sean válidos; así como, consistentes y evaluables durante las diferentes etapas.

Las condiciones de almacenamiento son importantes para mantener la actividad biológica y evitar la degradación. Por ejemplo, la prueba rápida de ureasa evidencia la presencia de la enzima ureasa producida por la bacteria *Helicobacter pylori*.

La enzima tiene un peso molecular de 550 kDa y está formada por dos subunidades, UreA y UreB; y su actividad depende del pH alrededor de la bacteria.

El hábitat natural de *Helicobacter pylori* se encuentra por debajo de la capa mucosa del estómago, donde el pH se aproxima a la neutralidad. El mecanismo que utiliza para protegerse de ese pH ácido durante su colonización se basa en acumular una gran cantidad de ureasa en el citoplasma, en el espacio periplásmico y en la superficie bacteriana.^(2,3)

Debe destacarse que la ureasa es una metaloenzima que hidroliza la urea presente en el estómago en amonio y dióxido de carbono, y necesita de iones de níquel para su acción. El amonio producido aumenta el pH hasta 6-7 en su entorno y neutraliza el ácido clorhídrico del estómago, lo que ocasiona de manera transitoria aclorhidria, con un pH gástrico neutro; que le propicia un microambiente que le permite sobrevivir mientras se mueve para llegar al epitelio gástrico.⁽³⁾

La prueba rápida de ureasa es una prueba indirecta que evidencia la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica. Solo detecta infección activa, y para su realización requiere de biopsia gástrica, la que se añade a un dispositivo, en el cual la muestra se pone en contacto con la urea, la que es hidrolizada en amonio y dióxido de carbono, por la presencia de la enzima ureasa en la bacteria.⁽⁴⁾

En la norma que rige los estudios de estabilidad, el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)⁽¹⁾ relaciona distintas pruebas, entre las cuales, la de estabilidad acelerada o de estrés térmico, desde el incremento de la velocidad de degradación química y los cambios físicos de la sustancia mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas, está diseñada con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir

el periodo de validez bajo condiciones normales de almacenamiento, con la utilización de la ecuación de Arrhenius, función matemática que describe la relación aproximada entre la constante de velocidad de una reacción química, la temperatura y la energía de activación.⁽⁵⁾

El objetivo del estudio fue evaluar la estabilidad de una solución de urea para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*.

Métodos

Se realizó una investigación de desarrollo, mediante un estudio de evaluación de tecnología sanitaria. Se empleó un diseño experimental. La investigación se llevó a cabo en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos de la Universidad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay de Camagüey, entre enero 2011 y diciembre 2023. A la formulación de la prueba rápida de ureasa que se obtuvo en el laboratorio, se le realizaron los estudios de estabilidad, que permitieron conocer la capacidad que tenía el reactivo para conservarse a lo largo del tiempo y mantener la integridad de las propiedades necesarias para ejercer su función como diagnosticador. Todos los estudios de estabilidad se realizaron según la norma cubana NC-ISO 23640:2018.⁽¹⁾ El diseño de los estudios de estabilidad realizados y el número de lotes del producto empleado en cada caso son los siguientes:

- Evaluación de la estabilidad en tiempo real o vida de estante
 - Vida útil (3 lotes)
 - Estabilidad durante el transporte (1 lote)
 - Estabilidad durante la utilización (1 lote)
- Estudio acelerado de estabilidad
 - Estudio de estabilidad en condiciones de estrés térmico (3 lotes)

Los ensayos que se realizaron durante el estudio de estabilidad se explican a continuación:

Determinación del pH

Se empleó un medidor de pH electrónico (pH meter modelo PHS 25, Shanghai) y soluciones de referencia de pH 4,0 y 7,0. El ensayo se consideró satisfactorio si la muestra tuvo un pH de 6,8 a 7,2.

Concentración del sustrato

La cuantificación del sustrato se realizó por el método enzimático para la detección de urea, con el *kit* diagnóstico Salicil urea y se leyó en un espectrofotómetro ERMA INC, modelo AE-600 a una longitud de onda de 620 nm. El ensayo se consideró satisfactorio si la muestra tuvo una concentración entre: 6,4 mmol/l y 5,5 mmol/l.

Características organolépticas

Se analizaron mediante la evaluación sensorial de la apariencia (aspecto transparente de la solución y color naranja).

Esterilidad

Se evaluó mediante la inoculación de muestras del reactivo en caldo cerebro-corazón para cultivo microbiológico y su posterior incubación de 18 a 24 horas.

Medición del volumen

Se realizó mediante el empleo de una pipeta Eppendorf. Volumen constante de 300 μ l por tubo Eppendorf.

Estudio de estabilidad a largo plazo (vida de estante)

Se prepararon tres lotes del reactivo en las mismas condiciones de su presentación final, adecuadamente rotulados e identificados, y se almacenaron a una temperatura de 8 °C. Los ensayos se realizaron a tres muestras de cada lote, tomadas al azar.

Se consideró como tiempo cero el comienzo del período de almacenamiento, momento en el cual se realizaron los ensayos por primera vez. Los ensayos se repitieron a los meses: 1, 2, 3, 6, 9 y 12, durante el período de un año.

Estudio de simulación de transporte

Las muestras se sometieron a condiciones simuladoras de transporte mediante diferentes tratamientos: agitación y reposo, en posición normal e invertida del envase; durante ocho horas a temperatura ambiente del laboratorio, 25 °C. En el estudio se empleó un lote del cual se tomaron tres muestras aleatoriamente para cada uno de los tratamientos. Las muestras se mantuvieron a temperatura de 8 °C antes y después del ensayo, y se evaluaron al inicio y al final de este, mediante las pruebas establecidas.

Estudio de estabilidad durante el uso

Para el estudio de estabilidad durante el uso (los viales a utilizar en la consulta de gastroenterología, aproximadamente 8 horas), se seleccionaron 15 muestras de forma aleatoria del lote. Todos los viales se abrieron al inicio del estudio, lo cual se consideró como tiempo cero. También se seleccionaron al azar tres viales a los que se les realizaron los ensayos para evaluar la estabilidad. Entre cada uno de los tiempos señalados, los frascos se mantuvieron a una temperatura de 8 °C.

Estudio de estabilidad acelerada o de estrés térmico utilizando la ecuación de Arrhenius

Después de transcurrido un mes en condiciones normales de almacenamiento, se tomaron 20 viales de igual lote y se incubaron a tres temperaturas diferentes (303, 310 y 318 K) durante 42 días, la energía de activación fue de 82,4 kcal/mol. Posteriormente, se sometieron a los diferentes ensayos para la evaluación de la estabilidad. Se realizó la predicción del período de validez o caducidad del producto (intervalo transcurrido entre la fecha de fabricación y la fecha de caducidad), a partir

del estudio acelerado de la estabilidad utilizando la ecuación de Arrhenius.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis de datos de las muestras en estudio. Se realizó el análisis de varianza (ANOVA) en bloques al azar para comparar los parámetros cuantitativos entre los lotes en estudio. Los factores utilizados para el análisis fueron lote y tiempo. Los análisis se realizaron en SPSS y 21.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.). Para la estabilidad acelerada se utilizó la ecuación de Arrhenius.

Resultados

Se analizaron tres lotes del producto, para un total de 120 viales conservados a 8 °C, durante un año con una frecuencia de medición cada tres meses. Como se puede observar en la tabla 1, los parámetros: características organolépticas, esterilidad y volumen-no tuvieron variación y, al analizar los valores de pH, entre ellos no hubo diferencias significativas, ya que estos se mantuvieron dentro del rango esperado ($7,0\pm 2$), y las concentraciones de sustrato también se encontraron dentro de los valores permisibles para su uso, con IC [0,388-0,982].

Tabla 1- Estudio de estabilidad a largo plazo o vida de estante

Lotes	No. de viales	Parámetros				
		pH medias	Características organolépticas	Esterilidad	Volumen	Concentración sustrato mmol/l medias
1	40	7,00	SC	NC	Constante	5,56
2	40	7,09	SC	NC	Constante	5,56
3	40	7,09	SC	NC	Constante	5,59

En la tabla 2 se muestran los resultados del estudio de simulación de transporte; para ello se analizaron 60 viales de un lote, 30 de cada grupo, reposo y movimiento, en un tiempo de 8 horas y a 8 °C. Los parámetros características organolépticas, esterilidad y volumen no tuvieron variación, el pH se mantuvo en un rango de 7,1 a 7,2, por lo que no mostró diferencias significativas, y en cuanto a las concentraciones estas se mantuvieron constantes.

Tabla 2 - Estudio de estabilidad de simulación de transporte

Parámetros medidos	Posición normal			Posición invertida		
	Agitación	Reposo	-	Agitación	Reposo	-
	Media	Media	<i>p</i>	Media	Media	<i>p</i>
pH	7,2	7,1	<,001	7,1	7,1	<,001
Características organolépticas	SC	SC	-	SC	SC	-
Esterilidad	NC	NC		NC	NC	
Concentración de sustrato mmol/l medias	6,4	6,4	<,001	6,4	6,4	<,001
Volumen	Constante	Constante	-	Constante	Constante	-

La estabilidad durante el uso se realizó en un lote con 45 viales analizados. Los parámetros-características organolépticas, esterilidad y volumen, no presentaron cambios, el pH se encontró en un valor medio de 7,1 y la concentración de sustrato en 6,4 mmol/l. Ninguno de los parámetros analizados tuvo variaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (tabla 3).

Tabla 3 - Estudio de estabilidad durante el uso

Lotes	No. de viales	Parámetros				
		pH	Características organolépticas	Esterilidad	Volumen	Concentración de sustrato mmol/L (medias)
1	15	7,1	SC	NC	Constante	6,4

La figura muestra la estabilidad para tres temperaturas isotérmicas diferentes (303, 310 y 318 K) durante 42 días. Las estimaciones de los parámetros de Arrhenius se

evaluaron según el tamaño de la región de confianza conjunta en 90 %. La energía de activación fue de 82,4 kcal/mol. La vida útil de la prueba a 4 °C resultó de 242 días y 2,07 años a -20 °C.

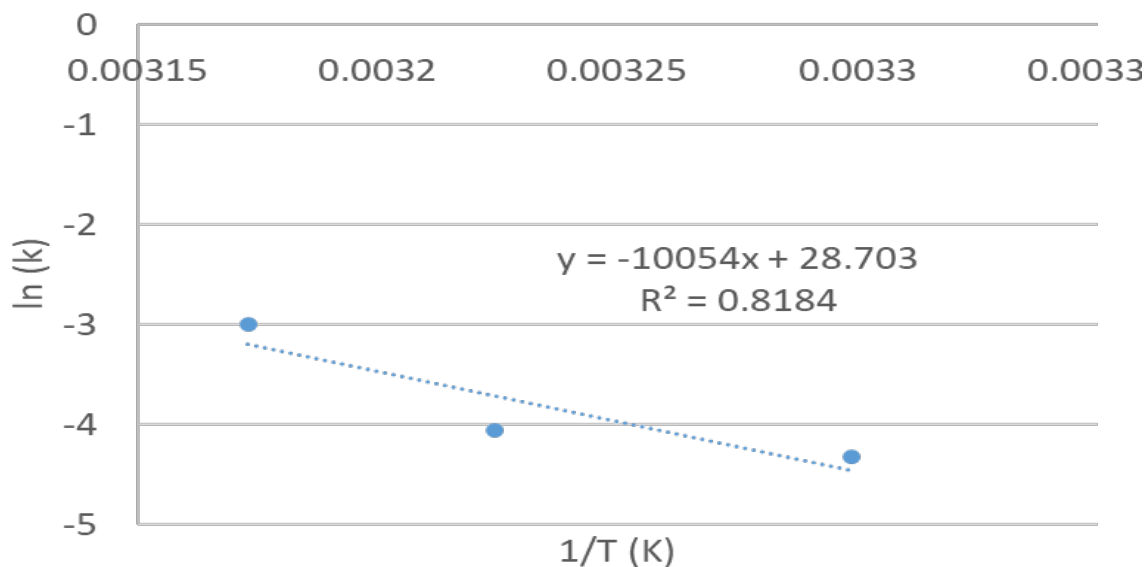


Fig. - Estudio de la estabilidad acelerada o estrés térmico.

Discusión

Los investigadores se adhieren a la norma cubana NC-ISO 23640:2018,⁽¹⁾ aun conociendo que no están evaluando un producto farmacéutico porque consideran que los parámetros que se describen en esta pueden aplicarse al reactivo, que al estar constituido por una molécula de urea se hace necesario comprobar su estabilidad en determinadas condiciones, para precisar su tiempo de vida útil y con ello garantizar la calidad del producto.

Los estudios de estabilidad son necesidades fundamentales para garantizar la seguridad, la potencia y la calidad de los productos durante toda su vida útil, ya que garantizan que permanezcan estables y eficaces en las condiciones de almacenamiento recomendadas, y se consideran un requisito previo para la aprobación de cualquier producto.^(6,7,8)

Las pruebas de estabilidad constituyen procedimientos de rutina que se realizan en diferentes condiciones para investigar el efecto de la variación de temperatura, humedad, intensidad de luz y tiempo en productos. Por lo tanto, estos estudios deben realizarse y evaluarse de acuerdo con las directrices emitidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH)⁽⁹⁾ o la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹⁰⁾

Los estudios diseñados para estabilidad de un producto se realizan para aumentar la tasa de degradación química y cambio físico, mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como parte del programa de pruebas de estabilidad; y los datos que se obtienen, son derivados de estudios a largo plazo, que pueden utilizarse para evaluar el impacto de los efectos químicos a corto plazo.^(11,12)

Correa y otros,⁽¹³⁾ al determinar la estabilidad e irritabilidad del hidrolizado de sericina, constataron que, en las características organolépticas, densidad, pH, concentración de proteínas y la identidad de los lotes en dos condiciones de temperaturas no hubo variación significativa durante el tiempo del estudio.

Del mismo modo, *Burguet y otros*,⁽¹⁴⁾ al investigar sobre el desarrollo tecnológico e introducción del inyectable succinilcolina, demostraron que durante el desempeño de las pruebas de esterilidad, la estabilidad del producto en estudio indicó un adecuado comportamiento físico, químico y microbiológico durante el periodo evaluado. Desde el punto de vista de los autores, sus resultados son coincidentes con los descrito en esta investigación en cuanto a esterilidad y características organolépticas.

Por otra parte, *Callejo y otros*⁽¹⁵⁾ abordan estudios de estabilidad en vida de estante del TROFIN deshidratado a temperatura de 15 a 25 °C, en el que se evaluaron parámetros físico-químicos y se realizaron ensayos microbiológicos. Los lotes se comportaron dentro de los límites de aceptación de todos los parámetros de calidad establecidos para el ingrediente farmacéutico activo.

García y otros⁽¹⁶⁾ realizaron la estabilidad en vida de estante a temperatura de 2 a 8 °C durante 18 meses y evaluaron parámetros como: características organolépticas y pH. En dicho estudio en el que se obtuvo que la formulación

preparada cumplió con el criterio de pH, así como con las características organolépticas.

El analizar los resultados a partir de las pruebas de estrés térmico, se pudo constatar que estas eran similares a las de la investigación desarrollada por Sierra y otros,⁽¹⁷⁾ en la cual, las muestras del nuevo ingrediente farmacéutico activo que se obtiene a partir de los frutos de *Acrocomia crispera* fueron sometidas a condiciones de estrés acelerado a 40°C y 75 % durante 12 meses y en condiciones de refrigeración a 6 °C y 60 % durante 36 meses; y estas se mantuvieron estables durante 12 meses en condiciones de estabilidad acelerada y durante 36 meses en condiciones de refrigeración.

Correa y otros⁽¹³⁾ definieron el tiempo de vida útil del producto en 18 meses y demostraron que el hidrolizado de sericina era estable a temperaturas hasta 30 °C. Mientras que García y otros⁽¹⁸⁾ lograron un producto de urea estable con una caducidad de 18 meses.

Los resultados a partir de las pruebas de estabilidad y su similitud con los reportados en la literatura demuestran que el producto es estable y puede considerarse como una alternativa para el uso en el diagnóstico. De este modo, se concluye que los resultados de los parámetros evaluados en los estudios de estabilidad de la solución de urea confeccionada, demostraron ser estables a lo largo del tiempo en cuanto a su estabilidad en almacenamiento, uso y transporte, lo que asegura la estabilidad de la solución y puede considerarse como parte de los reactivos que sustentan la prueba para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*.

Referencias bibliográficas

1. NC ISO 23640:2018. Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico In Vitro. La Habana, Cuba: MINSAP/CECMED; 2020 [acceso 08/06/2024]. Disponible en: <https://documents.pub/document/dispositivos-mdicos-para-diagnostico-in-vitro.html?page=4>

2. Cervantes E. Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Rev Latinoam Patol Clín med. labor. 2016 [acceso 08/06/2024];63(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt162h.pdf>
3. Soria MR, Castillo MA. Patogenia y manejo de la Gastritis Aguda asociada a Helicobacter Pylori. jah. 2025 [acceso 06/04/2026];8(1):12. Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/216>
4. Chahuán JA, Pizarro MR, Díaz LA, Villalón A, Pérez R. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por Helicobacter pylori Gastroenterol Latinoam. 2024 [acceso 08/06/2024];31(2). Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat202002-08.pdf>
5. Regulación M 116-23. Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos. La Habana, Cuba: CECMED; 2023 [acceso 15/02/2024]. Disponible en: <https://www.CECMED.cu/file/11864/download?token=3QUGa9YS>
6. Food and drug authority. Guideline on stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Ghana: FDA-Ghana; 2024 [acceso 12/05/2025]. Disponible en: <https://fdaghana.gov.gh/wp-content/uploads/2024/09/GUIDELINES-ON-STABILITY-TESTING-OF-ACTIVE-PHARMACEUTICAL-INGREDIENTS-AND-FINISHED-PHARMACEUTICAL-PRODUCTS-1.pdf>
7. Chauhan YS, Nex R, Sevak G, Rathore MS. Stability testing of pharmaceutical products. Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology, 2021;13(4):317-28. DOI: <https://doi.org/10.52711/0975-4377.2021.00052>
8. Haider K, Akash MSH, Faheem A, Rehman K. Guidelines for Drug Stability and Stability Testing. In: Akash, MSH, Rehman K. (eds). Drug Stability and Chemical Kinetics. Singapore; 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-6426-0_2
9. González O, Ramírez IO, Ramírez BI, O'Connell P, Ballesteros MP, Torrado JJ, et al. Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies. Pharmaceutics. 2022 [acceso 19/11/2024];14(11):2324. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/11/2324>

10. Pavčnik L, Prunk M, Trdan Lušin T, Roška R. Accelerated Predictive Stability Testing: Accelerating Registration Phase and Application of Reduced Designs for Shelf-Life Determination of Parenteral Drug Product. *Pharmaceutics* 2025 [acceso 06/04/2026];17(2):160. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/17/2/160>
11. USP. Stability Considerations in Dispensing Practice (1191); 2020 [acceso 25/11/2024]. Disponible en: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32_nf27s0_c1191.html#usp32nf27s0_c1191
12. Sun MF, Liao JN, Jing ZY, Gao H, Shen BB, Xu YF, *et al.* Effects of polyol excipient stability during storage and use on the quality of biopharmaceutical formulations. *J. Pharmcol. Anal.* 2022 [acceso 08/11/2024].12(5):774-82 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177922000211?via%3Dihub>
13. Correa H, Díaz E, Bernal O, Malvarez Y. Determinación de la estabilidad e irritabilidad del hidrolizado de sericina. *Rev Colom Cien Química Farm.* 2020 [acceso 26/04/2024];49(2). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/88917/76981>
14. Burguet N, Troche Y, Baró L, Martínez MV, Toledo G. Desarrollo tecnológico e introducción del inyectable succinilcolina 50 mg/ml en el cuadro básico de medicamentos nacional de Cuba. *Rev Colom Cien Química Farm.* 2021 [acceso 26/04/2024];50(2). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/97915/81387>
15. Callejo D, García Y, Gómez M, Simpson R, Besada E. Evaluación de la estabilidad en vida de estante del TROFIN® deshidratado. *Rev Cubana Farm.* 2023 [acceso 26/04/2024];56(1). Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/871>
16. García L, Rodríguez B, Aja G, Pérez JA, Russeaux N, Valdés L, *et al.* Desarrollo de una formulación estable de ureasa líquida para la determinación de urea en suero. *Rev Cub Farm.* 2014 [acceso 15/10/2024];48(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300006&lng=es

17. Sierra R C, González VL, Vicente R, Tamame D. Estudios de estabilidad del D005, nuevo ingrediente farmacéutico activo obtenido a partir de los frutos de acrocomia crispa. Rev CENIC Cien Quím. 2022 [acceso 26/04/2024];53(2). Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24422022000200252&lng=es&tlng=es

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Elizabeth Nicolau Pestana.

Curación de datos: Dayamí Bembibre Mozo.

Análisis formal: Cira Cecilia León Ramentol.

Investigación: Elizabeth Nicolau Pestana, Millelys Castro Consuegra y Lidyce Quesada Leyva.

Metodología: Amílcar Arenal Cruz y Dayamí Bembibre Mozo.

Administración del proyecto: Elizabeth Nicolau Pestana y Amílcar Arenal Cruz.

Visualización: Elizabeth Nicolau Pestana y Dayamí Bembibre Mozo.

Redacción-borrador original: Elizabeth Nicolau Pestana, Millelys Castro Consuegra y Lidyce Quesada Leyva.

Redacción-revisión y edición: Amílcar Arenal Cruz.