

Desarrollo de una formulación inyectable de diclofenaco 5 % para uso veterinario

Development of an Injectable Formulation of Diclofenac 5% for Veterinary Use

Lázara Sulin González Ferrer^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6008-1306>

Rafael Francisco Semanat Ferrer¹ <https://orcid.org/0000-0002-1422-0499>

Elisabeth Ortega Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5637-2968>

Odaimis Mena Alvarez² <https://orcid.org/0000-0003-2831-8603>

Ylenia Piñero Champagne¹ <https://orcid.org/0000-0001-5937-0020>

Yadira Aguado Uribe¹ <https://orcid.org/0000-0001-7480-0295>

Maybel Rosa González Mirabal¹ <https://orcid.org/0000-0002-2505-6444>

¹Empresa de Productos Inyectables LABIOFAM. La Habana, Cuba.

²Unidad de Desarrollo e Innovación. Grupo Empresarial LABIOFAM. La Habana, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: El *diclofenaco* es un antiinflamatorio no esteroideo que posee también acción analgésica y antipirética. Presenta además actividad antibacterial contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Se emplea tanto en seres humanos como en diferentes especies animales tales como bovinos, búfalos, equinos, porcinos y perros.

Objetivo: Desarrollar una solución inyectable de diclofenaco 5 % para uso veterinario.

Métodos: Se elaboraron cuatro variantes de formulación y se seleccionó la de mayor estabilidad, a partir de la cual se realizaron los estudios toxicológicos de irritabilidad dérmica y toxicidad aguda intramuscular en ratas con histopatología. Se realizó estudio de estabilidad a largo plazo a tres lotes pilotos de la formulación seleccionada así como la estabilidad en uso del producto.

Resultados: La variante de formulación seleccionada por ser la más estable, resultó no tóxica y con reacciones similares a los productos que se comercializan actualmente. Los tres lotes analizados cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas para esta forma farmacéutica en las condiciones de almacenamiento propuestas durante el período analizado.

Conclusiones: La formulación 3 de una solución inyectable de diclofenaco 5 % es segura y estable durante 18 meses y 28 días una vez abierto el frasco, a temperatura ambiente, en bulbos 20 mL con tapón de goma de clorobutilo y sellos de aluminio anodizado de 20 mm, por lo que puede ser empleada como antiinflamatorio no esteroideo en medicina veterinaria.

Palabras clave: diclofenaco; inyectable; desarrollo; veterinaria.

ABSTRACT

Introduction: Diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug that also possesses analgesic and antipyretic action. It also has antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. It is used both in humans and in different animal species such as cattle, buffaloes, horses, swine and dogs.

Objective: To develop an injectable solution of diclofenac 5% for veterinary use.

Methods: Four formulation variants were developed and the one with the highest stability was selected, from which toxicological studies of dermal irritability and acute intramuscular toxicity in rats with histopathology were carried out. A long-term stability study was carried out on three pilot batches of the selected formulation as well as the stability in use of the product.

Results: The formulation variant selected for being the most stable, proved to be non-toxic and with similar reactions to the products currently marketed. The three

batches analyzed complied with the quality specifications established for this pharmaceutical form under the storage conditions proposed during the period analyzed.

Conclusions: Formulation 3 of a 5% diclofenac injectable solution is safe and stable for 18 months and 28 days once the vial is opened, at room temperature, in 20 mL bulbs with chlorobutyl rubber stopper and 20 mm anodized aluminum seals, so it can be used as a non-steroidal anti-inflammatory drug in veterinary medicine.

Keywords: diclofenac; injectable; development; veterinary.

Recibido: 11/09/2022

Aprobado: 01/07/2023

Introducción

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico del organismo a las agresiones sufridas.^(1,2) Estas agresiones pueden deberse a organismos extraños, traumatismos y enfermedades agudas o crónicas. Aunque algunos fármacos tienen ciertas propiedades antiinflamatorias, solamente se consideran antiinflamatorios dos grandes grupos: los esteroideos y los no esteroideos (AINE).⁽²⁾

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos constituyen un grupo farmacológico químicamente heterogéneo y ampliamente utilizados para tratar la inflamación, el dolor y la pirexia.^(2,3)

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo perteneciente al grupo de los derivados del ácido fenilacético;⁽⁴⁾ se utiliza en medicina humana y en veterinaria. Se emplea en las especies bovinos, equinos, porcinos,^(5,6) búfalos⁽⁷⁾ y perros^(8,9) en el tratamiento para reducir la fiebre y la inflamación; en enfermedades del aparato respiratorio (ej: bronco-neumonía), del aparato genitourinario (ej: metritis), de la glándula mamaria (ej: mamitis) y musculoesqueléticas (ej: cojeras agudas y

crónicas, artritis, desmitis, tendinitis, miositis). Así como en el tratamiento del dolor causado por cirugía y heridas.^(5,6)

Actúa sobre la enzima ciclooxigenasa inhibiendo la producción de prostaglandinas^(3,4,10) y tromboxanos, lo que reduce la inflamación, el dolor y la pirexia. Ejerce una potente acción inhibitoria de la prostaglandina E2, la más importante en el proceso inflamatorio, responsable del dolor, la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular. También reduce la síntesis de leucotrienos, lo que contribuye a su acción antiinflamatoria.⁽¹¹⁾

Hay estudios^(12,13,14,15,16) que han demostrado que algunas medicinas tienen actividad antibacteriana en adición a su función principal. Esta propiedad ha sido muy estudiada en el diclofenaco de sodio en comparación con otros AINE que muestran también este tipo de actividad.

El diclofenaco exhibe efecto antibacteriano contra bacterias grampositivas y gramnegativas y muestra sinergismo con otros antibióticos, lo que lo convierte en un potente agente antibacteriano no antibiótico,⁽¹²⁻¹⁶⁾ de gran utilidad como adyuvante en las terapias antiinfecciosas de los microorganismos que sean sensibles al fármaco.

No existe en Cuba un medicamento veterinario de factura nacional con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética; por lo que la Empresa de Productos Inyectables se propuso desarrollar una solución inyectable de Diclofenaco 5 % para su uso en medicina veterinaria cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) es el diclofenaco de sodio.

Métodos

Las materias primas se analizaron según las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 42⁽¹⁷⁾ y se verificaron que estaban aptas para su uso farmacéutico.

Los equipos y cristalería empleados se encontraban debidamente certificados y los reactivos fueron de calidad para los análisis.

Se elaboraron cuatro variantes de formulación empleando diferentes excipientes para mejorar la solubilidad del diclofenaco de sodio (50 mg/mL) que es poco soluble en agua, tales como L-arginina y propilenglicol y otros para darle mayor estabilidad a la solución (antioxidantes, preservos, regulador de pH) en vehículo acuoso (tabla 1). Todas las materias primas utilizadas están aprobadas para su empleo en este tipo de forma farmacéutica al igual que las proporciones en las que se encuentran dentro de las formulaciones. Se mantuvo constante la concentración del IFA; se varió la cantidad o presencia de las que contribuyen a lograr la solubilidad del diclofenaco de sodio. En todos los casos se utilizó la misma combinación de antioxidantes y de preservos.

A la variante seleccionada por los mejores resultados fisicoquímicos y microbiológicos durante un período de seis meses, se le realizó estudios toxicológicos de irritabilidad dérmica y toxicidad aguda intramuscular en ratas con histopatología. Todas las formulaciones se envasaron en 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 diclofenaco 5 %

Materias primas	Variantes			
	1	2	3	4
Diclofenaco de sodio	X	X	X	X
L-arginina	-	-	X	X
Propilenglicol	X	X	X	-
Preservo	X	X	X	X
Antioxidante 1	X	X	X	X
Antioxidante 2	X	X	X	X
Regulador de pH	X	-	-	-
Vehículo	X	X	X	X

Al método analítico para determinar el ingrediente farmacéutico activo por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para el estudio de estabilidad y

control de la calidad, se le realizó una validación prospectiva exhaustiva siguiendo lo establecido en las regulaciones vigentes (Anexo 01 de la Regulación No. 37-2012 del CECMED).⁽¹⁸⁾ Para el método se tomó como referencia lo reportado en la farmacopea de los Estados Unidos de América USP 42 para la determinación de impurezas orgánicas en la materia prima de diclofenaco de sodio.

Se elaboraron tres lotes pilotos empleando la misma tecnología existente en la empresa, sin cambios adicionales. Los bulbos se almacenaron a largo plazo a una temperatura de 30 ± 2 °C durante 24 meses y se analizaron desde el punto de vista físico-químico y microbiológico con una frecuencia de 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses a partir de la fecha de fabricación, para definir el período de validez en las condiciones de almacenamiento propuestas; en el caso de los ensayos microbiológicos, se realizaron al inicio y al final del estudio.^(19,20) También se determinó la estabilidad en uso del producto por 28 días.

Se realizó un análisis de tendencia al estudio de estabilidad a través del programa estadístico Minitab 17, previamente se comprobó el cumplimiento del parámetro de agrupamiento o poolability (análisis de covarianza) y los criterios para su empleo.^(21,22,23)

Resultados

De las cuatro variantes, dos de ellas (variante 1 y 2) no cumplieron con las características organolépticas al mes de elaboradas, se observó presencia de sedimento lo cual indicaba problemas de solubilidad del IFA que es poco soluble en agua; se descartaron estas formulaciones. Las otras dos variantes fueron estables en las cuales todos los valores están comprendidos entre los establecidos como especificaciones de calidad del producto. La variante 3 fue la escogida como óptima para continuar los estudios.

Los estudios toxicológicos de la formulación seleccionada arrojaron que el producto tenía reacciones adversas similares a lo reportado mundialmente.

El método analítico fue válido cumpliendo con los parámetros determinados: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, intervalo, límite de detección y de cuantificación. Los lotes fabricados a escala piloto se elaboraron con el mismo equipamiento establecido en la empresa, sin necesidad de realizar ajustes al proceso.

Los tres lotes de diclofenaco 5 % mantuvieron las especificaciones de calidad a una temperatura 30 ± 2 °C, protegidos de la luz durante el período de estudio a largo plazo y en uso (tabla 2 y 3 respectivamente), excepto la valoración del lote 1 a los 24 meses cuya variación excedió en 0,16 al 10 % legislado.

Tabla 2 - Resultados del estudio de estabilidad a largo plazo del diclofenaco 5 %

Parámetros	Norma	Tiempo (meses)	Lotes		
			19001	19002	19003
Características organolépticas	Solución transparente incolora o ligeramente amarilla.	0	C	C	C
		3	C	C	C
		6	C	C	C
		9	C	C	C
		12	C	C	C
		18	C	C	C
		24	C	C	C
Identificación	Diclofenaco: El tiempo de retención del pico principal de la solución de ensayo corresponde al de la solución de referencia. Sodio: se produce un precipitado denso.	0	C	C	C
		3	C	C	C
		6	C	C	C
		9	C	C	C
		12	C	C	C
		18	C	C	C
		24	C	C	C
pH	9,0 - 11,0	0	10,60	10,61	10,60
		3	10,58	10,56	10,56
		6	10,56	10,45	10,51
		9	10,42	10,40	10,37

		12	10,34	10,28	10,24
		18	10,35	10,28	10,24
		24	10,33	10,27	10,22
Valoración (%)	90 - 110	0	102,16	102,40	102,25
		3	102,15	102,37	102,18
		6	102,14	102,32	102,14
		9	102,12	102,30	102,12
		12	102,10	102,28	102,10
		18	101,69	101,54	102,04
		24	92,00	94,00	93,00
Esterilidad	Estéril	0	C	C	C
		24	C	C	C
Endotoxinas bacterianas	No más de 4,66 UE/mg de Diclofenaco	0	C	C	C
		24	C	C	C

C: Corresponde.

Tabla 3 - Resultados del estudio de frasco en uso del diclofenaco 5 %

Parámetros	Tiempo				
	Inicial	7 días	15 días	21 días	28 días
Características organolépticas	C	C	C	C	C
pH	10,58	10,59	10,54	10,40	10,35
Valoración (%)	99,50	99,48	98,65	96,88	96,53
Esterilidad	C	-	-	-	C

C: Corresponde.

En el análisis de covarianza para ambos parámetros (valoración y pH), los valores de p obtenidos en el análisis de regresión fueron de 0,957 y 0,559 para la pendiente y de 0,947; 0,998; 0,959 y 0,713; 0,713 y 1,000 para el intercepto respectivamente, por lo que pueden agruparse los datos arrojados por el estudio de estabilidad al ser mayores de 0,25, de esta manera se permite asumir que son equivalentes y establecer en cada caso un único modelo para estimar la vida útil del producto.

La figura 1 representa el comportamiento de la valoración la cual mostró que la degradación del diclofenaco de sodio fue similar para los tres lotes. Se estimó como período de validez 26,59 meses a partir del límite inferior de intervalo de confianza para un 95 %.

En el caso de la figura 2 correspondiente al pH, también se evidenció una cinética similar entre los lotes, pero la predicción del tiempo para el límite inferior de especificación fue muy superior (80,87 meses), incluso mayor de tres veces al período analizado.

La valoración y el pH mostraron tiempos estimados mayores que el propuesto en este estudio.

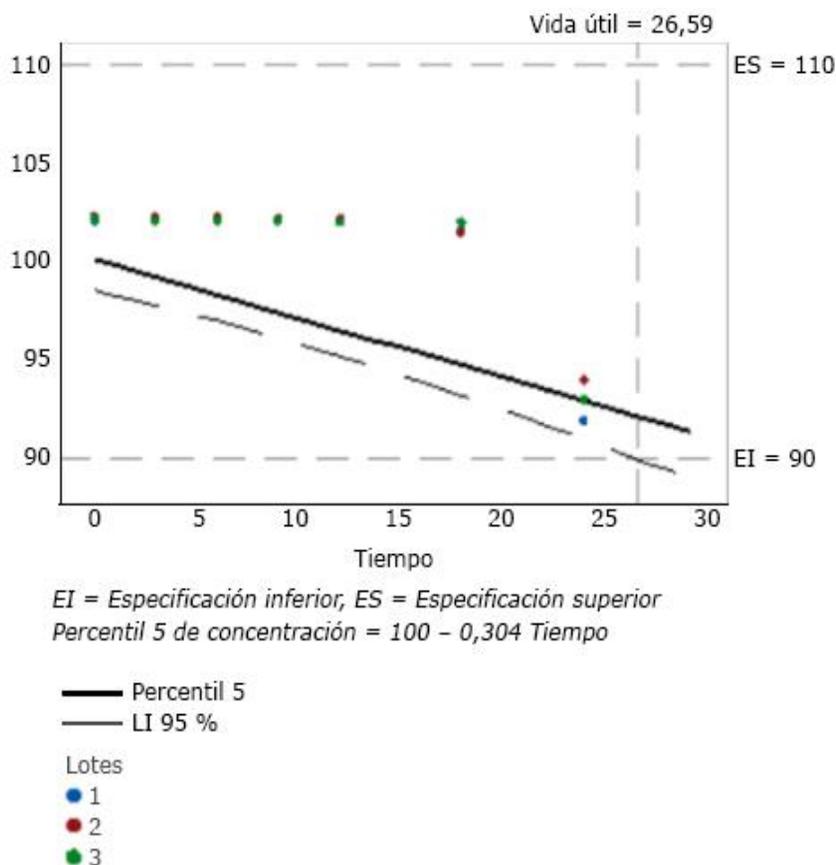


Fig. 1 - Comportamiento del parámetro valoración.

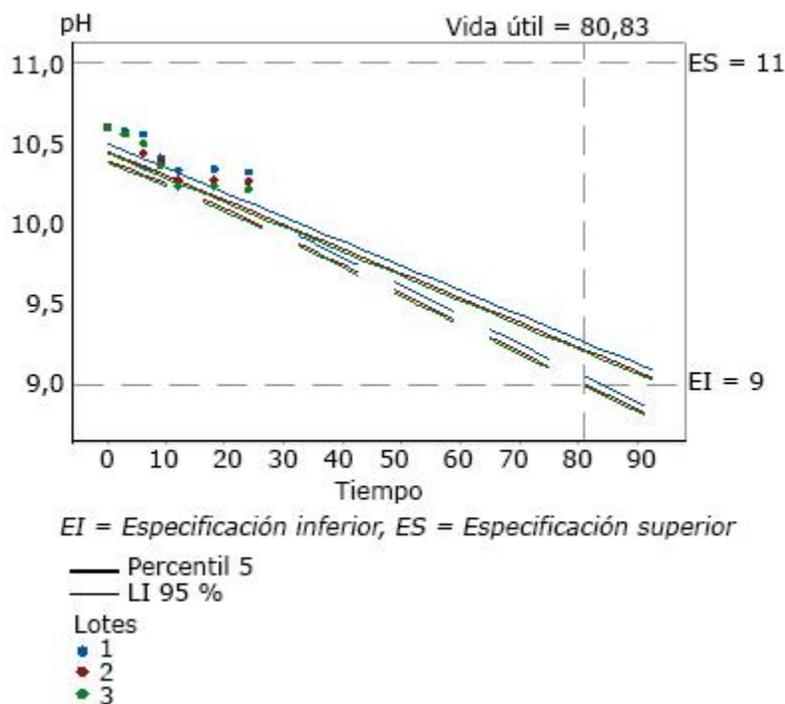


Fig. 2 - Comportamiento del parámetro pH.

Discusión

En las variantes 3 y 4 se logró la disolución del diclofenaco de sodio que es poco soluble en agua. La mayoría de productos de uso parenteral para humanos se encuentran a 25 mg/mL de diclofenaco de sodio y en esta formulación se encuentra a la concentración de 50 mg/mL lo que dificulta aún más lograr su solubilidad. Se seleccionó la variante 3 en la cual la combinación de L-arginina y propilenglicol logró más fácilmente la solubilidad del IFA en el proceso de elaboración. Además, se obtuvieron mayores valores de concentración con respecto a la variante 4. La L-arginina es un solubilizante empleado para mejorar la disolución de antimicrobianos y analgésicos. El propilenglicol es un cosolvente ampliamente empleado para este fin. También se emplearon antioxidantes, ya que el diclofenaco es susceptible a la oxidación y preservó al diseñarse una solución inyectable para envase multidosis.

El diclofenaco de sodio por vía parenteral mostró, en los estudios toxicológicos, su seguridad al no reportarse reacciones diferentes a las conocidas para este fármaco y vía de administración.

El método analítico por CLAR resultó confiable para determinar la valoración del diclofenaco de sodio tanto para el estudio de estabilidad como para el control de calidad.

Durante la elaboración de los lotes pilotos se comprobó la consistencia del proceso, lo que garantiza la fabricación de este producto sin contratiempos en el futuro.

El producto fue estable en el envase propuesto por un período de 18 meses a una temperatura de 30 ± 2 °C, protegidos de la luz y, una vez abierto, por 28 días al cumplir con los parámetros de calidad establecidos como características organolépticas, identificación, pH, valoración, esterilidad y endotoxinas bacterianas. El análisis de tendencia para la estabilidad del producto arrojó para la valoración y el pH un período de vencimiento de 26 y 80 meses respectivamente. En el caso de la valoración a los 24 meses el lote 1 presentó una variación del 10,16 % (límite 10 %), es por ello que el tiempo de vencimiento provisional es de 18 meses. El estudio de estabilidad de lotes industriales confirmará el tiempo propuesto que, según los resultados de dicho análisis, pudiera llegar a 24 meses, de ser así puede atribuirse la variación observada a un error de análisis del producto.

Se obtuvo una solución inyectable para uso veterinario de diclofenaco 5 % que puede ser empleada con seguridad y eficacia para restaurar la salud y el bienestar de diferentes especies animales ya sea las de interés económico o los animales de compañía.

Referencias bibliográficas

1. Diving MJ. Antiinflamatorios. Farmacia profesional. 2014 [acceso 03/07/2022];28(5):19-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-X0213932414516582>

2. González M, Padrón AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la medicina en el siglo XXI. Rev haban cienc méd. 2019 [acceso 03/07/2022].2019;18(1):30-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030&lng=es&nrm=iso&tlng=es519X2019000100030&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Calleja A, González MdM, Fernández G, López J, Fernández L. Revisión bibliográfica de los antiinflamatorios no esteroideos: farmacocinética, indicaciones, seguridad y efectos secundarios. Rev Electrón de portalesmédicos.com. 2019 [acceso 03/07/2022]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/revision-bibliografica-de-los-antiinflamatorios-no-esteroideos-farmacocinetica-indicaciones-seguridad-y-efectos-secundarios/>
4. Isaza H. Diferencia farmacocinética diclofenaco potásico vs. diclofenaco sódico. Rev. Bio Scientia. 2019 [acceso 03/07/2022];(3):72-73. Disponible en: <https://revistas.usfx.bo/index.php/bs/article/view/200>
5. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad y Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Resumen de las características del producto Dolofenac 50 mg/mL. España: Ministerio de Sanidad; 2018 [acceso 03/07/2022]. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=2759%20ESP#>
6. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad y Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Resumen de las características del producto DICLOVET 50 mg/mL solución inyectable. España: Ministerio de Sanidad; 2018. [acceso 03/07/2022]. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=2760%20ESP>
7. Daundkar PS, Vemu B, Dumka VK, Sharma SK. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in buffalo calves. Vet Med Sci. 2015 [acceso 03/07/2022];1(2):63-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5645818/>

8. Abubakar AA, Maiye JA, Yakubu AS, Saidu B, Adamu U, Sahabi SM. Comparative effect of diclofenac sodium and dexamethasone on incisional wound healing in dogs. *Sci. J. Vet. Adv.* 2012 [acceso 03/07/2022];1(4):94-100. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/259396626_Comparative_effect_of_diclofenac_sodium_and_dexamethasone_on_incisional_wound_healing_in_dogs.
9. Abu-Seida A. Efficacy of diclofenac sodium, either alone or together with Cefotaxime sodium, for control for postoperative pain, in dogs undergoing ovariectomy. *Asian J. Anim. Vet. Adv.* 2012;7(2):180-6. DOI: [10.3923/ajava.2012.180.186](https://doi.org/10.3923/ajava.2012.180.186)
10. Mustafa HN, Alkan I, Deniz ÖG, Altunkaynak BZ, Annaç E, Kaplan S. A study on the toxic effect of different doses of diclofenac sodium on the development of the kidney in the postnatal period. *Int. J. Morphol.* 2019;37(3):877-84. DOI: [10.4067/S0717-95022019000300877](https://doi.org/10.4067/S0717-95022019000300877)
11. Pejčić Z, Pokrajac M, Jezdimirović M. Pharmacokinetics of diclofenac in pigs after intramuscular administration of a single dose. *Acta veterinaria.* 2006;56(4):323-33. DOI: [10.2298/AVB0604323P](https://doi.org/10.2298/AVB0604323P)
12. Salem-Milani A, Balaei-Gajan E, Rahimi S, Moosavi Z, Abdollahi A, Zakeri P, *et al.* Antibacterial Effect of Diclofenac Sodium on *Enterococcus faecalis*. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences.* 2013 [acceso 03/07/2022];10(1):16-22. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/236978755_Antibacterial_Effect_of_Diclofenac_Sodium_on_Enterococcus_faecalis
13. Zeynab K. Hepato-Renal and Hematological Effects of Diclofenac Sodium in Rats. *Glob. J. Pharmacol.* 2013;7(2):123-32. DOI: [10.5829/idosi.gjp.2013.7.2.72171](https://doi.org/10.5829/idosi.gjp.2013.7.2.72171)
14. Chockattu SJ, Deepak B S, Goud K M. Comparison of anti-bacterial efficiency of ibuprofen, diclofenac, and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in an endodontic model: An *in vitro* study. *J Conserv Dent.* 2018 [acceso 03/07/2022];21:80-4. Disponible en: <https://www.jcd.org.in/text.asp?2018/21/1/80/225747>

15. Padma R, Yalavarthy PD. Screening of Diclofenac for Antibacterial activity against Pathogenic Microorganisms. IJAPBC. 2015 [acceso 03/07/2022];4(3):554-8. Disponible en: <http://www.ijapbc.com/files/18-07-15/04-4302.pdf>
16. Abu-El-Azayem AKM, Kotb MM, Arnaout HH, Latif NSA, Soliman MS, Mostafa MS. Antibiofilm and antibacterial activity of diclofenac against clinical enterococcal isolates. Int J Clin Exp Med. 2021 [acceso 03/07/2022];14(3):1507-15. Disponible en: <https://e-century.us/files/ijcem/14/3/ijcem0118027.pdf>
17. United States Pharmacopeial Convention 42 and National Formulary 37; 2019 [acceso 03/07/2022]. Disponible en: <https://www.webofpharma.com/2021/01/united-state-pharmacopoeia-2019-usp-42.html>
18. Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Anexo 01 de la Regulación No. 37-2012. Validación de métodos analíticos. Resolución 40/2014 La Habana: CECMED; 2014. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/validacion_de_metodos_analiticos.pdf
19. 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.
20. Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos Regulación No. 23-2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. La Habana: CECMED; 2000.
21. Conferencia internacional sobre armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. Guía tripartita armonizada de la ICH. Evaluación de datos de estabilidad Q1E. Suiza. ICH; 2003. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1E%20Guideline.pdf>
22. Romero M. Estadística para estudios de estabilidad (I). Pharmatech. 2019 [acceso 03/07/2022];46:38-40. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20191113/estadistica-para-estudios-estabilidad-1>

23. Romero M. Estadística para estudios de estabilidad (II). Pharmatech. 2020 [acceso 03/07/2022];48:32-33. Disponible en: <https://www.pharmatech.es/articulos/20200227/estadistica-estudios-estabilidad>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lázara Sulin González Ferrer, Odaimis Mena.

Metodología: Lázara Sulin González Ferrer, Odaimis Mena.

Investigación: Lázara Sulin González Ferrer, Rafael F. Semanat, Elisabeth Rodríguez Ortega, Ylenia Piñero, Yadira Aguado, Maybel Rosa González.

Análisis formal: Lázara Sulin González Ferrer, Elisabeth Rodríguez Ortega.

Administración del proyecto: Lázara Sulin González Ferrer.

Recursos: Lázara Sulin González Ferrer, Rafael F. Semanat.

Supervisión: Lázara Sulin González Ferrer.

Validación: Lázara Sulin González Ferrer, Rafael F. Semanat, Elisabeth Rodríguez Ortega.

Redacción – borrador original: Lázara Sulin González Ferrer.

Redacción – revisión y edición: Lázara Sulin González Ferrer, Rafael F. Semanat, Elisabeth Rodríguez Ortega, Ylenia Piñero, Yadira Aguado, Maybel Rosa González.

Financiación

Empresa de Productos Inyectables LABIOFAM.