



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

FORMULACION DE UNA SUSPENSION PARA RECONSTITUIR DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ

T E S I S

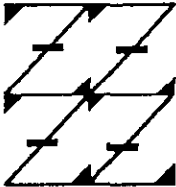
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

ADRIANA SANCHEZ CRUZ

UNAM FES ZARAGOZA



LO HUMANO EJE DE NUESTRA REFLEXIÓN

MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

26554



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES \* ZARAGOZA\***

**JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE :** Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ  
**VOCAL:** Q.F.B. MARIA EUGENIA FERNANDEZ PALACIOS  
**SECRETARIO :** Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDAD  
**SUPLENTE :** Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ  
**SUPLENTE:** Q.F.B. Ma. ANGELICA PEREZ MORA

**SITIO DONDE SE REALIZO EL TEMA  
PROTEIN - APOTEX, S.A. DE C.V.**

**DIRECTOR DEL TEMA :** Q.F.B. MARIA EUGENIA FERNANDEZ PALACIOS  
**ASESOR DEL TEMA :** Q.F.B. ESPERANZA JIMENEZ CASTAÑEDA  
**SUSTENTANTE :** Q.F.B. ADRIANA SANCHEZ CRUZ.

A mis hermanos y familia :

Gracias también a mis hermanos y demás familia que han estado cerca de mí, apoyándome en cada instante, preocupados por mí y mis estudios, es bonito saber que la familia se preocupa por ti, gracias por eso.

A ustedes hermanos por las molestias que les he causado, pero sé que ellos siempre tratan de ayudarme y lo hacen lo mejor que pueden.

A mis amigos y compañeros :

Gracias amigos por estar conmigo durante la carrera, porque ustedes también ayudaron de alguna manera a alcanzar éste objetivo que ahora se está cumpliendo.

A mis amigas de mi generación les quiero mucho.

Gracias a aquellos compañeros que después de la carrera he conocido, ( nombrar a cada uno de ellos sería imposible ), pero les agradezco por haber sido unos buenos compañeros y ayudarme.

Agradezco a los laboratorios " Protein - Apotex S.A de C.V. " por haber brindado su apoyo para realizar la tesis dentro de sus instalaciones.

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS :

*Por ser tan bondadoso conmigo al darme la familia que tengo, porque de ella y de tí , saco las fuerzas para salir adelante, por ello, gracias Dios por estar conmigo en todo el camino, espero que nunca te separes de mí.*

A mi madre:

*Gracias por tu cariño y apoyo en todos los momentos malos que tuve desde el inicio de mis estudios hasta la actualidad . Gracias mamá, porque sé que siempre me has dado lo mejor de tí en todos los momentos de mi vida, aunque a veces no lo entienda, yo te agradezco tanto por quererme mucho, y quiero que sepas que yo también te quiero mucho a tí .*

A mi padre :

*Gracias por el apoyo que de tí he recibido en todo momento , a veces no hace falta hablar para saber que tú has estado siempre conmigo. Gracias papá porque de tí he recibido los mejores ejemplos que me han ayudado a salir adelante, unos cuantos renglones no son suficientes para decirte a tí y a mi mamá cuánto les agradezco todo lo que me han dado.*

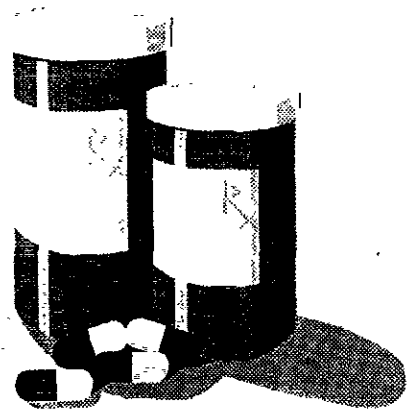
# TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	1
1. FUNDAMENTACION DEL TEMA	
1.1 MECANISMO DE ABSORCION DEL AGUA Y ELECTROLITOS	3
1.1. 1. MECANISMO DE ABSORCIÓN DE SODIO	6
1.3. OSMOLARIDAD	7
1.4. DIARREA Y DESHIDRATACION	8
1.4.1. DIARREA ACTUALMENTE	8
1.4.1.1 FISIOPATOLOGIA DE LA DIARREA	9
1.4.2. DESHIDRATACION	10
1.5. TERAPIA DE REHIDRATACION ORAL	
1.5.1. HISTORIA DE LA TERAPIA DE REHIDRATACION ORAL	11
1.5.2. LIMITACIONES DEL USO DE LAS SOLUCIONES DE REHIDRATACION ORAL A BASE DE GLUCOSA.	14
1.5.3. COMPOSICION DE LA SOLUCION DE ELECTROLITOS ORALES .	15
1.6 TERAPIA DE REHIDRATACION ORAL A BASE DE CEREAL	17
1.6.1. SOLUCIONES DE REHIDRATACION A BASE DE ARROZ	25
1.7. ESTUDIO DE PREFORMULACION	32
1.7.1. FORMULACION .	34
1.7.2. SELECCION DE LA FORMULACION.	34
1.7.3. SELECCION DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACION	34
1.7.4. PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA	34
1.7.5. MATERIAL DE EMPAQUE	35
1.7.6. ESCALAMIENTO	35
1.7.7. PRODUCCION .	35
1.8. SUSPENSIONES ORALES ACUOSAS.	35
1.8.1. SUSPENSIONES PARA RECONSTITUIR .	36
1.8.1.1. INGREDIENTES COMUNMENTE USADOS	37
1.8.1.2. PREPARACION DE MEZCLAS SECAS	38
1.8.1.3. POLVOS MEZCLADOS	38
1.8.1.4. PRODUCTOS GRANULADOS	39
1.8.1.5 . COMBINACION DE PRODUCTO	39

# TABLA DE CONTENIDO

<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .</b>	<b>40</b>
<b>3. OBJETIVO GENERAL.</b>	<b>41</b>
<b>3.1. OBJETIVOS PARTICULARES</b>	<b>42</b>
<b>4. HIPÓTESIS .</b>	<b>43</b>
<b>5. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS</b>	<b>44</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b>	<b>46</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>50</b>
<b>8. ANALISIS DE RESULTADOS</b>	<b>69</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>71</b>
<b>9.1. SUGERENCIAS</b>	<b>72</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>73</b>

# INTRODUCCION





## INTRODUCCIÓN

La diarrea que trae consigo la deshidratación en adultos, es mortal en niños y recién nacidos, principalmente en países del tercer mundo donde hay altos niveles de mortalidad.

Las organizaciones preocupadas por reducir el número de muertes en niños y recién nacidos por diarrea y deshidratación, han sido la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, quienes han jugado un papel importante en el desarrollo de formulaciones de Sueros de Rehidratación Oral. Actualmente se conoce la formulación oficial de Sueros de Rehidratación Oral publicada por la OMS y UNICEF. En México esta formulación es conocida como "Sueros Orales" distribuidos por el sector salud, ésta es la forma más económica de tratar la deshidratación.

La formulación de Sueros de Rehidratación Oral ha sufrido modificaciones, por ejemplo; el bicarbonato de sodio el cual ha sido sustituido por citrato de sodio dihidratado, debido a que el bicarbonato de sodio interactúa con la glucosa de la formulación provocando la aparición de una coloración café, que no disminuye su eficacia, pero sí baja su nivel de aceptación en la población que lo consume (el bicarbonato de sodio y citrato de sodio dihidratado son igualmente eficaces en la corrección de la acidosis por la deshidratación).

La modificación más importante que ha sufrido la formulación de Sueros de Rehidratación Oral es la adición de un componente: glucosa.

Durante la diarrea se pierden grandes cantidades de sodio, entre los estudios realizados se encontró que el sodio utilizaba como *co-transportador* a las moléculas de glucosa para su absorción, este mecanismo de absorción no era bloqueado durante la diarrea, por lo que absorbe mayor cantidad de sodio ante la presencia de glucosa.

Es por lo anterior la necesidad de una nueva formulación de Sueros de Rehidratación Oral que disminuya el volumen de evacuación y la duración de la misma.

En la búsqueda por encontrar una nueva formulación de Sueros de Rehidratación Oral que fuera mejor a la actual formulación de "Suero de rehidratación Oral" ( distribuida por el sector salud) , como consecuencia se empezaron a realizar formulaciones sustituyendo la glucosa por cereales, los cuales son una fuente de la misma , además encontraron en investigaciones; que los aminoácidos provenientes de los cereales poseen co-transportadores de sodio. Se probaron muchos cereales de los cuales los más importantes son: arroz, trigo, cebada, sorgo, papa, camote y maíz .

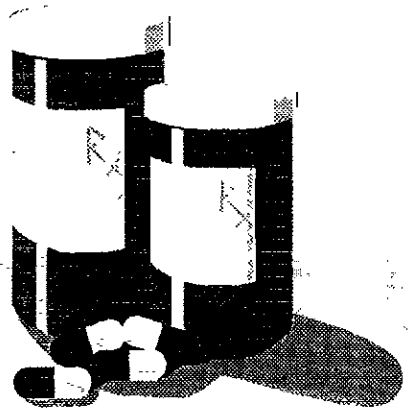
Finalmente las organizaciones como la OMS y UNICEF han aceptado la utilización de arroz en la formulación de Sueros de rehidratación.

Una vez obtenida esta información se procedió a integrar la harina de arroz precocida a una formulación existente . Sin embargo, lo que se tenía en realidad no era una solución, sino una suspensión debido al alto contenido de sólidos suspendidos en agua, así que se tendría que formular polvos para reconstituir una suspensión de electrolitos orales a base de harina de arroz precocida.

Se comenzó el desarrollo farmacéutico realizando, primeramente, el estudio de reformulación.

Para ello iniciamos con la caracterización de cada uno de los principios activos como son : cloruro de sodio , cloruro de potasio, citrato de sodio dihidratado y harina de arroz precocida, posteriormente se evaluó su compatibilidad entre activos y excipientes. Con esta información se comenzó a realizar el estudio de formulación donde se propusieron y evaluaron varias formulaciones . Cuando se tuvo la formulación se sometió a un estudio de estabilidad acelerada en el material de empaque propuesto.

# 1. FUNDAMENTACION DEL TEMA



## 1.1 MECANISMO DE ABSORCIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

El agua es uno de los componentes más importantes y de mayor proporción en el cuerpo humano, esta cantidad aumenta en recién nacidos, por tal motivo es más peligrosa la deshidratación en ellos que en adultos.

La absorción del agua se realiza de manera fundamental en el intestino delgado (7.5 litros), llegando 1.5 litros al colon (aprox.), donde termina de reabsorberse, dejando escapar únicamente unos 100 ml al día con las heces (fig. 1). Tanto el intestino delgado como el colon tienen una gran capacidad de reserva, pudiendo el primero, en condiciones experimentales, llegar a reabsorber hasta 20 litros al día en el intestino delgado y de 5 a 6 litros en el colon. (1).

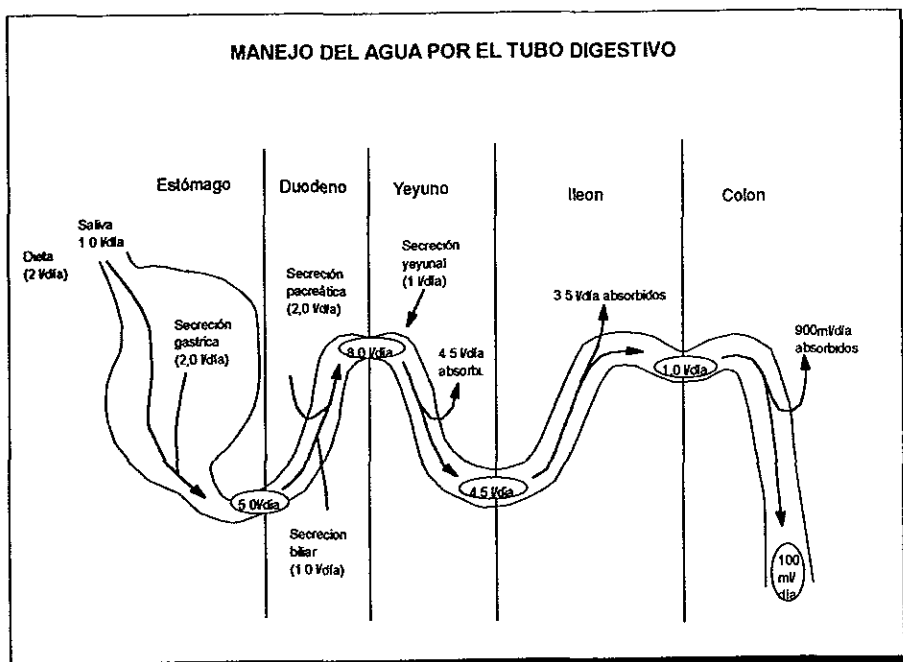


FIGURA 1. Manejo del agua por el tubo digestivo

El duodeno y yeyuno se encargan de corregir la osmolaridad del contenido intestinal, haciéndolo isotónico con el plasma, y es en el íleon y colon donde se lleva a cabo la absorción neta del líquido y electrólitos como se muestra en la figura 2, cualquier alteración en la absorción o un exceso de secreción se va a traducir en la aparición de diarrea, con pérdida en exceso de agua y electrólitos y la consiguiente alteración de su homeostasia. ( 2 )

La absorción y secreción del agua son normalmente dependientes del movimiento de solutos (electrólitos y no electrólitos) . El movimiento total de solutos: es la suma de el flujo de varias sustancias que son transportadas por distintos mecanismos.

Son tres mecanismos generales los responsables del movimiento del soluto a través de la mucosa intestinal los cuales son : transporte mediado por proteínas carrier , difusión pasiva y arrastre por el solvente (solvent drag) .

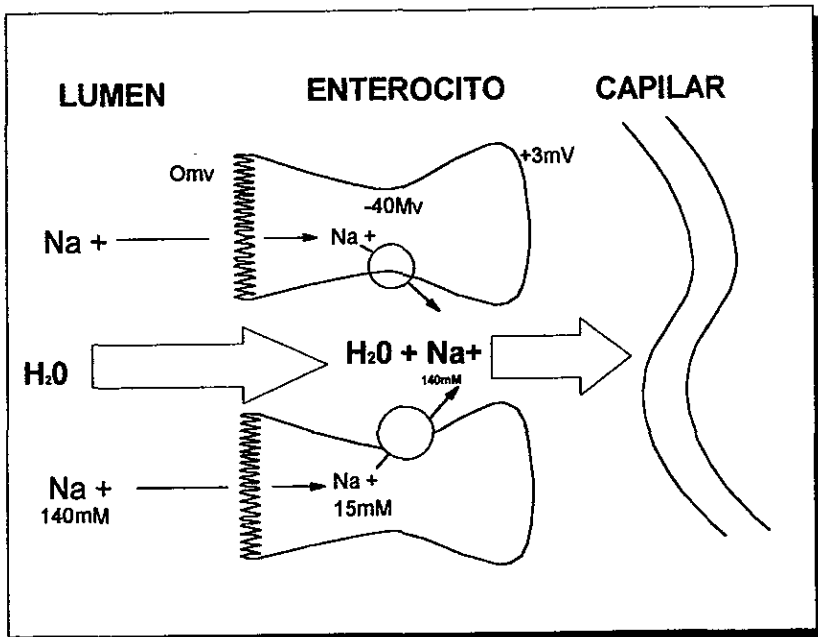


FIGURA 2 . Modelo celular de absorción de agua soluto-dependiente

Estos mecanismos, que están presentes en todo el tubo intestinal, tienen importancia diferente según el nivel que se considere. ( 3 )

El estómago posee unos poros intercelulares muy pequeños en comparación con los del yeyuno; por este motivo el paso del agua y electrólitos en una u otra dirección es escaso, no teniendo repercusión práctica sobre la dilución y absorción de la solución hipertónica que se encuentra en su interior.

En el yeyuno, donde el diámetro de los poros de agua y canales acuosos son mayores que en el resto del tubo digestivo, es la zona del intestino donde se absorbe mayor cantidad de fluidos. El agua ayuda a penetrar de forma pasiva al sodio, lo hace por un mecanismo de "arrastre por el solvente" (solvent drag). Al mismo tiempo el transporte transcelular activo de solutos no electrólitos se lleva a cabo junto con el sodio gracias a la diferencia de gradiente electroquímico existente en ambos lados de la membrana, motivando la salida casi constante de sodio por la membrana basolateral, gracias a la bomba de sodio Na/K ATPasa dependiente que mantiene la electronegatividad intracelular.

En el íleon los poros y canales de agua son más estrechos, lo que hace que la absorción de agua y el mecanismo de "arrastre por el solvente" tenga menos importancia. En esta zona existe una absorción neta de sodio mediante un mecanismo de transporte activo que se realiza, al igual que en el yeyuno, mediante una bomba de intercambio  $\text{Na}^+$  /  $\text{H}^+$  en conjunción con otra de intercambio de absorción de cloro por secreción de bicarbonatos. Por otro lado, la absorción de potasio parece llevarse a cabo mediante un mecanismo de difusión pasiva y de "arrastre por el solvente". ( 3 )

En el colon los poros y canales acuosos son mucho más estrechos que en tramos más altos, lo que motiva que la absorción de sodio y cloro se hagan fundamentalmente por un mecanismo transcelular activo, además existe poca permeabilidad interepitelial para el agua y sodio, más acentuada en el colon proximal que en el distal, consiguiéndose extraer de las heces las últimas cantidades de  $\text{Na}^+$  existentes, consigue absorber el 99% del sodio ingerido. ( 4 )

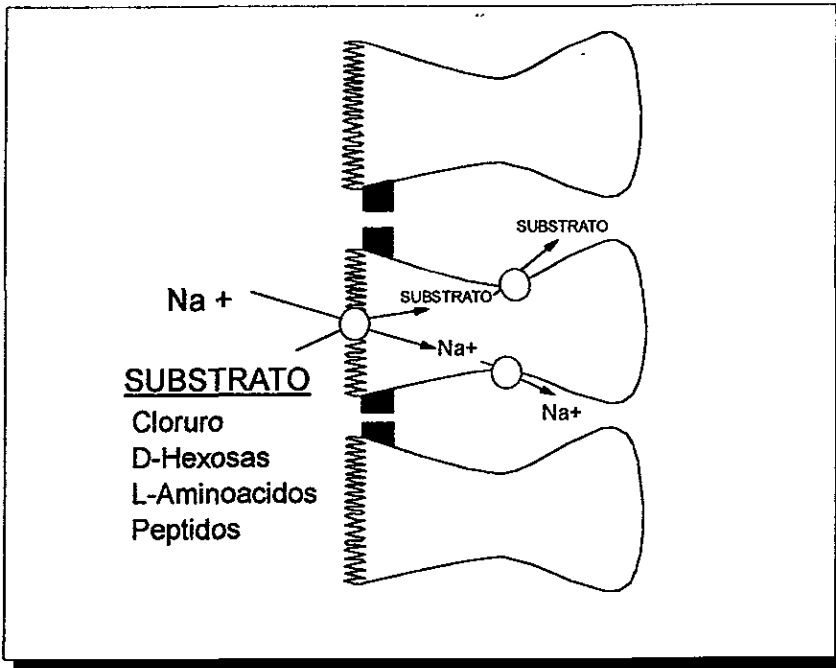
### 1.1.1 MECANISMO DE ABSORCIÓN DEL SODIO

Varios mecanismos de transporte de sodio han sido propuestos : transporte electrogénico , transporte de sodio estimulado-substrato, co-transporte de cloruro de sodio neutral, intercambio de sodio-hidrógeno y de solvent drag . El proceso de transporte electrogénico de sodio generado por Na-K-ATPasa, localizada en la membrana celular basolateral, está presente en todo el intestino delgado y grueso , pero la eficiencia de éste mecanismo de transporte , es variable a causa de las diferentes características de permeabilidad de el intestino . La absorción de sodio neta ocurre en el colon .( 5 )

La absorción de sodio ligada a nutrientes (como se muestra en la figura 3), es preservada durante la digestión normal así como durante los casos de diarrea (algunas bacterias y virus destruyen células junto con la absorción de sodio ligada a nutrientes , pero el daño es usualmente remediado ). Pequeñas moléculas de nutrientes ( glucosa aminoácidos y di-tripéptidos) transitan en el brush borde del epitelio intestinal, actuando como transportadores ( acarreadores) específicos los cuales transportan iones de sodio con glucosa o aminoácidos ( di-tri-péptidos que son acompañados por iones hidrógeno . Un ion hidrógeno - sodio es intercambiado por oligopéptido )

Cuando el AMP cíclico es incrementado por agentes causantes de la diarrea , la absorción de sodio puede ocurrir solamente por vía nutriente ligada a sodio co-transportador. Cuando el sodio y la glucosa entran a la célula , el sodio es extraído por la bomba de sodio y la glucosa por un transportador diferente dentro del espacio intracelular . Esto genera un gradiente osmótico y eléctrico los cuales ayudan al agua y otros pequeños solutos a que entren al espacio del lumen , y subsecuentemente al torrente sanguíneo .

Sin embargo, con la alta concentración de moléculas activas osmóticamente en el lumen , el agua tiende a ser empujada fuera del torrente sanguíneo . La terapia de rehidratación debe ser diseñada para maximizar la proporción de entrada de sustancias co-transportadoras a la célula y minimizar las fuerzas osmóticas lumbales de los diferentes co-transportadores que existen en los azúcares, tales como la glucosa , aminoácidos y oligopéptidos.( 6 )



**FIGURA 3 MODELO CELULAR DE ABSORCIÓN SODIO SUBSTRATO-DEPENDIENTE**

### 1.3 OSMOLARIDAD

La presión osmótica es el potencial químico o actividad de escape del agua en dos compartimientos de fluidos. Si el potencial químico de las moléculas de agua son iguales en los dos lados de la membrana que separan los dos compartimientos, entonces el movimiento del agua de un lado a otro es igual y por lo tanto no ocurre el movimiento neto del agua, y además la osmolaridad en los compartimientos son iguales. La adición del soluto en una solución reduce el potencial químico o la actividad de escape del agua. Si la membrana que separa los dos compartimientos es impermeable o relativamente permeable al soluto adicionado, entonces existirá un diferencial en la actividad de escape del agua en los dos lados. El agua de la solución entonces se moverá de una solución baja en contenido de soluto a una solución con alto contenido de soluto (baja actividad de las moléculas de agua) hasta que el equilibrio se logre.



La presión osmótica es una importante fuerza en el intercambio de agua entre los espacios extracelulares e intracelulares, los cuales son completamente diferentes , atribuible en gran medida a la bomba de intercambio de  $\text{Na}^+$  ,  $\text{K}^+$  , ellos hacen al sodio el catión principal en el espacio extracelular, y al potasio el principal catión en el espacio intracelular . Los aniones son también completamente diferentes; el cloruro y bicarbonato en el espacio extracelular, y proteínas y fosfatos en el espacio intracelular . Las células no toleran las altas concentraciones de sodio y un alta concentración de potasio en el espacio extracelular es letal . Sin embargo, para lograr un equilibrio osmótico , el agua debe moverse de un comportamiento a otro. Si el sodio se eleva en el espacio extracelular, entonces el agua se moverá del espacio extracelular al espacio intracelular hasta lograr un equilibrio osmótico. ( 7 )

## **1.4 DIARREA Y DESHIDRATACION.**

### **1.4.1 DIARREA ACTUALMENTE**

La diarrea y deshidratación son la causas más importantes de mortalidad en países en vías de desarrollo así como también en países tales como Estados Unidos en donde ocurren 500 muertes por diarrea cada año , y aproximadamente 200,000 personas son hospitalizadas por enfermedades diarreicas . Estas enfermedades diarreicas son de considerable importancia ya que causan pérdidas económicas en países desarrollados y en vía de desarrollo ( 8 )

Cada año exactamente entre el 25% y 50% de la mortalidad en niños es causada por diarrea . En países subdesarrollados donde los niños están mal alimentados tienen baja resistencia a las infecciones diarreicas y además presentan varias veces diarrea durante el año, tiende a elevarse más la mortalidad en estos países, que en Suiza donde hay una infraestructura al cuidado de la salud, un buen desarrollo de sanidad y altos estándares de vida.

as enfermedades diarreicas, son el resultado de una compleja interacción de infecciones intestinales y de una mala nutrición, provocada por un gran número de factores ambientales, sociales, económicos y procesos políticos. (9)

#### ***1.4.1.1 FISIOPATOLOGIA DE LA DIARREA***

La diarrea puede ser definida como: a) un incremento de agua en la excreción fecal, b) incremento en la secreción de agua disminuyendo la absorción de ésta, o puede ocurrir una combinación de ambas. El movimiento neto del agua es dependiente, ante todo, del movimiento neto de los solutos alterando la absorción o secreción de los mismos. (10) La finalidad del aparato digestivo; es la transformación de sustancias nutritivas complejas a otras más simples que puedan ser absorbidas y utilizadas en el sostenimiento y desarrollo del cuerpo humano.

Para lo anterior dicho, es necesario que la actividad enzimática de los diferentes jugos digestivos actúen sobre los sustratos en el tiempo necesario. Una vez efectuado este proceso, el contenido del tubo digestivo, puesto en contacto con la superficie de la mucosa, es absorbido en su totalidad, eliminándose los residuos a través de la evacuación.

Si tomamos en cuenta que en todo proceso diarreico existe un peristaltismo acelerado, se comprenderá entonces que al disminuir el tiempo de contacto del bolo digestivo con la mucosa, el proceso de absorción se encuentra bloqueado en mayor o menor grado con la consiguiente eliminación exagerada de líquidos, iones y nutrientes. Este proceso puede verse incrementado por la presencia de secreción de los jugos digestivos y por la acción irritativa del propio proceso patológico.

En condiciones normales se procesan alrededor de 4 litros de líquidos digestivos al día, mismos que son reabsorbidos casi en su totalidad, en los casos de diarrea la secreción de agua es mayor, por lo que la absorción de agua disminuye, resultando una pérdida exagerada de líquidos y sales que contiene ésta. De hecho, todo proceso diarreico

implica un mecanismo de mala absorción que se hace más aparente cuanto más grave y duradera sea .

Las diarreas deben ser divididas en agudas y crónicas. Entre las causas más frecuentes de las diarreas agudas se hallan las infecciones, las parasitosis y las intoxicaciones alimentarias. En el caso de las crónicas, además de las dos primeras causas, están ciertos padecimientos gástricos , pancreáticos, intestinales, del colon y otros cuadros patológicos. ( 11 )

#### 1.4.2 DESHIDRATACIÓN

Se considera deshidratación a la pérdida neta de agua y electrolitos, está pérdida hídrica se acompaña siempre de una pérdida de electrolitos , pero la forma en que se desarrolla dicha deshidratación es diferente si la pérdida inicial es de agua y sodio.( 13 ). En un 60% a 70% de los niños que fallecen por diarrea , la causa directa de la muerte es la deshidratación . La intensidad y el tipo de deshidratación depende de la cantidad y la composición (concentración u osmolaridad) de los líquidos orgánicos perdidos en las evacuaciones, el vómito , la orina , el sudor y las pérdidas insensibles. Cuando las pérdidas de agua y electrolitos sobrepasan la capacidad de reabsorción renal compensatoria , puede ocurrir cualquier tipo de deshidratación , independientemente del microorganismo causal.( 12 )

Durante el cuadro diarréico, se pierden cantidades variables de líquidos y electrolitos provenientes del espacio extracelular en forma de soluciones iso o hipotónicas, y además con frecuencia se reduce la ingesta de líquidos por anorexia que agregan nuevas pérdidas por la aparición de vómitos. La fiebre es un acompañante casi obligado, junto con la hiperpnea, consecuencia de la acidosis que incrementa las pérdidas acuosas insensible. Cuando todas estas pérdidas de agua y electrolitos sobrepasan la máxima capacidad de reabsorción renal compensatoria , se produce el cuadro clínico de deshidratación, este trastorno, cuya característica básica es la reducción brusca del contenido de agua orgánica total , suele acompañarse de modificaciones del volumen de los distintos compartimientos acuosos, y habitualmente, de diversas alteraciones en la composición electrolítica de los mismos ( 14 )

---

## 1.5 TERAPIA DE REHIDRATACIÓN ORAL

### 1.5.1 HISTORIA DE LA TERAPIA DE REHIDRATACIÓN ORAL

a restauración del volumen intravascular, es el objetivo principal de la terapia de rehidratación, consiste en administrar al organismo deshidratado agua y iones en una concentración lo más parecida a su medio interno. Mientras más rápido se administre ese liquido de reposición, será menor la pérdida de agua, dicho líquido deberá contener la cantidad de sodio, el cual es el principal ion del líquido extracelular. La osmolaridad de este liquido de reposición debe mantenerse dentro de los límites de la osmolaridad normal del plasma : 300 mOsm / Kg de agua. (15 )

El problema de la diarrea no fue documentada en la literatura científica hasta 1830 , aunque muchas formas de terapia fueron usadas para la diarrea a través de la historia humana .

La palabra deshidratación significa deficiencia de agua , que no aparece en la literatura científica hasta el comienzo de esta centuria . Durante aquella época comenzaron a aplicar el término deshidratación al observar pérdidas de fluidos en la diarrea . Esta distinción es importante históricamente porque las soluciones utilizadas para el tratamiento de la diarrea fueron desarrollados solamente después de precisar las pérdidas de fluidos y electrolitos en las evacuaciones diarreicas.

La primera terapia de rehidratación fue la aplicación de fluidos intravenosos, los cuales fueron inicialmente hechas por Lotta en 1832 al tratar a pacientes con diarrea durante una epidemia de cólera . Desafortunadamente , el desconocimiento de microorganismos / del proceso de esterilización provoco muchas complicaciones en la terapia intravenosa. Este tratamiento no llego a ser popular hasta esta centuria.

A causa del error en la medición de la composición de las evacuaciones de pacientes con cólera , las soluciones inicialmente desarrolladas fueron soluciones hipertónicas ; esta solución llegó a reemplazar a la intravenosa y fue utilizada durante muchos años .

Dicha solución redujo la mortalidad por cólera en más del 60%, sin embargo, cuando el bicarbonato de sodio fue adicionado a las soluciones de rehidratación para el cólera, la proporción de muertes fue disminuyendo aún más.

En 1958, las soluciones intravenosas basadas en la composición exacta de las evacuaciones de los pacientes que tenían cólera, fueron usadas en los tratamientos de esta enfermedad. Una solución formulada fue aplicada en masa a una población, en Dhaka, Bangladesh, entre 1962 y 1967 salvando virtualmente a todos los pacientes tratados. Simultáneamente, investigadores en la India, en colaboración con científicos de Estados Unidos de América, desarrollaron una terapia de remplazamiento intravenoso y además describieron los peligros fisiológicos producidos por el cólera.

En 1971, cuando una epidemia de cólera se presentó con los refugiados de Bangladesh en Calcuta, las soluciones de rehidratación oral fueron administradas por lo que disminuyó en 50 % de muertes. Cuando la terapia de rehidratación fue acoplada con rehidratación intravenosa, la mortalidad fue menos del 1% a pesar de las condiciones adversas. (29)

La clave para la composición efectiva de las soluciones de rehidratación oral y su uso óptimo fue llevada a cabo hasta después de la Segunda Guerra Mundial. En la Universidad de Oxford, se observó que adicionando la glucosa a las soluciones de cloruro de sodio resultaba una aceleración en el movimiento de los fluidos a través de la mucosa intestinal en conejos. En esos estudios clínicos, presentaron que cuando una molécula de glucosa era absorbida, un ion de sodio viajaba con ésta. Este mecanismo de transporte es activo, y se lleva a cabo en las microvellosidades (brush border) del epitelio intestinal. Cuando se presentó que los aminoácidos también podían transportar sodio, el fenómeno de co-transporte fue firmemente establecido, algunas de esas observaciones fueron hechas por investigadores de U.S.A. en Tailandia.

En 1965, se presentó en Dhaka la perfusión de glucosa en pacientes con cólera, ésta cambiaba el potencial de la membrana transepitelial del intestino en un paso continuo de transporte activo de co-transporte.

Rápidamente después de esas observaciones , los investigadores de Dhaka y Calcuta encontraron que la adición de glucosa a soluciones que contenían sodio resultaba un movimiento neto de sal y agua del lumen dentro del torrente sanguíneo de pacientes con cólera severa .Estos hallazgos confirmaron y ampliaron las observaciones hechas por Wallace y Phillips de U.S.A. (Naval Medical Research Unit). La composición óptima fue rápidamente desarrollada y segura .

Los estudios de cólera y enfermedades semejantes al cólera, han proporcionado mucho para el reemplazamiento de fluidos y electrolitos .En cólera severo , las pérdidas de agua y electrolitos son máximas, por esto. la composición de las evacuaciones son semejantes a un plasma ultrafiltrado . Las evacuaciones de pacientes con cólera son bajas en potasio y altas en concentraciones de sodio. (17)

Las Sales de Rehidratación Oral es el nombre comúnmente usado para la mezcla balanceada de glucosa - electrolitos, ( primeramente usadas en 1969), recomendadas y distribuidas por la UNICEF y OMS para la terapia de rehidratación oral a través de todo el mundo .En 1984, UNICEF y OMS acordaron introducir una segunda formulación ligeramente modificada en el cual el bicarbonato de sodio es reemplazado por el dihidrato de citrato trisódico, por ser ésta más estable , especialmente cuando es expuesto a la humedad y calor, esta formulación ha sido introducido por mas países.

La primera monografía de la formulación anteriormente citada, en la Farmacopea Británica 1988 (BP, Volumen II), posteriormente la monografía de Sales de Rehidratación Oral se incluyo en las siguientes farmacopeas : La Farmacopea Internacional , tercera edición, vol. 4, 1994, Farmacopea Británica , 1993, y La Farmacopea de Estados Unidos , xxiii, 1995. En las tres farmacopeas la monografía de las Sales de rehidratación Oral ,el cual es el nombre genérico , tienen la composición que actualmente conocemos.

Para mejorar la identificación de los productos comerciales que contienen la anterior formulación , UNICEF y OMS recomendaron que el nombre genérico de SALES DE REHIDRATACIÓN ORAL esté en la etiqueta , además el nombre de la marca de la compañía.

Sin embargo , éste título puede ser usado solamente si el producto esta completamente conforme a la composición recomendada por OMS/UNICEF (sujeto a ciertas condiciones y después haber recibido autorización de la OMS ), tal producto puede contener el siguiente enunciado: "Este producto corresponde a la fórmula recomendada por la Organización Mundial de la Salud ( OMS )".

La terapia de rehidratación oral ha reemplazado la necesidad de la intravenosa en un 80 y 90% en pacientes con deshidratación moderada . Sin embargo , en deshidratación severa, el tratamiento intravenoso es necesario aún para la rehidratación , por lo que quizás no puedan absorber soluciones orales hasta que el volumen de sangre circulado sea *corregido* ( 16 )

### **1.5.2 LIMITACIONES DEL USO DE LAS SOLUCIONES DE REHIDRATACIÓN ORAL BASADA EN GLUCOSA**

La solución mas comúnmente empleada en el tratamiento de la deshidratación a través del mundo, es la mezcla publicada por la OMS-UNICEF, la cual es distribuida en forma de paquete de aluminio lista para ser preparada .

Las soluciones de rehidratación oral a base de glucosa solo llegan a un 23% de pacientes. Los factores que limitan el uso de éstas son; la falta de educación e información a la población, al profesional médico y técnico; la aceptación cultural ; problemas logísticos en la producción , transportación ,almacenamiento; falta de abastecimiento de los paquetes de soluciones de rehidratación oral , o la baja accesibilidad que tienen los hospitales y población en varias partes del mundo, en muchos hospitales de U.S.A. (por ejemplo) usan solamente la terapia intravenosa de 24 a 48 horas .(19 ) y por que dicha solución no ha podido disminuir la frecuencia o el volumen de la diarrea .

Otro factor que afecta el uso de las soluciones de rehidratación oral, es su falta de eficacia en la reducción de la diarrea .Las soluciones de rehidratación oral a base de glucosa, efectivamente reemplaza los fluidos perdidos en las evacuaciones, pero no disminuye el volumen de evacuación y puede hasta incrementarlo .Esta limitación es *muy importante para el paciente y profesional médico.*

Las soluciones de rehidratación oral a base de glucosa, preparada con concentraciones de electrolitos elevadas, puede producir un incremento en la diarrea e hipernatremia, por ello la necesidad de una solución que no solamente trate la deshidratación causada por la diarrea aguada, si no que además también disminuya el volumen de evacuación y la duración de la diarrea, ésto ha sido propósito de investigación para encontrar una solución alterna (20)

### 1.5.3 COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES DE ELECTRÓLITOS ORALES

La composición de la Sales de Rehidratación Oral básicamente lo constituyen :

**Sodio** :Son dos tipos de soluciones de rehidratación oral categorizadas por la concentración de sodio: 1.- Solución de alto contenido de sodio que son usadas para la rehidratación y, 2.- Solución de bajo contenido de sodio que son usadas para prevenir o mantener el balance de sodio y electrolitos después de que la rehidratación ha sido restablecida en pacientes que sufrieron diarrea.

Las soluciones de rehidratación contienen concentraciones de 60 meq. por litro, mientras que la formulación de la OMS contiene 90 meq. por litro de sodio. Algunos investigadores se han evocado al uso de soluciones más apropiadas para las diarreas prevalentes que ocurren en los países desarrollados. Esto ha permitido el diseño y la aplicación de una solución para rehidratación y una para mantener. Las soluciones de bajo contenido de sodio de 40 a 60 meq. por litro son diseñadas para mantener la hidratación normal (por ejemplo para prevenir la deshidratación o para mejorar la hidratación después de que la rehidratación ha sido complementada)

**Potasio**. Existen pequeñas discrepancias en la cantidad de potasio perdido en las evacuaciones de los diferentes tipos de diarrea, consecuentemente, pocos estudios se han desarrollado para examinar los múltiples niveles de potasio administrados en las soluciones de electrolitos orales, muchas soluciones contienen entre 20 a 25 meq. por litro de potasio.( 21)



Pocos pacientes han tenido dificultades con un desequilibrio de potasio .Sin embargo algunos pacientes pueden perder grandes cantidades de potasio en las evacuaciones y desarrollar hipokalemia, además , en niños desnutridos con un bajo nivel de potasio deben ser observados por las complicaciones de la depleción de potasio, ya que puede traer como consecuencia arritmias cardiacas .

**Bases :** Los infantes son particularmente susceptibles al desarrollo de la acidosis durante los episodios de la diarrea. La acidosis resulta primeramente, de las pérdidas fecales de bicarbonato pero también de la disminución de la excreción renal . La administración de una base para la corrección de la acidosis como son el bicarbonato de sodio , acetato y citrato, todos éstos han mejorado la absorción de sodio y agua en el tracto gastrointestinal

La formulación de OMS y otras formulaciones que son reconstituidas en agua, contienen bicarbonato como base y soluciones disponibles como líquidos , durante su almacenamiento , el bicarbonato interactua con la glucosa resultando una coloración café que no disminuye la eficacia de la formulación, pero puede resultar una disminución en la aceptación de la solución (Citrato y Bicarbonato son igualmente eficaces en la corrección de la acidosis).

**Carbohidratos.** Este tema ha sido estudiado en relación a la concentración y tipo de azúcar . La absorción acoplada al sodio con glucosa , la cual queda intacta durante los episodios diarreicos , ocurre óptimamente con 2.0 a 2.5 por ciento de solución de glucosa . Una alta concentración de glucosa trae como consecuencia una diarrea osmótica por la mala absorción de carbohidratos y no mejora la absorción de sodio, además proporciona pocas calorías .La concentración de glucosa en muchas soluciones de rehidratación oral han sido reformuladas para disminuir su concentración de glucosa con la finalidad de minimizar la osmolaridad .

Varios estudios han confirmado que la sacarosa y la glucosa son igualmente efectivas, pero en algunos países son poco accesibles . Por esto se han realizados investigaciones donde se han empezado a buscar otras fuentes de carbohidratos, tales como los diferentes cereales .

Los almidones que están presentes en un alto porcentaje en los cereales, son digeridos lentamente en el lumen liberando glucosa, la cual servirá como co-transportador para la absorción de sodio, además son más baratos y más disponibles en los países desarrollados, ellos tienen la ventaja de una baja osmolaridad. ( 22 )

## 1. 6 TERAPIA DE REHIDRATACIÓN ORAL A BASE DE CEREAL

La búsqueda por encontrar una solución de rehidratación oral que fuera mejor a la actual formulación. En África, se llevaron a cabo investigaciones acerca de las prácticas tradicionales, en dicha población su mayor incidencia fue en diarrea. Estudios importantes en niños, indican claramente que la absorción intestinal de todos los alimentos ocurre invariablemente en las diarreas severas, y que la absorción es aproximadamente proporcional a lo ingerido, a menos que se presente una anomalía.

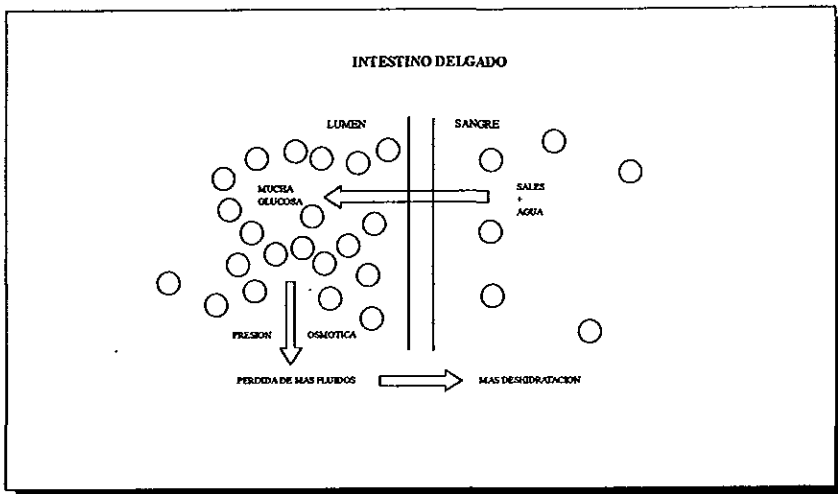
El descubrimiento científico crítico bajo el cual se desarrolló la actual terapia de rehidratación oral ocurrió en 1960 con el descubrimiento del transporte acoplado de sodio y glucosa. Este descubrimiento permitió una serie de estudios clínicos en adultos y en niños que ayudaron a determinar la efectividad de la solución de rehidratación oral de electrolitos con carbohidratos.

La introducción de aditivos alimenticios que contienen algunos polímeros de glucosa y aminoácidos y sus dipéptidos y tripéptidos han sido examinados. Algunos alimentos actualmente incrementan la efectividad de la absorción de sales y agua en el intestino y proporcionan más calorías que la solución de electrolitos oral. Los cereales como son: arroz, trigo y papa, contienen altas concentraciones de polímeros de glucosa, ellos han sido estudiados más ampliamente como fuentes de glucosa. Las soluciones que contienen almidones tienen más potencialidad de co-transporte de sodio, además con la ventaja de que los polímeros de glucosa tienen bajas propiedades osmóticas en solución.

Los alimentos que contienen almidones también tienen la ventaja de contener un pequeño porcentaje de proteínas simples que son fácilmente hidrolizables y bien absorbidas, las cuales también pueden ser co-transportadoras de sodio. (23)

Existen ciertas características importantes que están involucradas al implementar la terapia de rehidratación oral a base de cereales las cuales mencionaremos a continuación.

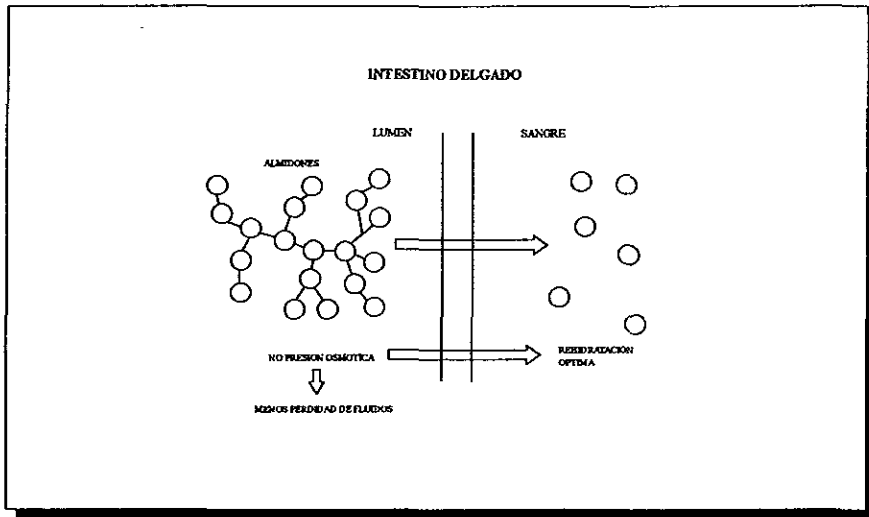
**Seguridad.** La principal preocupación relacionada con la seguridad de la solución de rehidratación oral a base de arroz, principalmente de las soluciones preparadas a nivel casero, lo constituye: su osmolaridad, el riesgo potencial de la hipernatremia y la posible contaminación de las soluciones preparadas bajo las condiciones usuales en el hogar.



**FIGURA 4** El efecto osmótico de una concentración elevada de glucosa que puede causar diarrea y deshidratación

**Osmolaridad.** La osmolaridad de las soluciones orales de rehidratación a base de cereales, es menor comparada con las soluciones de rehidratación oral a base de glucosa, esta ventaja constituye una contribución a la seguridad de estas soluciones de rehidratación, además, las soluciones de rehidratación oral a base de cereal son

poseedoras de dos factores intrínsecos de seguridad. La osmolaridad de la solución no se eleva significativamente aún cuando se aumente la cantidad de alimento, y en el caso de agregarse mucho cereal, la solución simplemente tiende a una consistencia muy espesa y por lo consiguiente es más difícil de beber. Además, en el caso de no digerirse los cereales, pasan éstos a través del intestino sin producir una peligrosa diarrea osmótica, como se muestra en figura 4, que es característica de una mala absorción de azúcares, debido a que no se eleva excesivamente la osmolaridad de la solución, como se muestra en figura 5.



**FIGURA 5** Moléculas de almidones que no causan un choque osmótico por lo que se consigue una rehidratación óptima

**hipernatremia.** Hipotéticamente es posible que una solución de rehidratación oral mejorada pueda elevar la absorción de sodio y de aquí conducir a la hipernatremia, sin embargo, es difícil que se presente este efecto, puesto que al mismo tiempo se incrementa la absorción de agua, en ninguno de los casos reportados, tratados con soluciones de rehidratación oral a base de arroz se observó hipernatremia.

**Contaminación.** Durante el invierno, y al cabo de 8 horas, se tuvo contaminación tanto en solución de rehidratación oral a base de cereal, como las soluciones de rehidratación oral con glucosa. Sin embargo, en algunas sociedades tradicionalmente se usan estas soluciones fermentadas para el tratamiento de la diarrea, y estos atoles fermentados pueden mantenerse sin contaminación durante más de una semana. Además, las soluciones de rehidratación oral pueden ser hervidas y en esta forma pueden obtenerse soluciones casi estériles por lo menos inicialmente, aún cuando haya sido usada agua contaminada en su preparación. (24)

**Efectividad.** Capacidad de rehidratación. Varios estudios clínicos han demostrado la efectividad de la solución de rehidratación oral a base de cereal en la rehidratación de pacientes con diarrea ligera y severa.

**Detención o reducción de la diarrea:** Las pruebas clínicas hechas en los hospitales y los estudios de campo, han demostrado que las soluciones de rehidratación oral a base de cereales y las soluciones de rehidratación oral a base de arroz hechas en casa, producen una reducción significativa en la pérdida de fluidos y la duración de la diarrea en ambos casos de deshidratación ligera y severa. Se ha observado que la terapia de rehidratación oral a base de cereales reduce en un 25 y 50% la pérdida de fluidos por vómito o diarrea, dependiendo de la clase de diarrea que se presente y del tipo de solución de rehidratación a base de cereal usado.

**Influencia Nutricional.** Se ha dicho que la terapia de rehidratación oral a base de cereal puede interferir con los esfuerzos para mantener o incrementar la alimentación durante la diarrea, debido a que las madres pueden creer que dando fluidos basados en cereales ésto sea suficiente y eliminen los alimentos en los enfermos.

Cuando la solución de rehidratación oral a base de cereales es usada junto con la alimentación propia de la región se proporciona una adecuada terapia, por ello debe hacer la recomendación de que ambas cosas se traten de llevar juntas, ya que las madres pueden suponer que las soluciones de rehidratación oral a base de cereal están proporcionando el alimento adecuado, este supuesto, puede constituir una limitación de las

---

oluciones de rehidratación oral a base de cereal, pero mediante una educación y un entrenamiento adecuado se evitaran confusiones a las madres y al personal de salud.

En el caso de los niños alimentados con leche materna , los estudios muestran que durante la enfermedad generalmente permanece inalterado el consumo de la leche, de aquí que la alimentación con leche materna protege al niño de mayores reducciones en su alimentación. Un estudio en la India , reporta un incremento en la alimentación de niños tratados con soluciones de rehidratación oral a base de arroz inflado, a pesar de todo, debe enfatizarse que la alimentación y reemplazo de fluidos no son substitutos uno del otro y que la terapia de rehidratación oral a base de cereal nunca debe ser vista como un reemplazamiento de las necesidades de alimentación. ( 25)

En muchos países en desarrollo , la gente pobre hace grandes gastos inefectivos e inapropiados en remedios caseros, sin darse cuenta que la deshidratación que amenaza la vida del paciente debe atenderse con rapidez y a nivel casero con terapia de rehidratación oral, (el uso de drogas antidiarreicas debe reservarse solo para casos aislados.)

Se necesitan futuras investigaciones que determinen ; si las madres pueden tener conciencia de los efectos benéficos de las soluciones de rehidratación oral a base de cereales frente, a las soluciones de rehidratación oral con glucosa, y así facilitar su mayor aceptación y uso. Es posible que si se dispone de una solución de rehidratación oral a base de cereal como producto empacado, pudiera ésto incrementar su aceptación debido a su aparente tecnología, como producto nuevo, ésta sería una ventaja adicional, que aumentaría su aceptación, de tal manera que las madres y el personal de sector salud estarían haciendo lo indicado, aun cuando estén utilizando el producto solo por razones comerciales .

Por otro lado , es probable que las familias ricas lleguen a utilizar las soluciones de rehidratación oral a base de cereal comerciales con más frecuencia que las familias pobres, mas que como es sabido, tienen mayor número de casos de diarrea , potencialmente fatales , por esto debe darse el mismo énfasis a los efectos benéficos de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal preparadas en casa y las soluciones de rehidratación oral a base de cereal comerciales .

Virtualmente , pueden encontrarse en todas las casas alimentos adecuados que han sido usados tradicionalmente para curar las enfermedades diarréicas, estos son factores importantes que pudieran conducir a una mayor aceptación y uso de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal.

Es posible que los médicos no lleguen a satisfacer las características de los remedios caseros en las soluciones de rehidratación oral a base de cereal preparadas y disponibles en casa, debido a que no son tratamientos de prescripción. Por otro lado, puede llegar a incrementarse el uso de soluciones de rehidratación oral a base de cereal , si estas se dan a pacientes como tratamientos de prescripción.( 26 )

**Educación y Entrenamiento de familiares y personal de salud** . La atención médica preliminar, el doble desafío de la producción de soluciones de rehidratación oral a base cereal comerciales y el costo de producción de éstas, así como la necesidad de un mejor entrenamiento y capacitación de los trabajadores de la salud y la comunidad, pueden llegar a constituirse como una formidable barrera para la aceptación y uso de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal , por lo que esto se convierte en un reto para el establecimiento de la terapia de rehidratación oral a base de cereal.

**Promoción de autoconfianza en las familias.** Cuando se recomienda el uso de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal caseras, debe considerarse la disponibilidad local y estacional de los ingredientes y las prácticas culturales de su preparación. La existencia de una solución de rehidratación oral a base de cereal comerciales puede llegar a mejorar substancialmente la habilidad de las familias en el manejo ,en caso, de la diarrea . El costo es ligeramente mayor a las soluciones de rehidratación oral con cereal comerciales (cuando se dispone de ellas comercialmente ) comparada con las soluciones de rehidratación oral con glucosa y las soluciones de rehidratación oral a base de cereal caseras, por lo que puede inicialmente , decrecer el nivel de autoconfianza. Es por ello que debe promoverse el bajo costo de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal caseras y las comerciales.

Es poco probable que la disponibilidad de la solución de rehidratación oral con cereal

debe a constituir una barrera para realizar otras actividades que ayuden al fácil recuperación de los niños, por lo contrario de hecho, las aumenta estimulando así la autoconfianza. Teóricamente puede suceder que al ser promovidas las soluciones de rehidratación oral a base de cereal también se interfieran los esfuerzos por combatir la desnutrición, dado que tal situación puede motivar a las madres a dar a sus hijos alimentos diluidos durante largos períodos de tiempo. ( 27 )

**Costos directos e indirectos.** Puede ser mínimo el costo para una familia que tenga que preparar en casa la solución de rehidratación oral a base de cereal, dado que los ingredientes son fácilmente disponibles en casa. En muchos hogares éstas soluciones se preparan sin mayor dificultad, si se compara el costo de estas Soluciones de Rehidratación Oral a base de cereal caseras, frente al costo de las Soluciones de Rehidratación Oral a base de cereal comerciales, el resultado es substancialmente menor, sobre todo si el producto comercial se obtiene de un almacén o clínica, considerando el tiempo y el traslado de la familia, por lo que hay que considerar la facilidad y rapidez que se tiene si se usan las soluciones de rehidratación oral a base de cereal comerciales, lo que puede inclinar la balanza a favor de éstas dado el ahorro en tiempo, esfuerzo y combustible que se requieren para la preparación de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal a nivel casero.

También debe considerarse el costo que representan los programas nacionales de control de enfermedades diarreicas, su entrenamiento y desarrollo de programas educativos nuevos o revisados, la dificultad potencial de establecer nuevos productos de solución de rehidratación oral a base de cereal y los correspondientes procedimientos para su manufactura y control de calidad.

Los problemas potenciales que se presentan al cambiarse una solución de rehidratación oral a base de glucosa, hace parecer inferiores a las soluciones de rehidratación oral con glucosa y así desacreditar los esfuerzos que se han hecho a nivel nacional para el control de enfermedades diarreicas.



Cualquier desacuerdo que se llegue a tener con los tratamientos de rehidratación oral puede conducir a confusiones en la efectividad de la terapia de rehidratación oral .

Por lo tanto , las soluciones de rehidratación oral a base de cereal deben introducirse de tal manera que las soluciones de rehidratación oral con glucosa no parezcan un fracaso, sino por lo contrario , se presente como el resultado de una mejoría en la terapia de rehidratación oral . ( 28 )

**Soluciones de rehidratación oral a base de cereal empacadas( comerciales)** . Estas soluciones constituyen un recurso factible en aquellos lugares del mundo en donde los medicamentos son accesibles y se pueden disponer fácilmente de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal en tiendas y farmacias , las cuales se preparan fácilmente ( vaciando el paquete en una cantidad medida de agua agregando polvos o granulados premezclados). La infraestructura , la capacidad y la fuerza promocional de las áreas del mercado de los fabricantes de alimentos o compañías farmacéuticas, pueden difundir información sobre la efectividad de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal y así promover su uso. Una ventaja de las soluciones comerciales es la facilidad de manejo en hospitales y clínicas, consultorios médicos, almacén y farmacia, que tienen gran movimiento (en donde la gente va porque tiene conocimiento previo de su existencia )

Por otro lado , en áreas en donde son limitados los servicios y en donde la distribución, los costos y otras restricciones limitan la disponibilidad de la soluciones de rehidratación oral a base de cereal, deben ponerse énfasis en las soluciones de rehidratación oral a base de cereal preparables en casa y usando los ingredientes puestos a su alcance. En tales condiciones , será necesario proporcionar información y entrenamiento a madres y cuidadores de niños con relación a las ventajas y efectividad de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal preparadas en casa.

Este tipo de preparaciones son especialmente necesarias para quienes viven en áreas remotas durante epidemias, y desde luego en donde no se dispone de productos comerciales.

as compañías farmacéuticas y alimenticias pueden promover y difundir el uso de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal empacadas y también de las preparadas en casa. Las agencias gubernamentales podrían requerir que los empaques comerciales incluyan además instrucciones para la preparación de soluciones de rehidratación oral a base de cereal a partir de ingredientes locales disponibles. Se hace necesario un balance adecuado en la promoción del uso de las soluciones de rehidratación oral a base de cereal preparadas en casa. ( 30 )

Con cada país puede elegir entre las soluciones de rehidratación oral a base de cereal empacadas o las soluciones de rehidratación oral a base de cereal caseras , para ser utilizadas en el programa nacional para el control de las enfermedades diarreicas , si se decide usar las soluciones de rehidratación oral a base de cereal comerciales, se consideraran los servicios hospitalarios cuando llegue a fallar los servicios de abastecimiento. Por otro lado, si el programa nacional decide que la terapia de rehidratación oral a base de cereal a nivel casero es la indicada, debe de disponerse de empaques comerciales para ser usadas aun en los países ricos en caso de epidemia ( esto es, en los casos de desastres naturales como lo son las inundaciones ) de tal modo que los trabajadores de la salud sepan usarlos adecuadamente .( 31 )

### **1.6 .1 SOLUCIÓN DE REHIDRATACIÓN ORAL A BASE DE ARROZ .**

Actualmente el Programa de Control de Enfermedades Diarreicas de la OMS ha realizado un metanálisis sobre los estudios clínicos de la terapia de rehidratación oral a base de cereal .Se analizaron 13 estudios clínicos por Pierce y Fontaine, quienes reportaron por primera vez que la terapia de rehidratación oral a base de arroz, ésta reducía significativamente el volumen de evacuación durante las primeras 24 horas del tratamiento en pacientes con diarrea aguda, comparada con aquellos a quienes se les trato con solución de rehidratación de glucosa .

Para pacientes a quienes se les dió soluciones de rehidratación a base de glucosa, aparentemente no causó ninguna reducción en el volumen de evacuación con el tratamiento de solución de rehidratación oral a base de arroz como se muestra en la tabla I

El efecto de la solución de rehidratación oral a base de arroz en el volumen de evacuación es aproximadamente en un rango de 30% a 35% .

En estudios clínicos; las soluciones de rehidratación oral a base de arroz , utilizaron 30 gramos de polvo de arroz con la cantidad de electrolitos recomendada ,tan efectiva como una solución de rehidratación oral basada en glucosa. Estudios en Calcuta, en los cuales se usaron 50 gramos por litro de polvo de arroz se redujo significativamente el volumen de evacuación y la duración de la diarrea, otros estudios han reportado que utilizando una solución de rehidratación oral a base de arroz en una concentración de 50 gramos por litro han logrado reducir el volumen de evacuación hasta 50%, también se trató de elevar la concentración de arroz hasta 80 gramos por litro , haciendo una solución no bebible ,pero no hubo diferencia significativa entre una solución de concentración de 80 gramos y aquella de 50 gramos. La cantidad de calorías que proporciona ésta solución es cuatro veces más que la solución de rehidratación oral a base de glucosa . La única limitante en la cantidad de arroz, es que cuando va de 80 a 100 gramos por litro , comienza a ser muy espesa para ser bebible .

Ingerirla en exceso no tiene ningún riesgo, pero no ocurre lo mismo con la ingestión de glucosa,( 32) sin embargo, la terapia de rehidratación oral ,evita la muerte por la pérdida de fluidos y especialmente cuando se administra en la etapa temprana de cualquier enfermedad diarreica. Al mejorar la formulación de la solución de rehidratación oral, se logró disminuir la severidad de la diarrea disminuyendo la enfermedad y reduciendo el vómito, además remplazando el volúmenes perdido .

Las pequeñas moléculas co-transportadoras ( carrier) tales como los aminoácidos , han sido adicionados para mejorar el co-transporte del sodio y así actuar como agentes promotores de la absorción de sodio. Sin embargo , incrementando la cantidad de esas pequeñas moléculas transportadoras, está riesgo de ejercer una fuerza osmótica luminal y así crear un impedimento para la absorción.

---

El uso de polímeros alimenticios digestibles constituidos por glucosa (almidón) y polímeros de aminoácidos (proteínas) en las soluciones evitaría la desventaja de la presión osmótica de sus componentes moleculares .(33)

El almidón es el componente más abundante dentro de los cereales como el arroz, maíz, trigo y papas. El almidón es un gran polímero de glucosa, que cuando se pone en contacto con la amilasa salivar y amilasa pancreática ( presentes en cantidades excesivas en el intestino durante el cólera ), es dividido en glucosa , maltosa y pequeñas moléculas ( maltodextrina y dextrina) en la microvellosidad intestinal (brush border) .El proceso digestivo suministra un gran número de moléculas de glucosa que son inmediatamente absorbidas tanto como son producidas y, por el proceso de co-transporte de iones de sodio pasan del lumen a la sangre . Una de las ventajas que tiene esta terapia es que todas las disacaridosas están máximamente desarrolladas en el nacimiento , así que un niño de un mes de edad puede digerir y absorber una gran cantidad de almidones de arroz.

La rehidratación y reemplazamiento de los fluidos y electrolitos perdidos durante una diarrea severa aguda, se realizaba tradicionalmente por vía intravenosa y no fue hasta los años sesenta donde se reconoció que la ruta oral era la más segura y efectiva para corregir la deshidratación en pacientes .

La fisiología básica de la terapia de electrolitos orales es el co-transporte intestinal de iones de sodio con glucosa y otras moléculas orgánicas . Estudios de perfusión en humanos y en animales han indicado una rápida absorción de agua , sodio y otras moléculas orgánicas con el proceso de co-transporte, el cual esta intacto en la diarrea severa causada por el *Vibrio cholerae* o *Escherichia coli*.

El agua de arroz es un líquido que contiene almidones al haber hervido arroz, este ha sido el tratamiento tradicional para la diarrea en países tales como la India , Egipto y México. En la década de los 80's , el agua de arroz fue comparada con la solución de electrolitos orales a base de glucosa en infantes con diarrea aguda, en esos estudios disminuyó el número de evacuaciones en infantes a quienes se les dió agua de arroz.

Los primeros reportes de la eficacia de una solución basada en polvo de arroz aparecen en 1982. El polvo de arroz es una fuente de carbohidratos en las soluciones de rehidratación oral que ofrece muchas ventajas prácticas sobre las soluciones hechas a base de glucosa. En muchas partes del mundo, el polvo de arroz es menos costoso y más fácil de obtener que la glucosa u otros azúcares refinados. ( 34 )

El polvo de arroz contiene polímeros largos y cortos de glucosa, los almidones de cadena larga de glucosa, a través de la hidrólisis de almidones, pueden resultar una enorme mezcla de posibles cadenas cortas. Los polímeros de glucosa son abundantes en la naturaleza, existen diferentes clases que se encuentran distribuidos en los organismos vivos realizando una variedad de funciones. En particular, los polímeros de cadena larga, son fisiológicamente importantes por que ellos constituyen una forma de almacenamiento en animales, (forma de glucógeno) y plantas, ( forma de almidón).

Los almidones son polímeros de unidades anhidro glucosa, los cuales poseen una gran cantidad de grupos hidroxilos que imparten una afinidad por el agua y el resultado de esas asociaciones entre moléculas es a través de uniones de hidrógenos. El resultado de esas uniones es la formación de un gel debido al atrapamiento del agua intermolecular.

Los carbohidratos complejos son hidrolizados por la alfa amilasa (salivar y pancreática) y el resultado son maltosa, maltodextrina y cadenas cortas de polímeros. Esas cadenas de polímeros son subsecuentemente hidrolizados por las alfa-glucosidasas del brush border (glucoamilasa). La glucosa resultante es entonces transportada dentro del enterocito por el transporte de activo de sodio-dependiente.

El polvo de arroz contiene aproximadamente un 85 y 90 % de polímeros de glucosa, y un 6 y 8.5 % de proteínas. También están presentes pequeños porcentajes de pentosa y hemicelulosa. En la soluciones de rehidratación oral a base de arroz debido a la presencia de almidones en vez de glucosa, trajo consigo una disminución en la osmolaridad de la solución.

a osmolaridad de una solución de electrolitos a base de arroz con 50 g/litro de polvo de arroz es de 280 mOsm/kg de agua ,la cual es menor comparada con una osmolaridad de 300 mOsm /Kg. agua de una solución estándar de electrolitos con 20 mg/litro de glucosa y algunas sales adicionadas.

En algunos estudios realizados, demostraron que en sujetos normales, la absorción de glucosa proveniente de una mezcla de amilasa hidrolizada que contenía maltosa, dextrina , maltotreosas solas y oligomeros de glucosa era más rápida, que en cantidades equivalentes de glucosa libre . Una explicación; es que la hidrólisis de oligosacaridos, por las enzimas del brush border, actúan en las proximidades de los sitios de transporte de la glucosa, así que hay más concentración local de glucosa por absorción que una difusión al azar de glucosa libre. (35)

Las propiedades físicas del almidón determinan la proporción de hidrólisis *in vivo*, esto incluye tamaño de partícula , composición relativa de amilasa y amilopectina , grado de gelatinización (después del cocimiento ), viscosidad en el disolvente , presencia de inhibidores amilasa y de fibra cruda (no almidones ). La composición relativa de amilosa y amilopectina contribuye a la solubilidad de los almidones en solución .

Los resultados de los estudios *in vitro* presentaron que los polímeros de glucosa de maíz eran hidrolizados por fluidos duodenales y mucosales. Similarmente , en los estudios *in vivo* revelaron una significativa hidrólisis en el intestino proximal durante los estudios de perfusión, y en su absorción se observó la elevación en la concentración de glucosa en suero durante el ensayo de tolerancia. Más del 85% de infantes toleraron la fórmula y ganaron peso .

Los polímeros de glucosa derivados del maíz han sido utilizados en los países desarrollados en fórmulas especialmente diseñadas para infantes con diarrea crónica. El arroz es uno de los cereales más utilizados como fuente de carbohidratos en países desarrollados donde la diarrea es prevaeciente; aquí se comparó la hidrólisis *in vitro* y la tolerancia clínica a los polímeros de glucosa de arroz y polímeros de glucosa de maíz . Se utilizaron muestras de saliva y aspirados duodenales con una variedad de actividad amilasa.

El producto de la hidrólisis de los polímeros de glucosa fueron analizados en cromatografía por capa fina .Los resultaron demostraron que polímeros de glucosa del arroz tienden a ser más fácilmente hidrolizados que los polímeros de glucosa de maíz .

En un ensayo de tolerancia *in vivo* en 16 infantes con diarrea crónica confirmaron que los polímeros de glucosa del arroz fueron bien tolerados y comparados con los polímeros de glucosa de maíz , se encontró altos niveles de glucosa en sangre , significado de una buena absorción. Los polímeros de glucosa de arroz fueron rápidamente hidrolizados *in vivo* e *in vitro* y más rápidamente absorbidos que los polímeros de glucosa de maíz en niños con diarrea crónica .

El efecto del cocimiento , las modificaciones químicas de los almidones purificados, las proporciones relativas de polímeros de glucosa y su hidrólisis fueron estudiadas *in vitro* usando amilasa pancreática de conejo. Los almidones sin cocimiento presentaron poca hidrólisis *in vitro*, y el cocimiento (10 minutos , 100°C) incremento considerablemente su hidrólisis.( 36)

Los estudios *in vivo* demostraron que los almidones sin cocimiento no presentaban niveles altos de glucosa, sin embargo los almidones cocidos causaban altos niveles de glucosa en la sangre.

La más importante ventaja de las soluciones de rehidratación oral a base de arroz, en comparación con la solución de rehidratación oral de glucosa es el efecto sobre el volumen de evacuación y la duración de la diarrea. Si una solución de rehidratación oral a base de arroz disminuye la diarrea , esto puede disminuir el uso inapropiado o inefectivo de tratamientos con fármacos antidiarreicos, remedios tradicionales, alteraciones en la dieta , o uso de antibióticos. En todos los estudios en donde se han medido el volumen de evacuación comparando las soluciones de rehidratación oral a base de arroz con soluciones de rehidratación oral de glucosa éste disminuye significativamente , así como también disminuye el costo del tratamiento . Esto contribuye a un fácil recuperación del apetito,y como consecuencia el restablecimiento de la alimentación normal en los enfermos .( 37)

<b>GRUPO</b>	<b>R-ORS</b>	<b>G-ORS</b>	<b>CONTROL</b>
Población total	3.241	3.450	3.739
Infantes y niños menores de 4 años de edad	579	661	721
% población	17.7	19.2	19.3
Estado nutricional			
media %	69.5	69.4	69.2
(SD)	11.9	11.6	12.3
Episodios diarreicos			
No total	3871	3740	4883
Incidencia en niños	3.34	2.83	3.39
Episodios diarreicos no disentericos			
No total	2399	2405	3326
Incidencia en niños	2.07	1.82	2.31
Tratamiento			
solamente con ORS (%)	1700( 70.9)	1446 ( 60.1)	187 ( 5.6)
solamente fármacos (%)	89 ( 2.9)	181 ( 7.5)	1833 ( 55.1)
ORS mas fármacos (%)	448 ( 18.7)	595 ( 24.7)	336 ( 10.1)
ningún tratamiento (%)	98 ( 4.1 )	178 ( 7.4)	965 ( 28.6)
Fracaso del tratamiento (%)	2 ( 0.1)	8 ( 0.6)	5 ( 0.3)
Duración de la diarrea no desinterica ( días )	3.31	5.47	8.86

**TABLA I** Características del tratamiento con solución de rehidratación oral a base de arroz y solución de rehidratación con glucosa en niños.



## 1.7 ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

Se define como estudio de preformulación:

a) al proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica, que consiste en reunir y generar toda la información sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación es una serie de estudios que preceden al establecimiento de la formulación final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad.

b) a la recopilación, determinación y presentación ordenada de las características físicas, químicas y biológicas del principio (s) activo (s) y excipientes, necesarias para la toma de decisiones en la selección de la fórmula, procedimientos de fabricación y de los estándares de calidad. (38)

Durante el estudio de preformulación deberán de considerarse varios parámetros que conllevan a la selección de la presentación química y física más conveniente, estos parámetros son:

### ♦Caracterización del principio activo

Características macroscópicas del fármaco

Características microscópicas del fármaco

Características físicas:

Densidad

Tamaño de partícula

Propiedades de flujo

Comprensibilidad

Higroscopicidad

Poliformismo

Humedad

Propiedades de solución:

pH

pKa

Solubilidad

Efecto del agente solubilizante

Coefficiente de partición

Disolución

Estabilidad ( Sólido)

Calor

Humedad

Luz

Estudio de compatibilidad Fármaco - Excipiente.

Estabilidad en solución

Dentro de este estudio farmacéutico deberán de cumplirse varios parámetros durante la elección de excipientes que son : (39)

- ♦ Deberán de ser sustancias químicamente definidas
- ♦ Disponibilidad a nivel comercial .
- ♦ Calidad adecuada y uniforme ( química, física y biológica)
- ♦ Aceptabilidad legal y sanitaria.
- ♦ Costo reducido y calidad .
- ♦ Existencia en cantidad adecuada.
- ♦ De preferencia disponible y usado en otros productos de la compañía.

Estabilidad:

- ♦ Compatible con principio activos.
- ♦ Compatibilidad con excipientes.
- ♦ Compatibilidad con material de empaque primario.

Nivel de concentración a usar:

- ♦ Cantidad mínima posible .
- ♦ Concentración mínima efectiva.

Evaluación de excipientes:

- ♦ Cuando menos dos proveedores , en los excipientes críticos .

Cuando son controlados cada uno de los puntos anteriores se logra desarrollar una formulación exitosa, estable y efectiva farmacológicamente, a diferencia de cuando éstos parámetros no son controlados adecuadamente, trae consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo y altos costos hasta una mala estabilidad en el producto .

### **1.7.1 FORMULACIÓN**

Es la búsqueda de los medios por los cuales un principio activo debe incorporarse en una preparación. Se espera un producto con un alto grado de uniformidad , de disponibilidad fisiológica y de calidad terapéutica . Se debe tener especial cuidado de la selección de los componentes de la formulación , controlando su calidad y los procesos de manufactura.

### **1.7.2 SELECCIÓN DE LA FORMULACIÓN**

Aquí, en esta etapa, se deben tomar en consideración el aspecto de la forma farmacéutica, el cual está subordinado a las posibilidades tecnológicas, así como a la estabilidad del principio activo . Se hace como primera parte , la selección de los componentes que deberá llevar la fórmula , la cual deberá ser la más simple y con la mínima cantidad de componentes, ya sea para evitar costos innecesarios o minimizar fuentes de error

### **1.7.3 SELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN**

Está en función de las disponibilidades tecnológicas de la empresa, así como de las características propias de la formulación . Se realiza el estudio etapa por etapa con el fin de valorar su influencia sobre la formulación, así como establecer cuáles son las variables críticas. (40)

### **1. 7. 4 PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA**

Ya seleccionada la mejor formulación y el material de empaque apropiado , se fabrican por lo menos tres lotes piloto para someterlos a estudios en condiciones drásticas de temperatura y humedad relativa, durante un mínimo de tres meses.

### 1.7.5 MATERIAL DE EMPAQUE

Se seleccionan los componentes del empaque con base en los estudios de pre-formulación ; estas pruebas de selección se llevan a cabo, tomando en consideración principalmente la estabilidad del principio activo.

### 1.7.6 ESCALAMIENTO

Cuando el producto ha sido aprobado se puede proceder a la etapa de escalamiento, la cual implica producir, en mayor escala el lote piloto en el equipo de producción cuidando cada paso del proceso para tomar en cuenta todas las modificaciones que aun pudieran surgir. En cuanto a proceso se refiere; se deben hacer las observaciones correspondientes en el procedimiento de fabricación emitido, aquí, se evalúan el procedimiento de fabricación y la capacidad de producción del equipo.

### 1.7.7 PRODUCCIÓN

Se supervisa al menos los tres primeros lotes de producción para verificar la reproducibilidad del proceso .

## 1.8 SUSPENSIONES ORALES ACUOSAS

Una suspensión farmacéutica es un sistema de dos fases en el cual están un sólido finalmente dividido en agua, cualquier diferencia entre los pesos específicos del sólido y del agua producen la separación del sistema ya sea por sedimentación o flotación del sólido

Una suspensión es un sistema disperso, compuesto de dos fases, los cuales contienen uno o los principios activos y aditivos. Una de las fases ; la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y ; la fase dispersa o interna, está constituida de sólido ( principios activos ) insolubles, pero dispersables en la fase externa ,en caso de ser estériles

Las suspensiones orales acuosas constituyen la más grande fracción de las suspensiones farmacéuticas, uno de los motivos por los cuales los principios activos son formulados en suspensiones, es por su pobre solubilidad en agua .

La suspensión ofrece una gran estabilidad química cuando el fármaco no es soluble en solución y en algunos casos mejora la biodisponibilidad.

Las suspensiones, frecuentemente son más efectivas farmacológicamente como por ejemplo; hay fármacos formulados como suspensiones que son más biodisponibles que las tabletas o cápsulas.

La biodisponibilidad en formas de dosificación sólidas son mejoradas disminuyendo el tamaño de partícula del fármaco. La posibilidad de modificar la biodisponibilidad de los activos puede ser otra ventaja de esta forma de dosificación.( 41)

### **1.8.1 SUSPENSIONES RECONSTITUIBLES.**

Las suspensiones convencionales pueden ser administradas inmediatamente , hay una importante categoría de suspensiones que requieren un mezclado antes de ser administradas. Esas suspensiones son mezclas secas que requieren la adición de agua en el momento de ser dosificadas.

La mayor razón por la cual se formulan " suspensiones para reconstituir ", es por su estabilidad química del fármaco en un vehículo acuoso, en esos casos , la disolución , o la suspensión del fármaco muestran un corto tiempo de vida media .Las "suspensiones para reconstituir "de penicilina tienen un máximo de tiempo de vida media de 14 días, sin embargo la manufactura de mezclas secas , tienen un tiempo de vida media de dos años.

Otra razón para que la formulación de "suspensión para reconstituir" exista, es para evitar problemas de estabilidad física que frecuentemente se encuentran en las suspensiones convencionales.

...os problemas se incluyen el incremento de la solubilidad del principio activo debido a los cambios de pH, la degradación química, la incompatibilidad de los ingredientes, cambios de viscosidad, conversión de formas de poliformismo, el crecimiento de cristales, o el caking.

La formulación de una "suspensión para reconstituir" reduce el peso del producto final, debido a que el vehículo acuoso que está ausente, por lo que hay una reducción en la transportación del producto. Las mezclas secas son más adaptables a las temperaturas de las diferentes estaciones del año, así como su estabilidad física, es menos susceptible a las temperaturas extremas comparadas con las suspensiones convencionales. Los atributos deseables de una "suspensión para reconstituir" requieren especiales consideraciones, en la tabla II se enlistan estos atributos. (42)

1. Los polvos o granulados mezclados deben estar mezclados uniformemente a la concentración adecuada de cada ingrediente.
2. Durante la reconstitución de los polvos o granulados mezclados deben dispersarse rápida y completamente en el vehículo acuoso.
3. La suspensión reconstituida debe ser fácilmente redispersable para proporcionar una dosis exacta y uniforme a los pacientes.
4. El producto final debe tener un apariencia aceptable, así como también olor y sabor.

**TABLA II** Características de las Suspensiones para Reconstituir.

### **1.8.1.1 LOS INGREDIENTES COMÚNMENTE USADOS**

Usualmente hay menos excipientes en "suspensiones para reconstituir", que en las suspensiones convencionales, el criterio para la selección de excipientes está basado en su adecuabilidad para la reconstitución y el aspecto físico de la mezcla de polvos deseada.

Las normas generalmente pueden ayudar en la selección de los ingredientes ,pero cada formulación de un principio activo es única , y los excipientes exactos deben ser determinados por el formulador. (43)

En la Tabla III se enlista la funcionalidad de los excipientes empleados en suspensiones para reconstituir

Frecuente	Infrecuentes
Agente suspensor	Agente anti-caking
Agente humectante	Agente floculante
Saborizante	Diluentes sólidos
Preservativos	Agente antiespumantes
Saborizantes	Gránulos desintegrantes
Buffer	Antioxidantes
Color	Lubricante

**TABLA III** Excipientes frecuentes e infrecuentes usados las suspensiones para reconstituir.

### 1.8.1.2 PREPARACIÓN DE MEZCLAS SECAS.

Existen tres tipos de preparaciones de mezclas secas : mezcla de polvos, mezcla de granulados, y la combinación de ambos.

#### 1.8.1.3 POLVOS MEZCLADOS

Son llamadas mezclas de polvos , son preparados por el mezclado de los ingredientes en forma de polvos secos. Los ingredientes presentes en pequeñas cantidades pueden requerir dos operaciones de mezclado. Tales ingredientes pueden ser mezclados con una porción del mayor ingrediente para ayudar a su mezclado .

La selección del mezclado apropiado involucra varias consideraciones, la más significativa es; un mezclado rápido para producir una mezcla homogénea . Otra consideración práctica es el costo de un mezclador nuevo , la fácil limpieza y el deseo de tener un sistema completamente cerrado para la protección del operador.

Los de las más importantes propiedades para el mezclado de esos polvos, son el tamaño de partícula y el flujo de polvo. El principio activo insoluble, es molido a un tamaño tan pequeño como los agentes saborizantes y agentes suspensores.

#### ***1.8.1.4 PRODUCTOS GRANULADOS.***

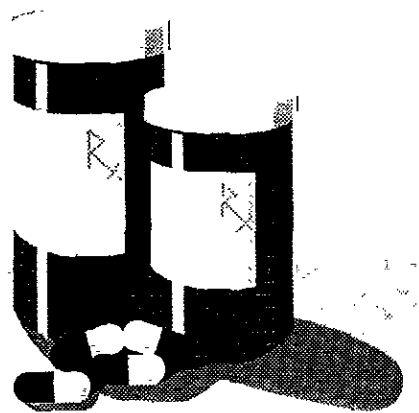
Todos los ingredientes son procesados para la granulación, la granulación húmeda es el proceso usual, y el agente granulador es una solución aglutinante acuosa. Hay dos métodos de incorporación del fármaco; el fármaco puede ser granulado sólo o con el resto de los ingredientes de la formulación, la granulación húmeda consiste en los siguientes pasos: los ingredientes sólidos son mezclados y granulados con el agente aglutinante en un mezclador planetario; la masa humectada es cernida a través de mallas, este método es el más utilizado; una vez formado el gránulo se seca para después ser pasado a través de mallas para romper los agregados de gránulos. En caso de ser fármacos sensibles a la hidrólisis, pueden ser utilizadas soluciones no acuosas como agentes aglutinantes.

#### ***1.8.1.5 COMBINACIÓN DE PRODUCTOS***

Los ingredientes granulados y polvos pueden ser combinados. El método general: granular algunos ingredientes, finalmente mezclar los ingredientes que restan con el granulado seco antes de ser llenados en el contenedor. Usualmente, el fármaco y otros ingredientes de un tamaño de partícula son granulados con o sin una porción de diluyente. La presencia del diluyente ayuda a mejorar las propiedades de flujo y reduce la segregación y formación de polvo



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La deshidratación provocada por la diarrea, tiene altos niveles de mortalidad en la población infantil en países en vía de desarrollo. En México constituye la causa más frecuente de muerte en niños menores de 5 años ,

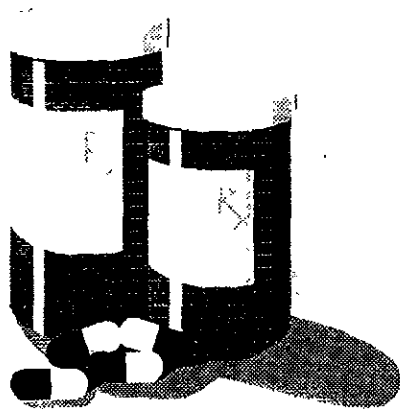
En 1969 se utilizó por primera vez una mezcla de electrolitos orales con glucosa para la terapia de rehidratación oral en la diarrea, ésta fue distribuida por la UNICEF y OMS , disminuyendo la mortalidad causada por la diarrea .La solución de rehidratación oral con glucosa ha tenido un gran éxito en el tratamiento o prevención de la deshidratación debida a la diarrea en niños e infantes.

La mayor barrera para la aceptación universal de la solución de rehidratación oral a base de glucosa, es su fracaso para detener la diarrea , así como también su fracaso para reducir el volumen de evacuación que frecuentemente permite el uso de medicamentos antidiarreicos y antibióticos . El uso inapropiado de esos medicamentos contribuyen a la persistencia de la diarrea y malnutrición. Esto a llevado a realizar nuevas investigaciones con el fin de mejorar esta formulación

Desde 1980 se han realizado estudios en donde se evalúan otras fuentes de glucosa como son; los cereales que puedan ser sustitutos por la glucosa en la formulación de electrolitos orales. Los cereales más estudiados han sido: trigo, maíz , arroz , y de este último es de quien se tiene mayor número de investigaciones, de las cuales se concluye que las soluciones de rehidratación oral a base de arroz son superiores a las soluciones de rehidratación oral con glucosa para adultos y niños con cólera, y puede ser usada para tales pacientes .

En México, debido a la alta población infantil , es importante implementar esta nueva terapia de rehidratación oral a base de arroz . Por ello el laboratorio "Protein ", uno de los líderes en la producción de electrolitos orales con glucosa , ahora se interesa en desarrollar nuevos electrolitos orales a base de harina de arroz.

### 3. OBJETIVOS



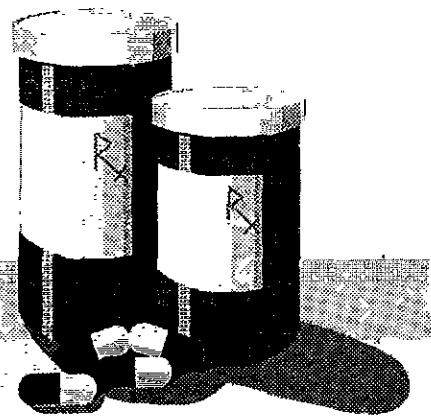
### **3. OBJETIVO GENERAL**

I. Obtener la formulación de una "suspensión para reconstituir" de electrolitos orales a base de harina de arroz (que sea estable), a través de la caracterización y estudio de estabilidad de los activos :cloruro de sodio , cloruro de potasio , citrato de sodio dihidratado y harina de arroz, estudio de compatibilidad con los posibles excipientes , continuando con una etapa de formulación y terminando con un estudio de estabilidad acelerada del producto

### 3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1 . Realizar los estudios de preformulación para Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio, Citrato trisódico dihidratado y Harina de Arroz
2. Obtener la formulación de una "suspensión para reconstituir" de electrolitos orales a base de harina de arroz , la cual tenga una osmolaridad igual o menor a la formulación de electrolitos orales recomendada por la OMS.

## 4. HIPOTESIS

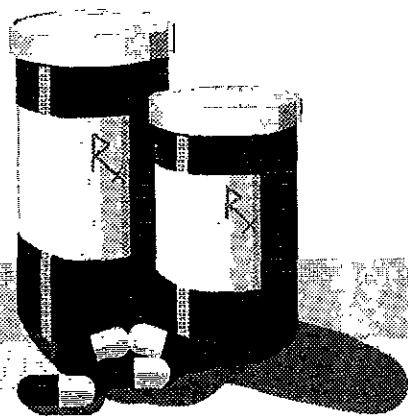


#### **4. HIPÓTESIS**

La habilidad de las soluciones de rehidratación oral para la recuperación de fluidos y electrolitos durante la deshidratación provocada por la diarrea , está en función de la capacidad de los co-transportadores de sodio , presentes en las soluciones de rehidratación oral , los cuales pueden ser moléculas de glucosa o aminoácidos capaces de transportar iones de sodio durante los episodios diarreicos.

Por lo tanto, las soluciones de rehidratación oral a base de cereal que tienen mayor número de co-transportadores de sodio presentes en la fuente de glucosa ( harina de arroz), serán más efectivas para el tratamiento de la deshidratación provocada por la diarrea.

## 5. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS





## 5. MATERIAL , EQUIPO Y REACTIVOS

### MATERIAL :

Agitadores de vidrio	
Varilla magnética	
Bureta de 25 ml	Marca Pyrex
Desecador	
Filtro de mallas	
Pinzas para bureta	
Probetas graduadas 2, 5, 10 ml	Marca Pyrex
Cromatofolios de sílica gel 60 F254	
Probetas graduadas 25,50 y 100 ml	Marca Pyrex
Soporte universal	
Vasos precipitados de 50 ,100 y 500 ml	Marca Pyrex
Espátula de acero inoxidable	
Frascos de PVC ámbar con tapa	
Vatracas Volumétricos de 100 ml	Marca Pyrex
Cámara de elución	

### EQUIPO E INSTRUMENTOS

Potenciómetro	Marca Beckman pH meter
Balanza analítica	Marca Bosh 2000
Flamómetro	
Estufa de estabilidad ( 25°, 37° , 45° , 60° C )	Marca Felisa ,Modelo 132
Cámara de humedad	Marca Humicab 60
Parrillas de agitación	Marca Thermoline type 7200
Refrigerador	Marca Kelvinator
Lámpara de luz UV	Marca UVGL 25
Viscosímetro Brookfield	Modelo RVF

Centrífuga clínica

IEC Clínica Centrifuge Damon

Karl Fischer

Balanza granataria

Marca Ohaus 360 y 1600

### REACTIVOS

Ácido acético glacial

Ácido perclórico 0.1N

Agente Edulcorante

Agente Suspensor No.1

Agente Suspensor No.2

Cloruro de sodio

Cloruro de potasio

Harina de arroz precocida

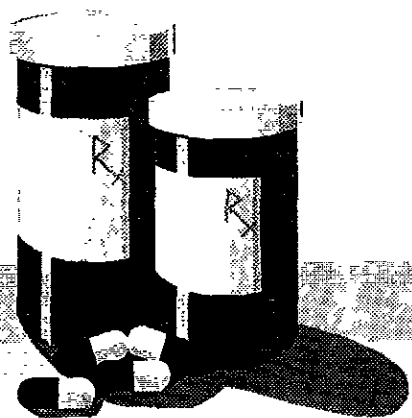
Sabor No.1

Sabor No.2

Sabor No.3

Sabor No.4

## 6. METODOLOGIA



## 6. METODOLOGÍA

1. Realizar la caracterización de los siguientes activos :

- a) Cloruro de sodio
- b) Cloruro de potasio
- c) Citrato de sodio dihidratado
- d) Harina de arroz

2. Revisar los métodos analíticos para cuantificar:

- Sodio y potasio por emisión de flama ( Flamómetro )
- Citrato por una valoración en ácido acético con ácido perclórico y como indicador cristal violeta
- Cloruros por una valoración con nitrato de plata .
- Harina de arroz por cromatografía en capa fina

3. Realizar un estudio de estabilidad de los activos solos bajo las condiciones de temperatura , humedad relativa y temperaturas de 60 °C , 40 ° C , 30°C durante 30 días, realizando 4 muestreos.

4. Llevar a cabo un estudio de compatibilidad de los activos y los posibles excipientes (agente viscosante , agente edulcorante , agentes saborizantes ) en proporciones de 1:1, bajo las condiciones de humedad relativa y temperaturas de 60 °C , 40 ° C , 30°C durante 30 días, realizando 4 muestreos.

5. Analizar los resultados obtenidos del estudio de compatibilidad para escoger los posibles excipientes en la formulación.

6. Evaluar concentraciones de agente edulcorante, con una prueba de doble ciego

7. Estimar la concentración óptima de sabor, con una prueba de doble ciego .

. Hacer una curva de concentración del agente suspensor seleccionado , para encontrar la concentración adecuada , evaluando el volumen de sedimentación y viscosidad en la formulación .

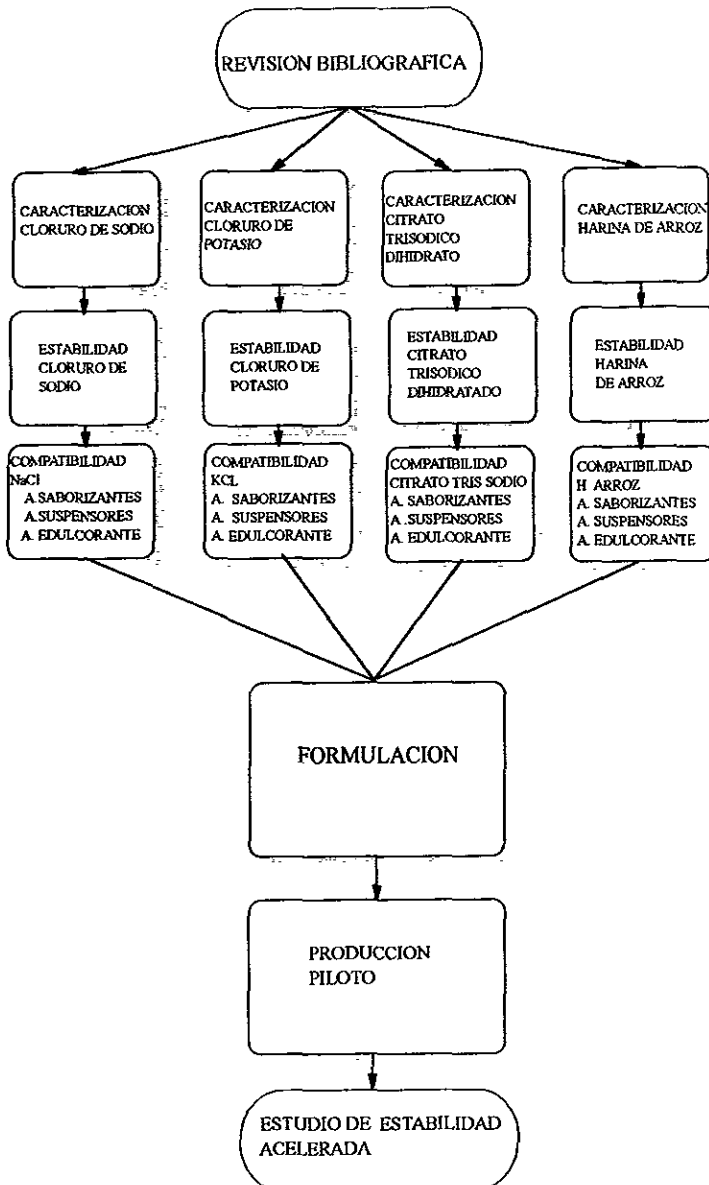
1. Establecer las pruebas de control de calidad que serán aplicadas al producto .

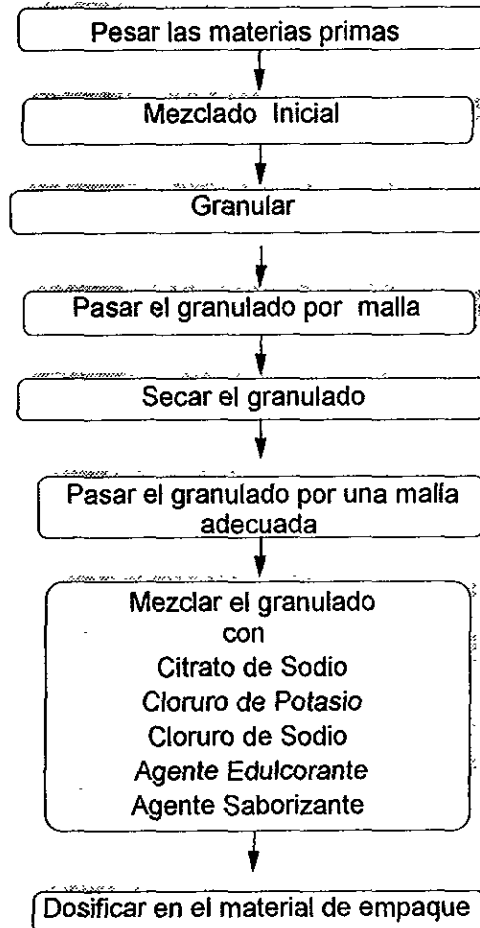
0. Estimar el tiempo óptimo de mezclado , realizando una curva de mezclado , cuantificando sodio, potasio , cloruro y citratos .

1. Llevar acabo una producción piloto del producto, para ser sometido a un estudio de estabilidad acelerada bajo las condiciones establecidas por las normas mexicanas (NOM) .

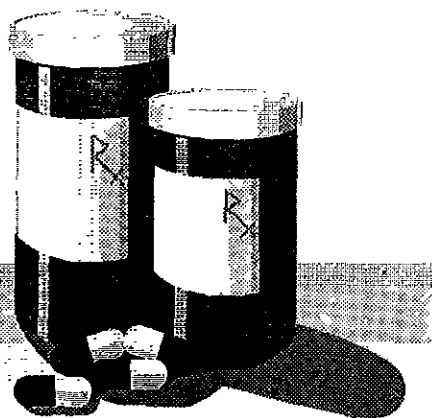
## DIAGRAMA DE FLUJO 1.

### DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN



**DIAGRAMA DE FLUJO 2.****PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ**

## 7. RESULTADOS





DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Cristales cúbicos incoloros polvo cristalino blanco, sabor salado.	PASA LA PRUEBA
SOLUBILIDAD	Soluble en agua y más en agua caliente, en glicerol, poco soluble en alcohol.	PASA LA PRUEBA
IDENTIFICACIÓN	Responde a las pruebas de sodio y cloruros.	PASA LA PRUEBA
ACIDEZ O ALCALINIDAD	No mas de 1.0 ml de NaOH 0.02N o 3.12 ml de sol. de HCL 0.02N.	0.9 ml HCL 0.02N
PERDIDA AL SECADO	No mas de 0.5 %	0.0146 %
ARSÉNICO	Limite 5 ppm.	No mas de 3 ppm.
BARIO	La solución muestra es tan clara como la solución patrón.	PASA LA PRUEBA
METALES PESADOS	Limite 5 ppm.	No menos de 5 ppm.
YODURO O BROMURO	El cloroformo no adquiere color violeta, amarillo o anaranjado.	PASA LA PRUEBA
CALCIO Y MAGNESIO	No mas de 0.005 %	0.00155 %
FERRO	Limite 2 ppm.	No menos de 2 ppm.
SULFATOS	No mas de 0.015 %	No menos de 0.015 %
FERRIOCIANURO DE SODIO	La solución muestra no tiene mas color que la solución de referencia.	PASA LA PRUEBA
VALORACIÓN	No menos del 99% y no mas del 101% calculado en base seca	99.826 %
HIGROSCOPICIDAD	*	PASA LA PRUEBA
pH	*	PASA LA PRUEBA
REOLOGIA	*	PASA LA PRUEBA

\* ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS POR EL LABORATORIO

TABLA IV RESULTADO DE LA CARACTERIZACION DE CLORURO DE SODIO .

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Cristales cúbicos incoloros alargados o polvo granular blanco, inodoro .	PASA LA PRUEBA
SOLUBILIDAD	Ligeramente soluble en agua, insoluble en alcohol y éter.	PASA LA PRUEBA
IDENTIFICACIÓN	Responde a las pruebas para potasio y cloruros.	PASA LA PRUEBA
PERDIDA AL SECADO	No mas de 1 %	0.08 %
CLAR. Y COLOR DE LA SOL.	Una solución al 10% debe ser clara..	PASA LA PRUEBA
ACIDEZ O ALCALINIDAD	No se requiere mas de 0.5 ml de HCL 0.01 M. o de NaOH 0.01 M.	0.15 ml HCL 0.01M
BARIO	Después de 15 min. la solución no es mas opalescente que la solución de referencia.	PASA LA PRUEBA
CALCIO Y MAGNESIO	No aparece turbidez en 5 min.	PASA LA PRUEBA
YODUROS	En 5 min no muestra color azul .	PASA LA PRUEBA
BROMUROS	La solución muestra no es mas intensa que la solución de referencia	PASA LA PRUEBA
ARSÉNICO	Menos de 3 ppm.	No mas de 3 ppm.
SODIO	La solución permanece clara por 10 min	PASA LA PRUEBA
SULFATOS	No mas de 300 ppm	menos de 300 ppm.
METALES PESADOS	No mas de 10 ppm.	menos de 10 ppm .
HIERRO	No mas 40 ppm.	menos de 40 ppm.
VALORACIÓN	No menos del 99 .0% B.S	99.01 %
HIGROSCOPICIDAD	*	PASA LA PRUEBA
pH	*	PASA LA PRUEBA
REALOGIA	*	PASA LA PRUEBA

\* ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS POR EL LABORATORIO

**TABLA V RESULTADO DE LA CARACTERIZACION CLORURO DE POTASIO.**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Cristales incoloros o polvo cristalino blanco, inodoro .	PASA LA PRUEBA
SOLUBILIDAD	Soluble en agua y mas soluble en agua hirviendo , insoluble alcohol .	PASA LA PRUEBA
IDENTIFICACIÓN	A) Responde a las pruebas para sodio y citratos. B) El residuo de ignición produce efervescencia cuando es tratado con HCL 3 N	PASA LA PRUEBA
PERDIDA AL SECADO	La forma hidratada de 10 a13 %	12.46 %
CLAR. Y COLOR DE LA SOL.	Una solución al 10% debe ser clara..	PASA LA PRUEBA
ALCALINIDAD	No se produce coloración con fenolftaleína .	PASA LA PRUEBA
CLORUROS	Limite 50 ppm .	menos de 50 ppm
TARTRATO	No se forma precipitado cristalino	PASA LA PRUEBA
OXALATO	No mas de 400 ppm	PASA LA PRUEBA
SULFATOS	La solución muestra no es mas opalescente que la solución de referencia .	PASA LA PRUEBA
SUSTANCIAS FÁCILMENTE CARBONIZABLES	La solución muestra no es mas colorida que la solución de referencia	PASA LA PRUEBA
METALES PESADOS	No mas de 10 ppm.	menos de 10 ppm
VALORACIÓN	No menos del 99 .0% y no mas de 100.5 % calculada en base seca	100.04 %
HIGROSCOPICIDAD	*	PASA LA PRUEBA
pH	*	PASA LA PRUEBA
REOLOGIA	*	PASA LA PRUEBA

\* ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS POR EL LABORATORIO

**TABLA VI RESULTADO DE LA CARACTERIZACION CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Polvo blanco fino, insaboro, de olor característico .	PASA LA PRUEBA
SOLUBILIDAD	Insoluble en agua fría .	PASA LA PRUEBA
HUMEDAD( <i>Perdida por secado</i> )	8.0 % -12.0 %	8.1058 %
CENIZAS .	No mas de 0.6 % ..	0.4652 %
PROTEÍNAS	7.0 % - 9.0 %.	7.5 %
CARBOHIDRATOS TOTALES	77.84 % - 84.00 %	80.359 %
HIGROSCOPICIDAD	No mas del 7.6 % de humedad ganada en una cámara al 75% de humedad durante 5 días	2.001 %
pH	No mas de 8.2 , en una solución 5.0%	8.1
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	Cuenta bacteriana no mas de 100 UFC/ g	26 UFC/ g
	Cuenta de hongos no mas de 10 UFC/ g	10 UFC/ g
	Patógenos	Negativo
REAOLOGIA	*	PASA LA PRUEBA

\* ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS POR EL LABORATORIO

**TABLA VII RESULTADO DE LA CARACTERIZACION DE HARINA DE ARROZ PRECOCIDA**

	<b>HUMEDAD RELATIVA 75% TEMP. 40 °C</b>	<b>60 ° C</b>	<b>40 ° C</b>	<b>30 ° C</b>
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SUSPENSOR No. 1</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SUSPENSOR No. 2</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SUSPENSOR No. 3</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE EDULCORANTE</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 1</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 2</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 3</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 4</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLOURO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 5</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE

**TABLA VIII RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL CLOURO DE SODIO**

	HUMEDAD RELATIVA 75 % Y TEMP. 40 ° C	60 ° C	40 ° C	30 ° C
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SUSPENSOR No. 1</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SUSPENSOR No. 2</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SUSPENSOR No. 3</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE EDULCORANTE</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SABORIZANTE No. 1</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SABORIZANTE No. 2</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SABORIZANTE No. 3</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SABORIZANTE No. 4</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CLORURO DE POTASIO + AGENTE SABORIZANTE No. 5</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE

**TABLA IX RESULTADO DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL CLORURO DE POTASIO .**

	HUMEDAD RELATIVA 75% TEMP. 40 °C	60 ° C	40 ° C	30 ° C
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SUSPENSOR No. 1</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SUSPENSOR No. 2</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SUSPENSOR No. 3</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE EDULCORANTE</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 1</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 2</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 3</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 4</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
<b>CITRATO DE SODIO + AGENTE SABORIZANTE No. 5</b>	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE

**TABLA X RESULTADO DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DEL CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO**

	HUMEDAD RELATIVA 75 % Y TEMP. 40°C	60 ° C	40 ° C	30 ° C
HARINA DE ARROZ + AGENTE SUSPENSOR No. 1	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SUSPENSOR No. 2	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SUSPENSOR No. 3	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE EDULCORANTE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SABORIZANTE No. 1	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SABORIZANTE No. 2	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SABORIZANTE No. 3	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SABORIZANTE No. 4	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE
HARINA DE ARROZ + AGENTE SABORIZANTE No. 5	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE	COMPATIBLE

TABLA XI RESULTADO DEL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE HARINA DE ARROZ PRECOCIDA.



		INICIO	8 DÍAS	15 DÍAS	22 DÍAS	29 DÍAS
60°C	VALORACIÓN	100%	101%	100%	102%	102%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
40°C	VALORACIÓN	101%	100%	101%	102%	100%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
30°C	APARIENCIA FÍSICA	100%	100%	99%	101%	100%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
HUMEDAD RELATIVA 75% TEMP. 40°C	VALORACIÓN	100%	100%	99%	100%	100%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	(8)	(1, 8)	(1, 8)

TABLA XII RESULTADO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL CLORURO DE SODIO

		INICIO	8 DÍAS	15 DÍAS	22 DÍAS	29 DÍAS
60°C	VALORACIÓN	100%	101 %	100 %	101 %	100 %
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
40°C	VALORACIÓN	100%	103%	100%	101%	100%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
30°C	VALORACIÓN	100%	102%	100%	101%	100%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
HUMEDAD RELATIVA 75% TEMP. 40°C	VALORACIÓN	100 %	101%	100%	100%	100%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	(1, 8)	(1, 8)

TABLA XIII RESULTADO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL CLORURO DE POTASIO

		INICIO	8 DÍAS	15 DÍAS	22 DÍAS	29 DÍAS
60°C	VALORACIÓN	100.2%	100.34%	106.08%	100.96%	100.0%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
40°C	VALORACIÓN	99.9%	99.850%	99.93%	99.935%	99.83%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
30°C	VALORACIÓN	99.9%	100.05%	100.49%	99.589%	100.06%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	✓	✓
HUMEDAD RELATIVA Y TEMPERATURA	VALORACIÓN	99.9%	99.942%	99.909%	99.766%	99.93%
	APARIENCIA FÍSICA	✓	✓	✓	(1,8)	(1,8)

**Tabla XIV RESULTADO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL CLORURO DE CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO**

- 1) FORMACION DE TERRONES
- 2) DISMINUCION DEL AROMA
- 3) CAMBIO EN LA AROMA
- 4) OBSCURECIMIENTO EN EL COLOR
- 5) APELMAZAMIENTO DE TODO EL POLVO
- 6) APARIENCIA DE UN SEMISOLIDO
- ✓) SIN NINGUN CAMBIO
- 7) EL COLOR ES MAS INTENSO
- 8) APARIENCIA HUMEDA
- 9) LIQUIDO MUY VISCOSO Y AMARILLENTO

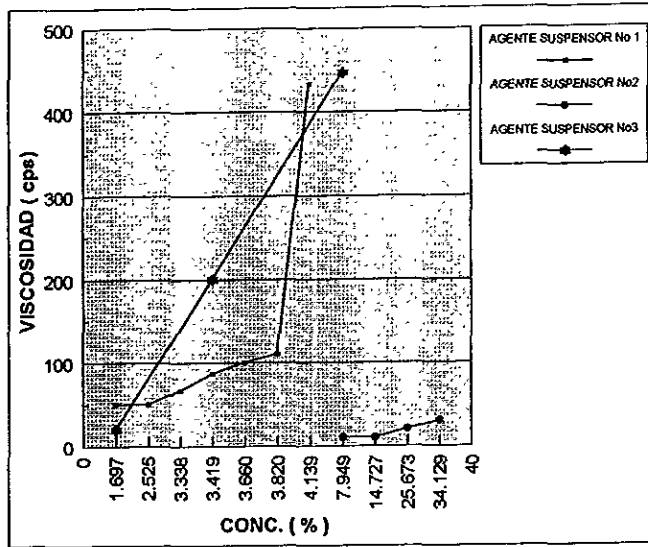


FIGURA 6 . VISCOSIDAD VS CONCENTRACIÓN DE TRES DIFERENTES AGENTES SUSPENSORES

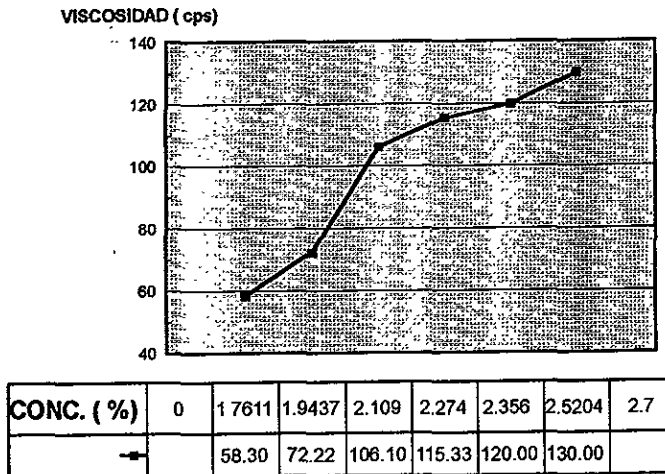
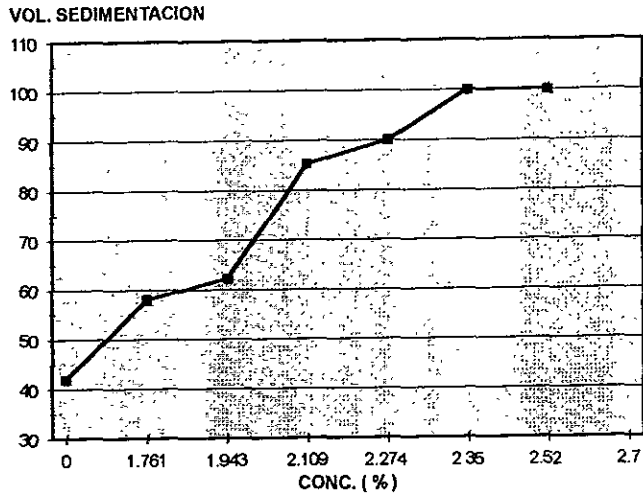
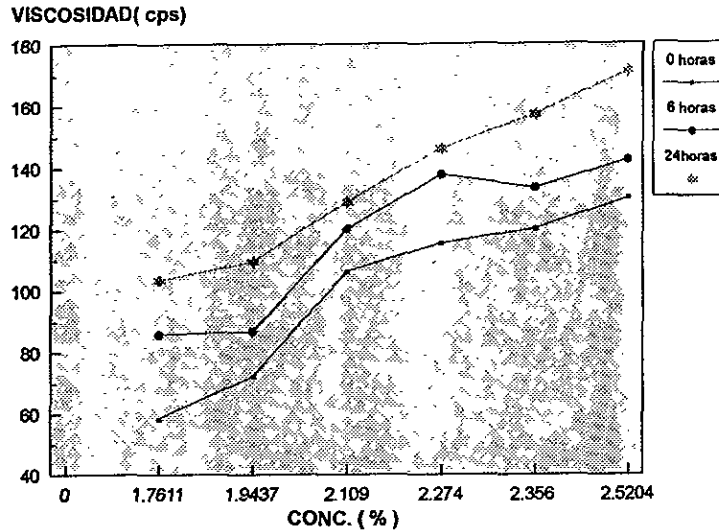


FIGURA 7 . VISCOSIDAD VS CONCENTRACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR SELECCIONADO



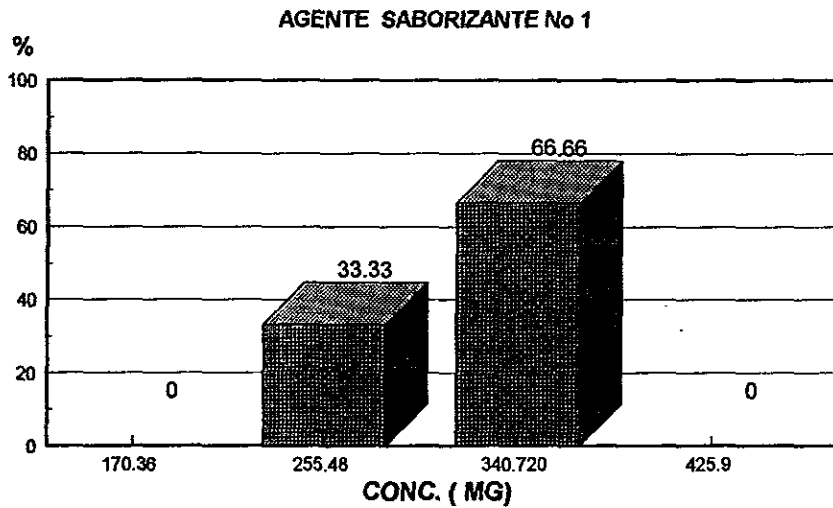
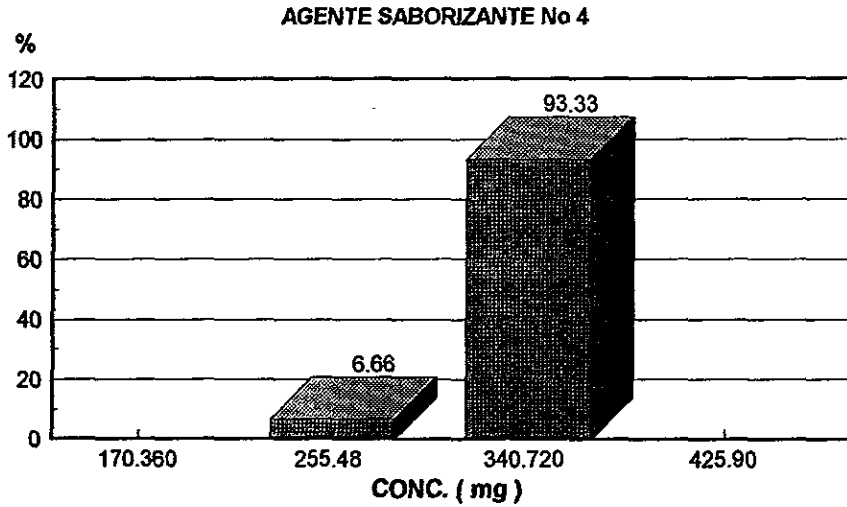
CONCENTRACIÓN (%)	VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN
0	42
1.7611	58.50
1.9437	62.33
<b>2.109</b>	<b>85.33</b>
2.274	88.33
2.356	100
2.5204	100

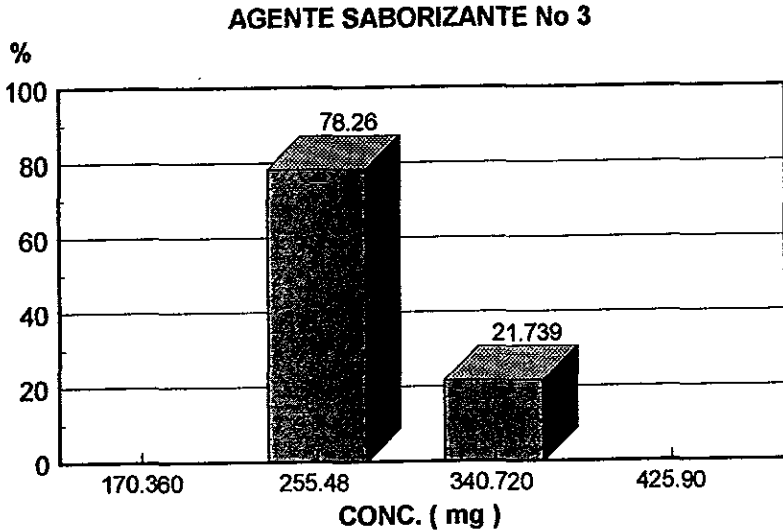
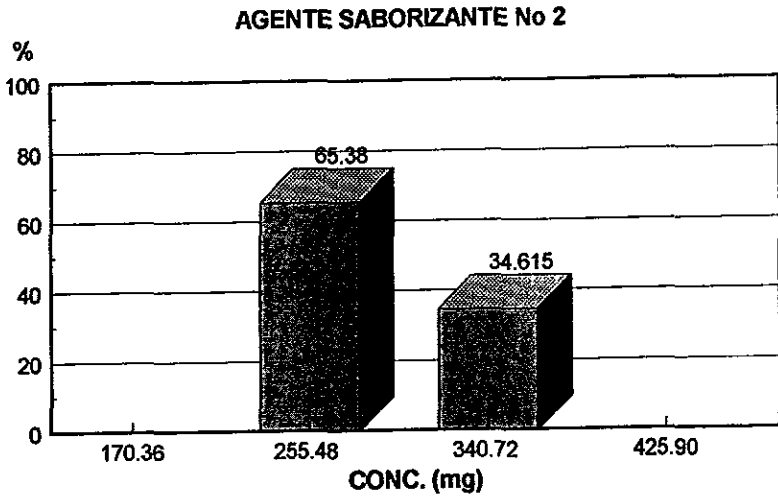
**FIGURA 8 . VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN VS CONCENTRACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR SELECCIONADO**



CONCENTRACIÓN (%)	VISCOSIDAD (cps)		
	0 HORAS	6 HORAS	24 HORAS
1.7611	58.30	85.80	103.33
1.9437	72.22	86.66	109.443
2.109	106.1	120	128.866
2.274	115.33	137.666	146.0
2.356	120.0	133.3	167.11
2.5204	130.0	142.22	171.10

**FIGURA 9 . VISCOSIDAD VS CONCENTRACIÓN DEL AGENTE SUSPENSOR SELECCIONADO A DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO.**

**FIGURA 10. PORCIENTO DE ACEPTACIÓN DE LOS AGENTES SABORIZANTES No 4 Y No 1 VS CONCENTRACIÓN..**

**FIGURA 11. PORCIENTO DE ACEPTACIÓN DE LOS AGENTES SABORIZANTES No 2 Y No 3 VS CONCENTRACIÓN.**

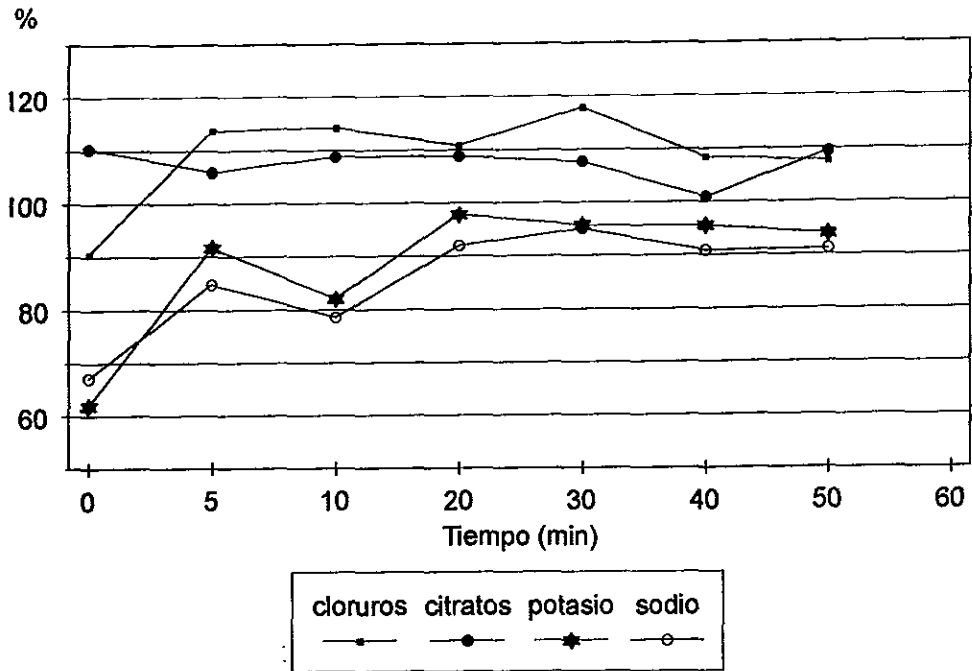
HARINA DE ARROZ	83.2590 %
CLORURO DE POTASIO	2.4977 %
CLORURO DE SODIO	5.8281 %
CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO	4.8290 %
AGENTE SUSPENSOR	2.3330 %
AGENTE SABORIZANTE	1.0657 %
AGENTE EDULCORANTE	0.1884 %

**FIGURA 12** FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN PARA RECONSTITUIR DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ CON SABOR

HARINA DE ARROZ	83.2590 %
CLORURO DE POTASIO	2.4977 %
CLORURO DE SODIO	5.8281 %
CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO	4.8290 %
AGENTE SUSPENSOR	2.3330 %
AGENTE EDULCORANTE	0.1884 %

**FIGURA 13** FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN PARA RECONSTITUIR DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ





**FIGURA 14.** CURVA DE MEZCLADO DE POLVOS Y GRANULADO DE UNA SUSPENSION PARA RECONSTITUIR DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ

TABLA XV RESULTADOS DE ESTABILIDAD ACELERADA DE UNA SUSPENSION PARA  
 RECONSTITUIR DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ  
 (NATURAL).

GENERICO ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ  
 ( SIN SABOR)

MATERIAL DE EMPAQUE : CELOFOL/FOIL

FF. POLVO PARA RECONSTITUIR  
 No. LOTE: 611171

FECHA DE INICIO : 27 NOVIEMBRE 1986.

FECHA DE TERMINO : 2 FEBRERO 1987

PARAMETROS DE MEDICION	ESPECIFICACIONES	INICIAL	40°C/75% H.R. 30 DIAS	40°C/75% H.R. 60 DIAS	40°C/75% H.R. 90 DIAS	30°C 30 DIAS	30°C 90 DIAS	40°C 30 DIAS	40°C 60 DIAS	40°C 90 DIAS
DESCRIPCION	Polvo granulado color crema, con buen flujo, obr característico.	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico	Polvo granulado color crema, buen flujo y obr característico
HUMEDAD	6.8-7.8%	7.2%	7.44%	6.83%	7.60%	7.29%	7.20%	6.40%	6.2%	7.60%
HERMETICIDAD	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
pH	7.0 - 8.6	6.97	6.92	6.95	6.78	6.90	6.84	6.88	6.82	6.80
VISCOSIDAD	80 - 110 cps	100 cps.	50 cps.	50 cps.	70 cps.	50 cps.	100 cps.	50 cps.	80 cps.	70 cps.
LIMITES MICROBIANOS	BACTERIAS > 10 UFC/g HONGOS > 10 UFC/g PATOGENOS : NEG.	56 UFC/g 10 UFC/g NEG.	38 UFC/g 24 UFC/g NEG.	38 UFC/g 24 UFC/g NEG.	40 UFC/g 18 UFC/g NEG.	53 UFC/g 26 UFC/g NEG.	53 UFC/g 26 UFC/g NEG.	53 UFC/g 26 UFC/g NEG.	53 UFC/g 26 UFC/g NEG.	43 UFC/g 14 UFC/g NEG.
VALORACION DE SODIO	1.85-2.268 g/sobre (90%-110%)	2.0394 99.0%	2.06 100%	2.06 100%	2.0394 99%	2.0188 98%	2.0188 98%	2.0806 101%	2.0806 101%	2.06 100%
VALORACION DE POTASIO	0.707 - 0.864 g/sobre (90%-110%)	0.787 100%	0.79487 101%	0.787 100%	0.81061 103%	0.76339 97%	0.82635 105%	0.787 100%	0.81061 103%	0.77913 99%
VALORACION DE CLORURO	2.684 - 3.119 g/sobre (90%-110%)	2.9268 105.21%	2.877 101.46%	2.8502 100.517%	2.8757 101.41%	2.9117 102.68%	2.9012 102.31%	3.012 106.23%	2.9117 102.68%	2.9032 102.38%
VALORACION DE CITRATOS	5.735 - 3.19 g/ sobre (90%-110%)	6.2063 102.45%	6.6458 102.103%	6.2638 103.40%	6.1433 101.411%	6.1623 101.725%	6.166 101.80%	6.2416 103.03%	6.0538 99.933%	6.0568 99.963%

**TABLA XVI RESULTADOS DE ESTABILIDAD ACELERADA DE UNA SUSPENSION PARA RECONSTITUIR DE ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ (CON SABOR).**

GENERICOS: ELECTROLITOS ORALES A BASE DE HARINA DE ARROZ  
(CON SABOR)

MATERIAL DE EMPAQUE: CELOPOLI-FOIL

F.F. POLVO PARA RECONSTITUIR

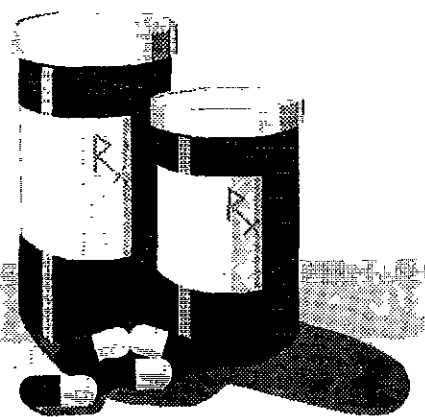
FECHA DE INICIO: 27 NOVIEMBRE 1998.

No. LOTE: 611171

FECHA DE TERMINO: 2 FEBRERO 1997

PARAMETROS DE MEDICION	ESPECIFICACIONES	INICIAL	40°C/75% H.R. 30 DIAS	40°C/75% H.R. 60 DIAS	30°C 30 DIAS	30°C 90 DIAS	40°C 30 DIAS	40°C 60 DIAS	40°C 90 DIAS
DESCRIPCION	Pollo granulado color crema, con buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.	Pollo granulado color crema, buen flujo y olor característico.
HUMEDAD	6.8-7.8%	7.0%	7.10%	6.2%	7.876%	6.8%	6.41%	5.942%	7.07%
HERMETICIDAD	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
pH	7.0 - 8.8	6.88	6.84	6.87	6.74	7.10	6.84	6.96	6.73
VISCOSIDAD	80 - 110 cps	100 cps.	50 cps.	60 cps.	60 cps.	50 cps.	100cps.	70 cps.	75 cps.
LÍMITES MICROBIANOS	BACTERIAS > 10 UFC/g HONGOS > 10 UFC/g PATOGENOS: NEG.	56 UFC/g NEG.	21 UFC/g 8 UFC/g NEG.	46 UFC/g 20 UFC/g NEG.	40 UFC/g 17 UFC/g NEG.	28 UFC/g 16 UFC/g NEG.	43 UFC/g 14 UFC/g NEG.	28 UFC/g 16 UFC/g NEG.	43 UFC/g 14 UFC/g NEG.
VALORACION DE SODIO	1.85-2.268 g/sobre (80% -110%)	2.0394 99.0%	2.1012 102%	2.0906 100%	2.163 105%	2.0188 98%	2.0806 101%	2.0394 99%	2.0394 99%
VALORACION DE POTASIO	0.707 - 0.864 g/sobre (80% -110%)	0.787 100%	0.78487 101%	0.787 100%	0.834221 106%	0.77126 98%	0.79487 101%	0.787 100%	0.82635 105%
VALORACION DE CLORUROS	2.894 - 3.119 g/sobre (90% -110%)	2.9268 103.21%	2.973 104.85%	2.8803 101.57%	2.900 102.28%	2.8352 99.98%	2.8479 100.43%	2.877 101.46%	2.874 101.36%
VALORACION DE CITRATOS	5.755 - 3.19 g/sobre (80% -110%)	6.2063 102.45%	6.2305 102.878%	6.0232 99.428%	6.0908 100.361%	6.128 101.158%	6.2172 102.63%	6.4353 106.23%	6.014 99.276%

## 8. ANALISIS DE RESULTADOS



## 8. ANALISIS DE RESULTADOS

El desarrollo farmacéutico de la "suspensión para reconstituir" de electrolitos orales a base de harina de arroz consistió en varias etapas; la primera de ellas fue la revisión bibliográfica, la cual se orientó básicamente a la terapia de rehidratación oral a base de cereales, el motivo por el cual el arroz fue el cereal que se eligió para la formulación, debido a que por ser la base de la alimentación en muchos países, es económico y es uno de los cereales con alto contenido nutricional, así como también ha sido usado tradicionalmente para el tratamiento de la diarrea. A partir de esto, se procedió a caracterizar la harina de arroz, cloruro de sodio, cloruro de potasio y citrato de sodio dihidratado.

A partir de esto, se procedió a realizar un estudio de compatibilidad de los activos con posibles excipientes que formarían la formulación: tres agentes viscosantes, un agente edulcorante y cuatro agentes saborizantes, de lo cual se concluyó que los excipientes son compatibles con la harina de arroz, cloruro de sodio, cloruro de potasio y citrato de sodio dihidratado.

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad del cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, harina de arroz y saborizantes, de lo que se puede decir, que el cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio dihidratado son estables bajo las condiciones a las que se sometieron. Los saborizantes son inestables a 60°C y 75% de humedad relativa a 45°C. De los resultados obtenidos se realizó las curvas de viscosidad de tres agentes viscosantes de los cuales se evaluaron tres características: viscosidad, concentración y volumen de sedimentación, por lo que se eligió un agente.

Para la elección del agente edulcorante de cada uno de los sabores, se realizó una encuesta para conocer la concentración adecuada en la formulación.

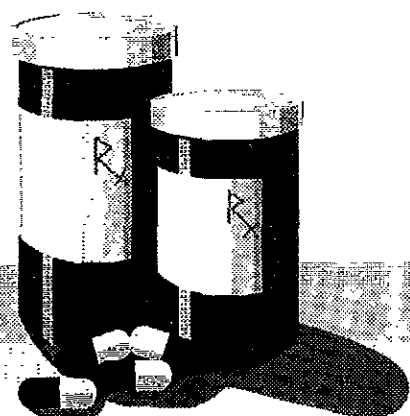
Una vez establecida la formulación, se procedió a establecer una curva de mezclado para obtener el tiempo óptimo de mezclado de los polvos y granulados de la "suspensión para reconstituir" de electrolitos orales a base de harina de arroz.

En el estudio de estabilidad acelerada, se puede decir que la viscosidad tuvo variación, ya que depende del tiempo de agitación que se le da durante la determinación de ésta . En la valoración de citrato, sodio, potasio y cloruro, los valores obtenidos están dentro de los límites establecidos al inicio del estudio.

El control microbiológico, es una de las variables que más cuidado debe tenerse , en los resultados la cuenta microbiana se encuentra dentro de los límites establecidos para el producto, mientras que en la cuenta de hongos, sobre pasa los límites establecidos. Las harinas comunmente son contaminadas facilmente por hongos.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## 9. CONCLUSIONES



## 9. CONCLUSIONES

Con base a los resultados obtenidos durante todo el estudio se puede concluir lo siguiente :

1. Los principios activos utilizados como : cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio dihidratado y la harina de arroz , cumplen con las especificaciones para la producción de un producto farmacéutico.
2. En el estudio de compatibilidad fármacos - excipientes fueron compatibles bajo las condiciones establecidas en el estudio.
3. Los principios activos fueron estables bajo las condiciones establecidas del estudio de estabilidad.
4. La formulación obtenida es estable, ya que los activos no sufrieron ninguna modificación durante el estudio de estabilidad acelerada , así como también no hubo ningún cambio en su aspecto físico de los polvos .
5. Por falta de tiempo, no se pudo realizar la prueba de osmolaridad para saber si la osmolaridad estaba dentro de lo que se establece para electrolitos orales a base de cereal , ya que se mencionaba que la osmolaridad sería menor que los electrolitos orales a base de glucosa.

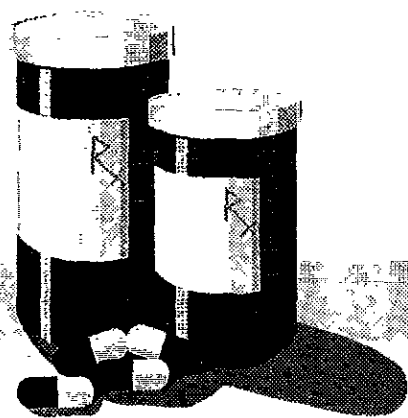


## 9. 1. SUGERENCIAS

Entre las sugerencias, podemos mencionar lo siguiente :

1. Dentro de los objetivos planteados, se mencionó obtener una formulación que tuviera las mismas características de osmolaridad que la recomendada por la OMS. La falta de tiempo y equipo ( osmometro ) , *no permitio realizar las mediciones de osmolaridad de la suspensión* , por lo que se sugiere que se realice la medición para corroborar que éste producto está dentro de las especificaciones de la OMS.

## 10. BIBLIOGRAFIA



---

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 ) Barrios, C., " *Enfermedades del Aparato Digestivo* ", Interamericana McGraw-Hill , México, pag.. 143, (1989)
- 2 ) Ibid. pag. 144
- 3 ) Watson , C. A., " *The Pediatric Clinics of North America Fluid and Electrolyte Therapy* ", W.S. Saunders Company , 37( 2 ) , pag. 241 , 1990.
- 4 ) Barrios, C., " *Enfermedades del Aparato Digestivo* ", Interamericana McGraw-Hill , México, pag. 143, (1989)
- 5 ) Watson , C. A., " *The Pediatric Clinics of North America Fluid and Electrolyte Therapy* ", W.S. Saunders Company , 37( 2 ) , pag. 298 , 1990.
- 6 ) *Report of the International Symposium on Cereal Based Oral Rehydration Therapy* Aga Khan Foundation . International Child Health Foundation. 1990. pag. 23 .
- 7 ) Watson , C. A., " *The Pediatric Clinics of North America Fluid and Electrolyte Therapy* " W.S. Saunders Company , 37( 2 ) , pag.. 298 , 1990.
- 8 ) *Report of the International Symposium on Cereal Based Oral Rehydration Therapy* .Aga Khan Foundation . International Child Health Foundation . 1990. pag. 32 .
- 9 ) Mathuram, S., et. al., " Oral Rehydration Therapy : A global perspectiva", The Journal of Pediatrics , 118 ( 4 ) Part. 2 . , pag. S44, 1991.
- 10 ) Watson , C. A., " *The Pediatric Clinics of North America Fluid and Electrolyte Therapy* ", W.S. Saunders Company , 37( 2 ) , pag. 300 , (1990 ).
- 11 ) Abreu , L.M ., " *Fundamentos de Gastroenterología* " , 5ª Edición , Francisco, Méndez Cervantes , México , pag. 227 ( 1991) .
- 12 ) Torregrosa, F.L . et. al., " *Enfermedades Diarréicas en el Niño*", Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez . pag. 348, 1988.
- 13 ) Ibid. pag. 383

- ( 14 ) Torregrosa, F.L . et. al., "**Enfermedades Diarréicas en el Niño**", Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez . pag. 385, 1988.
- ( 15 ) Ibid. pag. 386.
- ( 16 ) Desfarges, M. D ., "**Oral Therapy for Acute Diarrhea** ", The New England Journal of Medicine , 323 ( 13 ), pag. 891 , (1990) .
- ( 17 ) Mathuram, S., et. al., " Oral Rehydration Therapy : A global perspectiva", The Journal of Pediatrics , 118 ( 4 ) Part. 2 . , pag. S45, 1991.
- ( 18 ) **Oral Rehydration Salts ( ORS ) A joint UNICEF / WHO update** , July 1996 .
- ( 19 ) Desfarges, M. D ., " **Oral Therapy for Acute Diarrhea** " , The New England Journal of Medicine , 323 ( 13 ), pag. 891 , (1990) .
- ( 20 ) Lebenthal , E. et. al., " Glucose Polymers as an alternative to glucose in oral rehydration solutions " , The Journal of Pediatrics, 118 ( 4 ) Part. 2 , S63 , 1991
- ( 21 ) Watson , C. A., "**The Pediatric Clinics of North America Fluid and Electrolyte Therapy** " , W.S. Saunders Company , 37 ( 2 ) , pag. 291 , (1990) .
- ( 22 ) Watson , C. A., "**The Pediatric Clinics of North America Fluid and Electrolyte Therapy** " , W.S. Saunders Company , 37 ( 2 ) , pag. 304 , (1990) .
- ( 23 ) Khin - Moung , et. al., " Cereal - based oral rehydration therapy. I. Clinical Studies " , The Journal of Pediatrics , 118 ( 4 ) Part. 2 , pag. S72 , 1991
- ( 24 ) **Report of the International Symposium on Cereal Based Oral Rehydration Therapy** . Aga Khan Foundation . International Child Health Foundation . 1990. pag. 18.
- ( 25 ) Ibid. pag. 30.
- ( 26 ) Khin - Moung , et. al., " Cereal - based oral rehydration therapy. I. Clinical Studies " , The Journal of Pediatrics , 118 ( 4 ) Part. 2 , pag. S72 , 1991
- ( 27 ) Khin - Moung , et. al., " Cereal - based oral rehydration therapy. I. Clinical Studies " , The Journal of Pediatrics , 118 ( 4 ) Part. 2 , pag. S78 , 1991
- ( 28 ) Khin - Moung , et. al., " Cereal - based oral rehydration therapy. I. Clinical Studies " , The Journal of Pediatrics , 118 ( 4 ) Part. 2 , pag. S79 , 1991

- 
- 29 ) Khin - Moug , et. al., " Cereal - based oral rehydration therapy. I. Clinical Studies" , The Journal of Pediatrics , **118** ( 4 ) Part. 2 , pag. S80 , 1991
- 30 ) Khin - Moug , et. al., " Cereal - based oral rehydration therapy. I. Clinical Studies" , The Journal of Pediatrics , **118** ( 4 ) Part. 2 , pag. S81 , 1991
- 31 ) Greenough , W.et.al ., "Cereal - based oral rehydration therapy, II. Strategic issues for its implementation in diarrheal disease control programs", The Journal of Pediatrics , **118** (4) Part. 2, pag. S72, 1991.
- 32 ) Malabis , W.et.al ., "Rice- based oral rehydration therapy, obtened thermophilic amylasa " , PEDIATRICS , **95** (2) , pag. 45, 1995.
- 33 ) Greenough , W . et. al ., " Cereal - based oral rehydration therapy, II. Strategic issues for its implementation in diarrheal disease control programs " , The Journal of Pediatrics , **118** (4) Part. 2, pag. . S72, 1991.
- 34 ) Lebenthal , E. et. al., " Glucose Polymers as an alternative to glucose in oral rehydration solutions " , The Journal of Pediatrics, **118** ( 4 ) Part. 2 , pag, S64 , 1991.
- 35 ) Lebenthal , E. et. al., " Glucose Polymers as an alternative to glucose in oral rehydration solutions " , The Journal of Pediatrics, **118** ( 4 ) Part. 2 , pag. S40 , 1991.
- ( 36 ) Malabis , W . et. al ., " Rice - based oral rehydration therapy, obtened thermophilic amylasa " , PEDIATRICS , **95** (2) , pag. 45, 1995.
- 37 ) ***Report of the International Symposium on Cereal Based Oral Rehydration Therapy*** . Aga Khan Foundation . International Child Health Foundation . 1990. pag.38.
- ( 38 ) Roman , F . et. al ., "Inovación y Desarrollo Farmacéutico", Asociación Farmacéutica Mexicana , México, pag.241-245. 1990.
- ( 39 ) Cartensen , J.T., " Preformulation in Modern Pharmaceutics" , Marcel Dekker, New York U.S.A . pag.450-456, 1995.
- ( 40 ) Roman , F .et. al., "Inovación y Desarrollo Farmacéutico" , Asociación Farmacéutica Mexicana , México pag.241-245. 1990
- ( 41 ) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª ed. 1994.
-

- 42 ) Lieberman., H , A .et.al ., " Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems", Marcel Dekker Inc, New York U.S.A ,Vol.2 , 1989.
- 43 ) Lieberman., H, A.et.al., "Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems" ,Mar cel Dekker Inc, New York U.S.A ,Vol.2 , 1989.
- 44 ) Información Técnica Proveniente de FMC Corporation Food and Pharmaceutical Products, 2000 Market Street, Philadelphia P.A. 19103.1996.