

DOI: <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.05>

Cómo citar:

Guerra Cleger, Y., Cantillo Lores, A.R., Vistel, M., Bosch Escobar, J., & Chil Núñez, I. (2022). Nueva presentación de Sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida del Laboratorio farmacéutico Oriente. *Orange Journal*, 4(7), 56-69. <https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2022.7.05>

## Nueva presentación de Sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida del Laboratorio farmacéutico Oriente

### New presentation of reduced osmolarity oral rehydration salts from the Oriente Pharmaceutical Laboratory

Recibido: 11 de marzo de 2022      Aceptado: 19 de junio de 2022

Escrito por:

**Yadira Guerra Cleger<sup>18</sup>**<https://orcid.org/0000-0001-9671-6684>**Ana Rosa Cantillo Lores<sup>19</sup>**<https://orcid.org/0000-0003-2143-1363>**Marlen Vistel<sup>20</sup>**<https://orcid.org/0000-0002-0467-354X>**Jorge Bosch Escobar<sup>21</sup>**<https://orcid.org/0000-0002-5686-9958>**Idelsy Chil Núñez<sup>22</sup>**<https://orcid.org/0000-0003-4661-0472>

#### Resumen

La enfermedad diarreica aguda es muy común en países tropicales. Se ha demostrado que la combinación de suministro de líquidos y el uso de las sales de rehidratación oral (SRO) ha contribuido a la disminución de muertes en paciente con esa afección. Una nueva fórmula para las sales de rehidratación oral a base de sodio y glucosa fue presentada por la Organización Mundial de la Salud mostrando resultados que han superando a la fórmula anterior. La Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente elabora hace algunos años las SRO. En este trabajo se propone introducir la nueva formulación aprobada, para ello se realizó un estudio de innovación tecnológica con el objetivo de desarrollar una nueva presentación de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida siguiendo lo establecido por las farmacopeas vigentes; se determinó la calidad de las materias primas utilizadas según lo establecido para polvos orales y se desarrollaron métodos de análisis para la liberación del producto. Como resultado se obtuvieron 3 lotes piloto con la nueva presentación resultante, se realizó la evaluación del desempeño de las técnicas de análisis propuestas, obteniéndose una formulación que muestra conformidad con los parámetros establecidos, lo que garantiza la aptitud del producto elaborado, permitiendo contar con un medicamento que cumple con lo propuesto por la OMS, que generará un gran impacto económico y social esencial para el país.

**Palabras claves:** dextrosa, deshidratación, diarrea, sodio, polvo oral.

<sup>18</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Optando por el título de Master en Servicios Farmacéuticos. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo A de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>19</sup> Ingeniera Química. Master en Ingeniería Química. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo A de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>20</sup> Licenciada en Química. Máster en Medicina Natural Tradicional. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo A de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>21</sup> Técnico en Química Industrial. Empresa Laboratorio Farmacéutico Oriente. Tecnólogo de Procesos Industriales, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>22</sup> Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora Titular. Departamento de Farmacia. Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.





### Abstract

Acute diarrheal disease is very common in tropical countries. It has been shown that the combination of fluid supply and the use of oral rehydration salts (ORS) has contributed to the reduction of deaths in patients with this condition. A new formula for oral rehydration salts based on sodium and glucose was presented by the World Health Organization showing results that have surpassed the previous formula. The Oriente Pharmaceutical Laboratory Company has been producing SRO for a few years. In this work, it is proposed to introduce the new approved formulation, for which a technological innovation study was carried out with the aim of developing a new presentation of reduced osmolarity oral rehydration salts following the provisions of current pharmacopoeias; the quality of the raw materials used was determined as established for oral powders and analysis methods for product release were developed. As a result, 3 pilot batches were obtained with the new resulting presentation, an evaluation of the performance of the proposed analysis techniques was carried out, obtaining a formulation that shows compliance with the established parameters, which guarantees the aptitude of the elaborated product, allowing to have a medicine that complies with what is proposed by the WHO, which will generate a great essential economic and social impact for the country.

**Keywords:** dextrose, dehydration, diarrhea, sodium, oral powder.

### Introducción

Las Enfermedades Diarreicas Agudas (EDA) afectan algunos países desarrollados y a numerosos subdesarrollados, constituyendo una de las causas importantes de enfermedad y muerte en niños con edades por debajo de los 5 años representando un inconveniente fundamental para la salud humana (Galván, 2014). La diarrea está asociada a alteraciones en la frecuencia, cantidad y volumen de las deposiciones; resultado de la disfunción en el transporte de agua y electrolito (sodio) a nivel del intestino. Se produce cambios en su consistencia condicionando la deshidratación por pérdidas importantes de nutrientes y del equilibrio ácido-básico (Riveron, 2013).

Constituye una afección común en todo el mundo. En los países en vías de desarrollo, la diarrea se considera la primera causa de mortalidad, sobre todo al establecer el binomio infección-malnutrición, aparte el riesgo inmediato de la deshidratación. Se ha estimado que el número total de episodios diarreicos entre los niños en Asia y África, a lo largo de un año se aproximó a los 500 millones (González, 2016).

En Cuba las cifras de morbilidad por esta causa se asemejan a los reportados por los países del primer mundo, debido al trabajo realizado por su personal multidisciplinario de salud en el control de los factores de riesgo (Blanco y Reyes, 2015), (Povea y Hevia, 2019).

En 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició el Programa Mundial de Control de las EDA, asentándose finalmente en 1980. Cuba se incorporó a este programa en 1983, iniciando la rehidratación oral y en 1984 la extendió a la atención primaria de salud, lográndose la reducción de la mortalidad infantil en 1987 (Kosek, Bern y Guerant, 2017).

Durante más de 25 años la OMS y la UNICEF han recomendado una fórmula sencilla de sales de rehidratación oral (SRO), basadas en glucosa para prevenir y/o tratar la deshidratación por diarrea, independientemente de su causa. Este producto contribuye al descenso de la mortalidad por EDA a escala mundial (World Health Organization. UNICEF, 2005).

Una nueva formulación de SRO fue presentada por la OMS a base de sodio y glucosa que se ha usado ampliamente para tratar la diarrea aguda en todas las edades. Según datos estadísticos, la disminución en la concentración de sodio y glucosa en la formulación ha demostrado un decrecimiento porcentual en la necesidad de uso de sueros parenterales; garantizando menos ingresos hospitalarios, una menor necesidad de manipular productos sanguíneos, menos infecciones secundarias y una atención de salud más barata (Castellano, Giglio, Pacchiotti, Gentile, 2022).





## ORANGE JOURNAL

Con este proyecto se pretende introducir la nueva formulación de las (SRO) en el Laboratorio farmacéutico Oriente de la provincia de Santiago de Cuba, que será un producto que mostrará beneficios económicos para el país, resultando también una formulación más efectiva al contribuir a la reducción del tiempo del cuadro de diarreas y vómitos, siendo de suma importancia para el tratamiento de estas enfermedades comunes en los países tropicales.

**Objetivo general:** Desarrollar una nueva presentación de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida.

### Marco teórico

Las Sales de Rehidratación Oral de Osmolaridad reducida proporcionan los electrolitos necesarios para mantener el equilibrio ácido-base en el organismo que además de ser más estables, corrigen la acidosis metabólica y pueden reducir el número de deposiciones diarreicas especialmente en las diarreas graves; es probable que este efecto se deba a la acción directa del citrato de sodio por aumentar la absorción intestinal de sodio y agua. La glucosa facilita el transporte activo de electrolitos y su eficacia aumenta en la medida que la proporción de hidratos de carbono y sodio se aproxima a la relación 1:1 (Mejía, 2006).

La osmolaridad es una propiedad fisicoquímica presente en todas las soluciones que tienen que ver con la presión osmótica que ejercen las moléculas por litro de disolución. Tiene vital importancia en algunas soluciones como en los líquidos de perfusión y dentro de unos parámetros, en los líquidos administrados principalmente por vía oral. Actúa negativamente impidiendo la absorción de agua y electrolitos cuando es excesivamente alta, hecho que sólo se produce en bebidas claras utilizadas en ocasiones como rehidratantes y consideradas no convenientes, además, por carecer prácticamente de sodio, potasio y otros electrolitos (Blanco y Reyes, 2015).

### Metodología

#### Características generales de la investigación

El estudio realizado es de carácter tecnológico (innovación tecnológica), experimental y prospectivo con el propósito de desarrollar una nueva formulación de Sales de Rehidratación Oral. Se realizó en el Laboratorio Farmacéutico Oriente perteneciente a la provincia de Santiago de Cuba, Cuba; los ensayos se llevaron a cabo entre los meses de marzo de 2018 y diciembre de 2020.

#### Información general

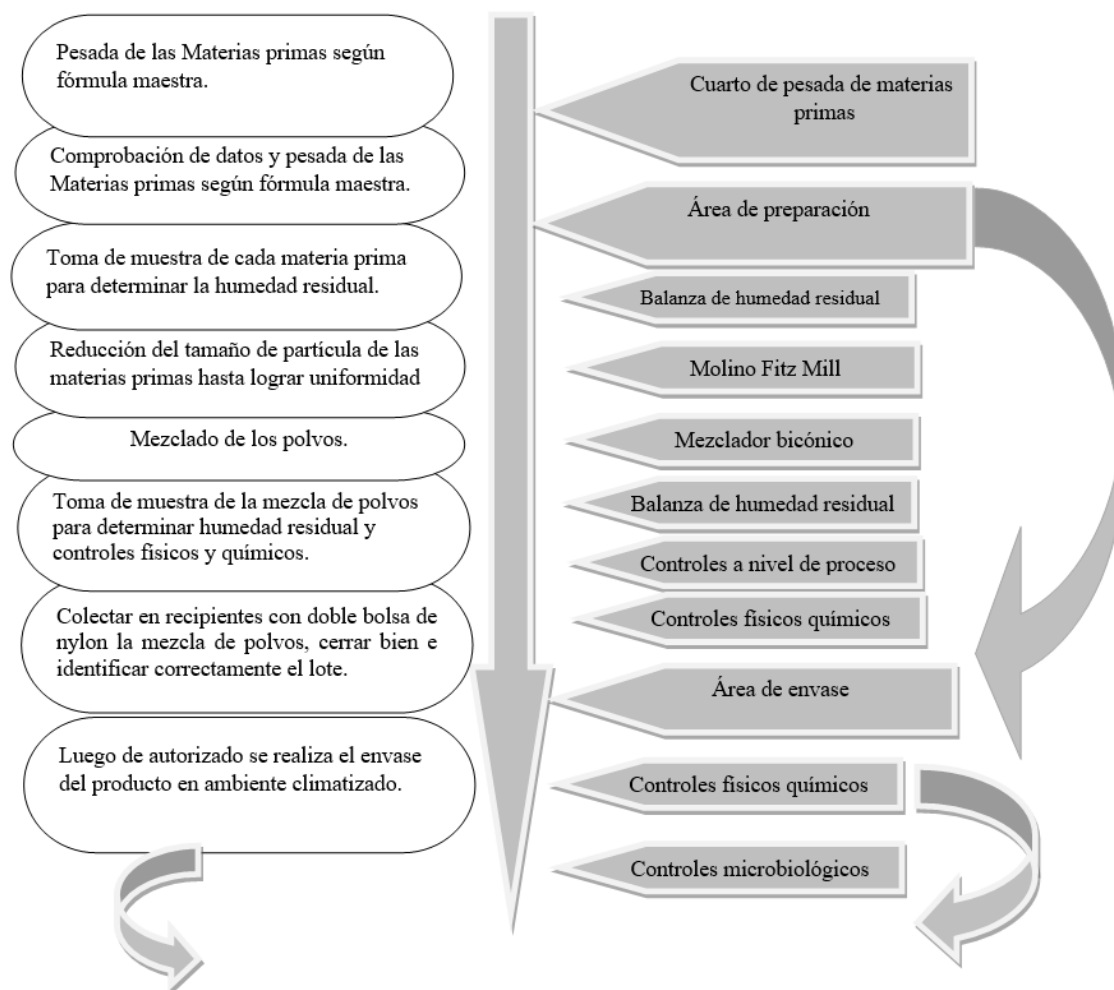
Las materias primas utilizadas fueron suministradas por la empresa FARMACUBA y su calidad fue comprobada siguiendo los ensayos establecidos en las Farmacopeas de países como Estados Unidos o Reino Unido.

#### Elaboración del producto a escala industrial (producción piloto).

Se realizó siguiendo el diagrama que se presenta a continuación:



### Etapas para la obtención del producto terminado



**Figura 1.** Descripción del proceso productivo para la elaboración de Sales de Rehidratación oral.

#### **Controles tecnológicos que se realizan a nivel de proceso:**

- Característica organoléptica de las materias primas y de la mezcla de polvos.

Criterio de aceptación: polvo cristalino, blanco, libre de impurezas mecánicas y pintas.

- Evaluación de la Humedad residual de las materias primas y mezcla de polvos.

Se tomaron 2 g de la muestra y se trituro con la ayuda de un mortero, luego se colocó en el platillo de la balanza y se procede a la determinación de la humedad residual tanto de las materias primas como de la mezcla de polvos.

Criterio de aceptación: no más de 1 %

- Densidades de vertido y asentamiento de la mezcla de polvo

Se pesaron alrededor de 50 g de la muestra con una exactitud de 0,1 % la cual se introdujo dentro de una probeta seca y graduada de 250 ml sin compactarla, luego se tapó nivelando el polvo cuidadosamente sin compactar.



## ORANGE JOURNAL

Se calculó la densidad aparente por la siguiente fórmula:

$$\delta_v = M / V_0$$

Donde: M es peso de la muestra (g)  
V<sub>0</sub> es volumen no asentado (mL)

A continuación, se colocó la probeta graduada dentro del dispositivo de fijación para ensayo y se golpeó mecánicamente el mismo elevándolo a una altura de (5-7) cm permitiéndolo caer por su propio peso 50 veces. Se observó el volumen del material compactado en la probeta y se dio 5 golpes más. Se repitió este proceso hasta obtener volumen constante el cual debe diferir en menos de 2 % del volumen inmediato anterior determinado.

Se calculó la densidad de asentamiento por la siguiente fórmula:

$$\delta_a = M / V_f$$

Donde: M es peso de la muestra (g)  
V<sub>f</sub> es volumen final o asentado (mL)

- Análisis granulométrico de la mezcla de polvos

Para ello se utilizó un juego tamices ordenados de forma decreciente y tarados.

Se pesó 50 g de la mezcla de polvos y se depositó en el tamiz superior (el de mayor abertura), se tapó y se colocó la serie de tamices en el equipo accionándolo durante 5 minutos. Concluido el tiempo de vibración se retiró el juego de tamices dándole un golpe a cada uno con una espátula antes de desmontarlo para que la partícula retenida en la parte inferior de cada uno caiga en el tamiz que queda debajo. Se pesa cada tamiz determinando el peso del material retenido.

Criterio de aceptación: el peso de cualquiera de los tamices no tiene desviaciones de más del 5 % o de 0.1 g del peso anterior conseguido en ese tamiz.

### Envase

Se determinaron los siguientes parámetros tecnológicos según lo estipulado en la literatura y se describe el proceder en la USP 40.

- Características organolépticas de la mezcla de polvos
- Contenido (peso) neto de los sobres

Se tomaron al azar 20 sobres a la salida de la maquina envasadora y se pesaron individualmente determinando el contenido de cada uno restándolo con el peso del sobre sin producto.

Criterio de aceptación: peso neto de  $20,5 \pm 3\%$  (19,885 -21.115) g

- Hermeticidad del sellaje

Seleccionaron 10 sobres sellados y sin producto e introducirlos en uno de los estantes del contenedor de depresión, cerrar la tapa y accionar el equipo. Cuando se alcanzó la depresión entre (0.6 – 0.8) bar en el interior del contenedor el cual se visualiza en el manómetro se cierran las válvulas y la depresión del contenedor hinchara los sobres.

Criterio de aceptación: sobres hinchados durante 30 segundos.

- Foleo y etiquetado adecuado

Se revisó el folio y etiquetado de cada material de envase y que este coincida con los datos establecidos para cada lote y producto a envasar y que la impresión sea legible, sin corrimientos, ni manchas. Debe



## ORANGE JOURNAL

especificar el nombre y las cantidades en gramos de cada componente de la formulación, las instrucciones para la reconstitución del producto y las recomendaciones de almacenamiento del mismo.

### **Pruebas físico-químicas que se realizan a la mezcla de polvo oral:**

- Características organolépticas
- Identificaciones

#### *Preparación de la muestra*

Se pesó 2.6 g de polvo de Sales de Rehidratación Oral Osmolaridad Reducida y se transfirió a un matraz de 25 ml, se diluyó en agua y se completó volumen; luego se mezcló.

#### Sodio

Se trasladó 1 mL del material e estudio a un tubo para ensayo en el que se humedeció el asa de platino y se calentó en la llama del mechero.

Criterio de aceptación: la muestra imparte un color amarillo intenso a una llama no luminosa.

#### Potasio y Cloruros

Se precedió según la metodología establecida por la USP 35.

#### Citratos

Se precedió según la metodología establecida por la USP 35.

#### Dextrosa

Se precedió según la metodología establecida por la USP 35 y BP 13.

- Pruebas específicas

Pérdida por secado: se precedió según la metodología detallada en la USP 37; teniendo en cuenta que según refiere la monografía oficial a 50<sup>0</sup> C y el tiempo de secado empleado para el producto terminado (Sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida) es de 2 horas.

Criterio de aceptación: la pérdida por secado no es mayor que un 1,0%

### **Ensayos químicos realizados:**

Los ensayos químicos para cuantificar la dextrosa, el sodio, potasio y cloruros se realizaron por las monografías descritas en la farmacopea de los Estados Unidos (USP 40, 2017). La cuantificación de Citrato se realizó siguiendo lo planteado en la Farmacopea Británica (BP, 2013).

### **Pruebas de desempeño**

- Llenado mínimo: Se precedió según la metodología establecida por la USP 40.

### **Prueba microbiológica por el método de vertido en placas de Petri:**

Se ejecutó por el método de placa vertida según la Técnica del Laboratorio Farmacéutico Oriente (INS 01.148T, 2021).





## Resultados

En la tabla I se muestran los resultados alcanzados en la determinación de los parámetros de calidad de cada materia prima estudiada para comprobar su calidad.

**Tabla I.**

*Resultados de los parámetros de calidad evaluados a las materias primas a incluir en la formulación de las sales de rehidratación Oral Osmolaridad Reducida.*

Parámetros evaluados	Materias primas	Límite	Resultado	Responde según
<b>Descripción</b>	Dextrosa Anhidra	Cristales incoloros o polvos cristalino o granular blanco, inodoro y con sabor dulce.	Cumple	USP 37
	Cloruro de sodio	Cristales cúbicos o polvo blanco cristalino, inodoro y sabor salino	Cumple	USP 35
	Citrato de Sodio Dihidratado	Cristales incoloros o blancos, polvo cristalino.	Cumple	USP 38
	Cloruro de potasio	Cristales incoloros, alongados, prismáticos o cúbicos o polvo granulado blanco, inodoro y con sabor salado además de estable en el aire.	Cumple	USP 35
<b>Solubilidad</b>	Dextrosa Anhidra	Soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol en ebullición y poco soluble en alcohol.	Cumple	USP 35
	Cloruro de sodio	Fácilmente soluble en agua, soluble en glicerina y poco soluble en alcohol.	Cumple	USP 35
	Citrato de Sodio Dihidratado	Muy soluble en agua hirviendo, fácilmente soluble en agua e insoluble en alcohol.	Cumple	USP 38
	Cloruro de potasio	Fácilmente soluble en agua e insoluble en alcohol.	Cumple	USP 35
<b>Identificación</b>	Dextrosa Anhidra	Se forma un copioso precipitado rojo de óxido cuproso.	Cumple	USP 37
	Cloruro de sodio	<u>A. Sodio:</u> precipitado denso. Los compuestos de sodio confieren un intenso color amarillo a una llama no luminosa. <u>B. Cloruro:</u> el precipitado se disuelve fácilmente, salvo algunas partículas grandes que se disolvieron más lentamente.	Cumple	USP 35 USP 40
	Citrato de Sodio Dihidratado	<u>A. Sodio:</u> se forma un precipitado denso. Los compuestos de sodio confieren un intenso color amarillo a una llama no luminosa. <u>B. Citrato:</u> se produce un color rojo claro. <u>C:</u> se obtiene un residuo alcalino que presentó efervescencia al tratarlo con ácido clorhídrico 3N.	Cumple	USP 38 USP 40
	Cloruro de potasio	<u>A. Potasio:</u> se forma un precipitado blanco cristalino soluble en hidróxido de amonio <u>B. Cloruro:</u> se forma un precipitado blanco insoluble en ácido nítrico.	Cumple	USP 35 USP 40
<b>Pruebas específicas</b>	Dextrosa Anhidra	<u>Color de la solución:</u> al comparar ambos tubos la solución muestra no tiene más color que la muestra control. <u>Almidón soluble y Sulfito:</u> al añadir 1 gota de yodo SR en la muestra se obtiene una coloración amarilla.	Cumple	USP 37 USP 35





		<u>Dextrina</u> : se disuelve por completo.			
		Determinación de agua: No más de 0,5% de su peso.	0,06 %	USP 35 USP 37	
		Rotación óptica y específica: +52,6 a +53,2	52,6 <sup>0</sup>	USP 37, 40	
		Acidez: no más de 0,30 mL de la solución volumétrica de hidróxido de sodio es requerida para la neutralización.	0,27 ml	USP 37	
	Cloruro de sodio	Apariencia de la solución: solución transparente e incolora.	Cumple	USP 35	
		Acidez o alcalinidad: el consumo de Hidróxido de sodio 0.01 N no debe ser mayor de 0.5 mL en ambas soluciones.	0,2 ml	USP 35	
		Pérdida por secado: la muestra pierde no más de 0.5 % de su peso.	0,08%	USP 35 USP 40	
	Citrato de Sodio Dihidratado	Alcalinidad: la solución muestra es alcalina al papel tornasol, pero una gota de fenolftaleína SR no produce un color rosado después de la adición de 0,20 mL de ácido sulfúrico 0,10 N.	Cumple	USP 38	
		Determinación de agua: la forma hidratada pierde 10,0%–13,0% de su peso.	10 %	USP 38 USP 40	
	Cloruro de potasio	<u>Acidez o Alcalinidad</u> : se produce un color rosado.	Cumple	USP 35	
		Pérdida por secado: la muestra pierde no más de 1,0% de su peso.	0,1 %	USP 35 USP 40	
<b>Impurezas</b>	Dextrosa Anhidra	<u>Residuo de ignición o incineración</u> : Si la cantidad del residuo obtenido excede de 0.1%, humedecer nuevamente con ácido sulfúrico, calentar e incinerar como se indicó anteriormente, usando un período de incineración de 30 minutos, hasta que dos pesadas consecutivas del residuo no difieran en más de 0,5 mg o hasta que el porcentaje del residuo cumpla con el límite establecido en la monografía individual.	0,05 %	USP 37 USP 40	
		<u>Cloruros y Sulfatos (Cloruros)</u> : por comparación, en la muestra no aparece turbidez. La muestra no presentó más cloruro que el Control. <u>Cloruros y Sulfatos (Sulfatos)</u> : la turbidez de la solución muestra resulta ser menor que la del patrón. La muestra no presenta más sulfato que el Control. <u>Determinación de Arsénico</u> : la coloración roja producida por la preparación de la muestra no excede la producida por la preparación estándar. (No más de 1 µg/g) <u>Determinación de metales pesados</u> : el color de la solución de la preparación de la prueba no es más oscuro que el de la solución de la preparación estándar. No más de 5 ppm.	Cumple	USP 35 USP 37 USP 40	
		Cloruro de sodio	Nitritos: la lectura de absorbancia no debe ser mayor que 0.01.	0,01	USP 35
			Magnesio y metales alcalino-térreos: el volumen de edetato disódico 0.01 M consumido en la segunda valoración no excede de 2.5 mL (no más de 100 ppm, calculado como Calcio).	2,3 mL.	USP 35





		<p><u>Bario</u>: las soluciones son igual de transparentes después de permanecer en reposo durante 2 horas.</p> <p><u>Ferrocianuro</u>: no se desarrolla color azul en 10 minutos.</p> <p><u>Yoduro</u>: no se observa color azul.</p> <p><u>Límite de Bromuros</u>: la lectura de absorbancia de la solución muestra a 590 nm no es mayor que la de la solución estándar (No más de 100 ppm).</p> <p><u>Límite de Fosfatos</u>: la coloración de la solución muestra no es más intensa que la de la solución estándar (no más de 25 ppm).</p> <p><u>Hierro</u>: el color rosado en la solución muestra no es más intenso que el de la solución estándar (no más de 2 ppm).</p> <p><u>Sulfatos</u>: después de 5 minutos de reposo la turbidez producida en la solución muestra no es mayor que la producida en la solución estándar (200 ppm).</p> <p><u>Determinación de arsénico</u>: la coloración roja de la muestra es menor que la del patrón (no más de 1 ppm).</p> <p><u>Metales pesados</u>: el color de la solución muestra no es más oscuro que el patrón (no más de 5 ppm).</p>	Cumple	USP 35 USP 40
	Citrato de Sodio Dihidratado	Tartratos: no se forma un precipitado cristalino.	Cumple	USP 38
	Cloruro de potasio	<p><u>Sodio</u>: la solución muestra analizada en un alambre de platino no ofrece un color amarillo pronunciado a una llama no luminosa.</p> <p><u>Yoduro</u>: el color violeta de la capa clorofórmica no es más oscuro que el de la solución estándar preparada concomitantemente (no más de 0,005%).</p> <p><u>Bromuro</u>: el color marrón de la capa clorofórmica no es más oscuro que el de la solución estándar preparada concomitantemente (no más de 0.1 %).</p> <p><u>Calcio y Magnesio</u>: no se produce turbidez.</p> <p><u>Metales pesados</u>: cumplió con no más de 10 ppm.</p>	Cumple	USP 35 USP 40
<b>Valoración</b>	Cloruro de sodio	(99,0 – 100,5) %	99,8 %	USP 35
	Citrato de Sodio Dihidratado	(99,0 – 100,5) %	100,2 %	USP 38
	Cloruro de potasio	(99,0 – 100,5) %	99,2 %	USP 35
<b>Conteo microbiano</b>	Dextrosa Anhidra	<p>Bacterias: &lt; de 10<sup>3</sup> UFC/g</p> <p>Hongos: &lt; de 10<sup>2</sup> UFC/g</p>	<p>CB &lt; 10</p> <p>U.F.C x g</p> <p>CH &lt; 10</p> <p>U.F.C x g</p>	<p>USP 37</p> <p>USP 40</p>
<b>Prueba de endotoxinas bacteriana</b>	Cloruro de sodio	< 0,05 UE/mL	0,01 UE/mL	USP 40



**Resultados obtenidos en la determinación de los controles tecnológicos que se realizaron a nivel de proceso a la formulación de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida.**

**Tabla 2.**

*Resultados de humedad residual de las materias primas*

Lotes	Humedad residual ( $\leq 1,0$ %). Materias primas			
	Dextrosa anhidra	Cloruro de sodio	Citrato de sodio 2.H <sub>2</sub> O	Cloruro de potasio
8001 L	0.70	0.12	0.18	0.40
8002 L	0.79	0.10	0.16	0.47
8003 L	0.70	0.12	0.18	0.40
$\bar{x} \pm S$	0,73 $\pm$ 0,05	0,11 $\pm$ 0,012	0,14 $\pm$ 0,06	0,46 $\pm$ 0,09

*Prueba de hipótesis, p-valor 0.05*

**Tabla 3.**

*Resultados de humedad residual de la mezcla de polvos.*

Lotes	Humedad residual Mezcla de polvo ( $\leq 1,0$ %)
8001 L	0.29
8002 L	0.25
8003 L	0.30
$\bar{x} \pm S$	0,28 $\pm$ 0,03

*Prueba de hipótesis, p-valor 0.05*

### Propiedades de flujo de la formulación: Densidades e Índices de Hausner

El índice de Hausner provee información acerca de la fluidez que presenta el producto. Según los resultados los lotes presentaron valores por debajo o igual a 1.18, (ver Tabla 4) por lo que se puede decir que la mezcla de polvos expresa un comportamiento de fluidez favorable durante el proceso de envase, (Vila Jato, 2001). Cuando se trata de un proceso de mezclado de polvos, la fluidez es una de las propiedades más importantes en todo el proceso de fabricación y almacenaje del producto final.

**Tabla 4.**

*Resultados de las Densidades e Índices de Hausner de la formulación resultante.*

Densidades Lotes	( $\delta v$ ) g/mL	( $\delta a$ ) g/mL	(IH) < 1,25
8001 L	0.740	0.843	1.14
8002 L	0.835	0.969	1.16
8003 L	0.784	0.932	1.18
$\bar{x} \pm S$			1,16 $\pm$ 0,02

$\delta v$  densidad de vertido;  $\delta a$  densidad de asentamiento; IH índice de Hausner

*Prueba de hipótesis, p-valor 0.05*

### Análisis granulométrico de la mezcla de polvos



**Tabla 5.**  
*Resultados de la granulometría de los lotes.*

Tamices (µm)	Retenido (g)	% Retenido	Retenido (g)	% Retenido	Retenido (g)	% Retenido
500	5.8	11.04	4.1	7.64	4.1	7.55
355	13.6	25.89	21.1	39.31	23.6	43.44
250	12.6	23.99	13.8	25.71	12.6	23.19
180	14.3	27.23	11.6	21.61	11.4	20.98
125	4.32	8.22	2.19	4.08	1.87	3.44
90	1.1	2.09	0.59	1.09	0.46	0.845
colector	0.8	1.54	0.3	0.56	0.3	0.55

**Tabla 6.**  
*Resultados de la determinación del tamaño medio de partícula*

8001 L <sup>a</sup>	8002 L <sup>a</sup>	8003 L <sup>a</sup>
224,62 µ	268,10 µ	278, 10 µ
$\bar{x} \pm S$	256,94 ± 23,7057	

*Prueba de hipótesis, p-valor 0.05*

#### **Evaluación del aspecto organoléptico a la mezcla de polvos**

Los tres lotes responden a un polvo blanco cristalino sin presencia de pintas e impurezas mecánicas. Cumpliendo con lo especificado en la monografía (USP 40, 2017).

#### **Evaluación del contenido de polvo en los sobres de Aluminio+Poliéster+polietileno.**

El contenido de polvo en los sobres se mantuvo dentro de lo esperado con un comportamiento en los tres lotes que oscilan entre 20,2 y 20,79 valores cercanos al nominal, los resultados se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7.**  
*Resultado del contenido (peso) neto de los sobres con la mezcla de polvos*

Lotes	Contenido (peso) neto de los sobres 20,5g ± 3% (19.475 – 21.525) g					$\bar{x} \pm S$
	20 min	40min	60 min	80 min	100 min	
<b>8001 L</b>	20,31	20,79	20,72	20,21	20,42	20,49 ± 0,25
<b>8002 L</b>	20,78	20,79	20,2	20,22	20,77	20,55 ± 0,26
<b>8003 L</b>	20,5	20,49	20,65	20,59	20,75	20,59 ± 0,08

*Prueba de hipótesis, p-valor 0.05*

#### **Resultados de los análisis físicos, químicos y microbiológicos realizados a la formulación de sales de rehidratación oral osmolaridad reducida.**

A continuación, se reportan los valores obtenidos de los análisis de laboratorio de control físico químico y microbiológico.

**Tabla 8.**  
*Resultados de los análisis físicos, químicos y microbiológico.*

INDICES CALIDAD		Resultados			Límite	$\bar{x} \pm S$
Lotes		8001 L	8002 L	8003 L		
<b>Descripción</b>		Responde	Responde	Responde	Polvo blanco cristalino, libre de pintas e impurezas mecánicas.	----
<b>Identificación</b>	Sodio	Responde	Responde	Responde	La muestra imparte un color amarillo intenso a una llama no luminosa.	----
	Potasio	Responde	Responde	Responde	Precipitado cristalino blanco	----
	Cloruro	Responde	Responde	Responde	El precipitado se disuelve fácilmente, salvo algunas partículas grandes que se disuelve más lentamente.	----
	Citratos	Responde	Responde	Responde	Se produce un color rojo claro.	----
	Dextrosa	Responde	Responde	Responde	Se forma un copioso precipitado rojo de óxido cuproso.	----
<b>Valoración de Potasio</b>		100.5 %	100.8 %	99.6 %	(90,0 – 110,0) %	100,30 ± 0,62
<b>Valoración de Sodio total</b>		102.9 %	103.9 %	102.9 %	(90,0 – 110,0) %	103,23 ± 0,58
<b>Valoración de Dextrosa</b>		98.0 %	98.9 %	100.4 %	(90,0 – 110,0) %	99,10 ± 1,21
<b>Valoración de Citratos</b>		99.7 %	98.1 %	104.3 %	(90,0 – 110,0) %	100,70 ± 3,22
<b>Valoración de Cloruros</b>		103.1 %	103.7 %	102.3 %	(90,0 – 110,0) %	103,03 ± 0,70
<b>pH</b>		8.22	7.83	8.06	7,0- 8,8	8,04 ± 0,19
<b>Pérdida por secado</b>		0.02 %	0.18 %	0.4 %	≤1,0 %	0,20 ± 0,19
<b>Llenado mínimo</b>		Responde	Responde	Responde	*	----
<b>Control microbiológico</b>		CB < 10 UFC x g CH < 10 UFC x g	CB < 10 UFC x g CH < 10 UFC x g	CB < 10 UFC x g CH < 10 UFC x g	CB: < de 10 <sup>3</sup> UFC/g CH: < de 10 <sup>2</sup> UFC/g	----

\* El contenido neto promedio de los 10 envases (sobres) no es menor que la cantidad neta declarada y el contenido neto individual de cualquier envase no es menor de 95% ni mayor de 105% de la cantidad declarada en la etiqueta.

*Prueba de hipótesis, p-valor 0.05*



### Discusión

Como se puede observar los parámetros evaluados para las materias primas responden con los requisitos establecidos por las farmacopeas correspondientes. En las Farmacopeas consultadas, los métodos de análisis establecidos son métodos por valoraciones volumétricas, no obstante en la actualidad se están realizando investigaciones para demostrar la eficacia de otros métodos de análisis que pueden ser usados en la valoración de las sales, como el estudio reportado por Pérez-López y Esquivel-Arias en 2018, (Pérez y Esquivel, 2018) donde investigaron la cuantificación de sodio y potasio en sales de rehidratación por métodos de análisis por espectroscopia de absorción atómica. Como resultado se obtuvo que los parámetros de validación evaluados, cumplieron con los criterios de aceptación brindando resultados confiables y precisos. Podemos plantear que cada materia prima cumplió con las propiedades físicas, químicas y microbiológicas atribuidas, por lo se encontraban aptas para su uso farmacéutico.

Se pudo constatar que las características organolépticas de la mezcla de polvo resultante respondieron a un polvo cristalino, blanco, sin impurezas ni pintas, con humedad residual del producto menor del 1 % cumpliendo con lo exigido por la especificación de control de proceso para el producto.

El índice de Hausner evaluado para todos los lotes presentó valores por debajo o igual a 1.18, por lo que se puede decir que la mezcla de polvos expresa un comportamiento de fluidez favorable durante el proceso de envase, (Vila Jato.2001). Según los resultados se puede apreciar que la distribución del tamaño de partícula para los lotes se encuentra mayoritariamente concentrado en los tamices de (500 – 355)  $\mu\text{m}$  y (250-180)  $\mu\text{m}$  que se corresponden al corte de tamaño grueso y medio de partículas, siguiendo una distribución normal. Los ensayos reológicos que se realizaron a los lotes presentaron resultados satisfactorios, constituyendo valores claves en este estudio ya que da indicios de que el producto elaborado tendrá un buen comportamiento durante el envase, siendo esta una de las etapas más crítica del proceso.

Todos los parámetros evaluados a la formulación resultante se encuentran dentro de lo estipulado, lo que garantiza la calidad del producto elaborado. Estos resultados son muy importantes pues permiten contar con la seguridad para el uso del producto. Se han reportado numerosos casos de intoxicaciones por cantidades inadecuadas de sodio en las sales de rehidratación oral (Saunders, Balfe y Laski, 1976; Román, Azcarate, Cerero, Pocheville y Vitoria, 1987; Sánchez, González y Del Real, 1988; Pizarro, 1998; Conley, 1990; Finberg, 1993 y Prego y Forteza, 2001).

### Conclusiones

1. Los ingredientes farmacéuticos activos de la formulación cumplen con los parámetros de calidad evaluados.
2. Se elaboró la formulación farmacéutica de las Sales de Rehidratación Oral de Osmolaridad reducida a escala industrial, obteniéndose esta con la calidad farmacéutica establecida en las monografías oficiales.

### Referencias Bibliográficas

- Blanco, M.A., & Reyes, D.E. (2015). Análisis estadístico de la enfermedad diarreica aguda en pacientes atendidos en servicio de urgencias durante el 2012-2013. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 34(2), 104-111.
- BP (2013). *British pharmacopoeia 7 th edition*. BP-13. Her Majesty Stationary Office, Version electronica. Disponible desde: <https://www.pharmacopoeia.com/>
- Castellano, V.E., Giglio, N.D., Pacchiotti, A.C., & Gentile, Á. (2022). Manejo ambulatorio de la diarrea aguda infantil: encuesta a pediatras de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Peditr*, 120(1), 46-53.
- Conley, S.B. (1990). Hyponatremia. *Ped Clin North Am*, 7(2), 365-72.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2019). USP 37, NF- 32, 38(6), 2572- 2573. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>





## ORANGE JOURNAL

- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2012). Formulario Nacional USP 35, NF-30, (1) (3), 278 - 280, 370, 462, 4853, 5164-5166. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2015). Formulario Nacional USP 38, NF-33, 3, 5730. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2017). Formulario Nacional USP 40, NF-35, (1) (3), 136-140, 150 - 152, 178-183, 268, 271, 312, 318-320, 340- 341, 659, 695-696, 6478 - 6481. Disponible desde: <https://www.uspnf.com>
- Finberg, L. (1993). Therapeutic management of Hypernatremic dehydration. In: Finberg L, Kravath RE, Hellerstein S. Water and electrolytes in pediatrics. Physiology, pathology, and treatment (2° ed). Philadelphia: WB Saunders, Chap 18:148-53.
- Galván García, E. (2014). Epidemiología de las enfermedades diarreicas agudas. *Cubana Med Gen Integr.*, 5(1), 48-68.
- González Corona, E.A. (2017). Diarrea aguda, prolongada y persistente en niños y su diferencia de la diarrea crónica. *MEDISAN*, 21(9). <http://medisan.sld.cu/index.php/san/rt/printerFriendly/1681/htm>
- Kosek, M., Bern, C., & Guerant, R.L. (2017). The magnitude of the global problem of Diarrhoeal Disease from student published. 1992-2000. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 5(1), 204993611774442. DOI: 10.1177/2049936117744429
- Laboratorio Farmacéutico Oriente. (2021). INS 01.148T. Técnica de fabricante. Análisis microbiológico de materia prima y producto terminado no estéril por el método de placa vertida. Revisión 06, 1-14.
- Macaulay, D., & Watson, M. (1967). Hypernatremia in infants as a cause of brain damage. *Arch Dis Child*, 42, 485-91.
- Mejía, H. (2006). Sales de Rehidratación oral: de Osmolaridad reducida y otras Sales de Rehidratación. *Rev Bol Ped*, 45(3), 201-5.
- Pérez López, E., & Esquivel Aria, R. (2018). Adecuación de metodologías para análisis de sodio y potasio por espectroscopia de absorción atómica, en sales de rehidratación oral. *Tecnología en Marcha*. Apr/Jun, 31(2). Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.18845/tm.v31i2.3623>
- Pizarro Torres, D. (1998). Hipernatremia. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 56(5), 282-96.
- Povea Alfonso, E, & Hevia Bernal, D. (2019). La enfermedad diarreica aguda. *Revista Cubana Pediátrica*, 91(4).
- Prego, J., & Forteza, C. (2001). Intoxicación salina por sales de rehidratación de preparación casera. *Arch Pediatr Urug*, 72(1), 29-33.
- Riveron Corteguera, R.L. (2013). Diarrea aguda y persistente. En Valdés Martín S, Gómez Vasallo. *Temas de Pediatría*. La Habana. Cuba: Editorial Ciencias Médicas.
- Rodríguez Fonseca, R., Garcés Castillo, W., Vargas Batis, B., & González Amita, R. (2021). Aporte de la vegetación existente en agroecosistemas suburbanos de Santiago de Cuba a la alimentación. *Revista Científica Del Amazonas*, 4(7), 13-28. <https://doi.org/10.34069/RA/2021.7.02>
- Román, L., Azcarate, M.J., Cerero, J., Pocheville, I., & Vitoria, J.C. (1987). Intoxicación salina por mala utilización de la solución rehidratante oral (SRO). *An Esp Pediatr*, 26, 223-4.
- Sánchez Valverde Visus, F, González Echeverría, C, & Del Real Sánchez Puerta, C. (1988). Intoxicación salina por mala utilización de solución rehidratante oral. *An Esp Pediatr*, 28, 170-1.
- Saunders, N., Balfé, J.W., & Laski, B. (1976). Severe salt poisoning in an infant. *J Pediatr*, 88(2), 258-61.
- World Health Organization. UNICEF. (2005). Lineamientos para el Tratamiento de la Diarrea incluyendo las nuevas recomendaciones para el uso de Sales de Rehidratación Oral (SRO) y La Suplementación con zinc, para trabajadores de salud en postas médicas. Arlington USA. <https://iris.paho.org>
- Vila Jato, J.L. (2001). Tecnología farmacéutica. Volumen 1: Solidos pulverulentos. Editorial 1 síntesis, proyecto editorial síntesis farmacia, p 76-142.

