

# Preparación de medicamentos por vía oral

## Importancia del agua utilizada

PROF. DRA. VIVIANA GRACIELA BOLOGNA<sup>a</sup>, FARM. MARÍA BEATRIZ CARDOSO<sup>a,b</sup>

Colaboradores: MATÍAS CATRIEL FURQUET<sup>c</sup>, PAMELA BISET<sup>c</sup> y ANA CANULLAN<sup>c</sup>

### RESUMEN

Los jarabes son la forma farmacéutica más utilizada en pediatría por su facilidad de dosificación y administración. Sus principios activos son en general poco estables en solución acuosa, por ello se los comercializa en polvo, por lo tanto necesitan ser administrados por vía oral. El tipo de agua a ser utilizada en la reconstitución de los jarabes no siempre está especificada en el prospecto y no todas las aguas disponibles en el mercado son aptas para este fin, tampoco todas las aguas de pozo. Por lo tanto, es necesario hacer un estudio de las posibilidades del solvente de que se dispone en la Argentina y elegir el más adecuado para la preparación del medicamento. La preparación de las suspensiones es un tema importante a considerar ya que la incorporación de cualquier tipo de agua puede malograr la efectividad del tratamiento lo que podría resultar en una falla terapéutica.

**Palabras claves:** estabilidad, jarabe, pediatría, antibióticos, reconstitución.

### ABSTRACT

Syrups are the pharmaceutical form most used in Pediatrics by its ease of dosing and administration. The active principles that constitute these syrups are generally little stable in aqueous solution which

need to be reconstituted with water to be managed. The kind of water to be used in reconstitution of the syrups do not always is specified in the package insert and not all commercially available water are suitable for this purpose, as not all waters well. It is therefore necessary to make a study of the possibilities of the solvent that is available in the Argentina and choose the most suitable for the preparation of the medication. The preparation of oral suspensions of drugs is an important issue to be considered since the incorporation of any type of water can impair the effectiveness of the treatment which will lead to therapeutic failure and prolong or aggravate the disease.

**Key words:** stability, syrup, pediatrics, antibiotics and reconstitution.

### PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL

Existen en el mercado farmacéutico principios activos que presentan inestabilidad fisicoquímica en formulaciones acuosas, por lo que es necesario desarrollarlos en polvos o granulados, los que luego del agregado del agua se convierten en suspensiones o soluciones extemporáneas. Se trata de diversos fármacos entre los que se encuentran principalmente antibióticos como la cefalexina,<sup>1</sup> la amoxicilina, la penicilina, la amoxicilina-clavulánico<sup>2-6</sup> y la claritromicina entre otros. Se denomina suspensiones extemporáneas a aquellas que se presentan como mezcla de polvos para reconstituirse antes de su uso con el vehículo que corresponde.<sup>7-9</sup> Este tipo de medicamentos requiere la incorporación de agua según consta en los prospectos conforme a lo aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).<sup>10</sup> Sin embargo, no siempre se aclara cuál es el tipo a utilizar. En pediatría es habitual prescribir esta

- 
- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, División Farmacia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
  - Especialista en Industrias Bioquímicas y Farmacéuticas orientación Desarrollo Galénico y Producción Farmacéutica (UBA).
  - Alumnos de la Práctica Profesional Obligatoria de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

vbk30@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

forma farmacéutica por el modo de dosificación (mg/kg/dosis) y por la facilidad de su administración.<sup>11</sup>

Se relevó la información de los prospectos de los antibióticos más empleados en pediatría observándose en el ítem de *preparación* las indicaciones del laboratorio productor para reconstituir los mismos. Se estudiaron cinco principios activos de 114 productos de 84 marcas comerciales<sup>10,12</sup> (*Tabla 1*); de éstas en solo siete casos se menciona específicamente el tipo de agua: en uno dice agua desmineralizada (azitromicina) y lo incluye en un envase adicional (ampolla); en otro caso agua purificada (azitromicina) y también lo presenta en ampolla; mientras que en dos de los casos sólo aclara que sea agua potable (claritromicina y la fenoximetilpenicilina) y en uno de ellos que sea hervida y enfriada (azitromicina).<sup>13</sup>

Por ende es necesario preguntarse: *¿Con qué agua se debe preparar el medicamento?*

Aunque parece una pregunta simple de responder, no lo es, porque puede referirse al agua corriente/potable o a cualquiera de las posibilidades que existen en el mercado: aguas minerales, aguas mineralizadas, aguas de mesa, etc.

### Agua potable

En un país extenso como la Argentina el agua tiene diferencias en los contenidos de electrolitos por las distintas características geológicas de los suelos. Por ejemplo, las provenientes de suelos calcáreos tendrán un pH básico, mientras que las que provienen de suelos graníticos tendrán un pH ácido.<sup>14,15</sup>

En ciertas zonas del Chaco, Santiago del Estero y Formosa la escasez del líquido obliga el uso de aguas embotelladas. Además, en regiones donde el agua es dura –se define más adelante–, su contenido de electrolitos –iones sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.– es muy elevado y presentan también una gran variedad en su composición de minerales.

La presencia de nitratos y nitritos en los suelos que están cercanos a pozos sépticos y napas contaminadas puede llegar a las aguas de consumo humano que se extraen con bombas que no reúnen los requerimientos de profundidad y distancia recomendadas.<sup>15</sup>

Una de las fuentes de contaminación es la *nitrificación* proveniente del proceso de oxidación del amoníaco del suelo, producto de la descomposición de los restos orgánicos de animales y/o vegetales en estado de nitratos; los que pueden afectar a la provisión de agua potable y por lo tanto a la preparación de medicamentos, leches y alimentos. Si bien, el cuerpo humano requiere nitratos, sólo es en cantidades mínimas. Se ha comprobado que altas concentraciones de nitratos en el agua produce cianosis o metahemoglobinemia, que afecta especialmente a los niños menores de 6 años. Las concentraciones altas de nitratos generalmente se encuentran en el agua de zonas rurales, debido a la descomposición de la materia orgánica y los fertilizantes utilizados. En cuanto al nitrito su ausencia en el agua es un parámetro de buena calidad.<sup>15</sup> El Código Alimentario Argentino (CAA)<sup>16</sup> establece como máximo para el agua de consumo o

**Tabla 1. Contenido de la información del tipo de agua para reconstituir los antibióticos en los prospectos de los medicamentos comercializados en la Argentina**

Principio activo	Cantidad de marcas relevadas	Cantidad de prospectos con tipo de agua
Amoxicilina monodrogas y asociada	36	ninguno
Eritromicina	2	ninguno
Azitromicina	15	5
Claritromicina	15	1
Cefalexina	12	ninguno
Fenoximetilpenicilina	4	1

Fuente: elaboración propia a partir de datos de la página de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT/ LOMAC.<sup>10</sup>

potable una concentración de Nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ) de 45 mg/l y Nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) de 0,10 mg/l. En el caso de utilizar agua de pozo se aconseja previamente realizar los controles pertinentes. Según las localidades se pueden efectuar en agencias del SENASA (Servicio Nacional de Sanidad Animal), Bromatología, laboratorios privados, etc.

Por otra parte, es necesario determinar cuál de la amplia gama de aguas embotelladas existentes puede ser utilizada cuando el agua potable no es de calidad para el consumo. Entonces se debe determinar qué parámetros tener en cuenta al momento de la elección de este tipo de disolvente ya que las aguas envasadas difieren en sus características en cuanto al pH, minerales, dureza, etc., las que podrían afectar al medicamento<sup>7</sup> a reconstituir. En la *Tabla 2* se muestran algunas de las aguas minerales y en la *Tabla*

3 las aguas de mesa comercializadas en la Argentina.<sup>15</sup> Advertir que las **aguas de mesa** tienen distinto contenido de electrolitos que las **aguas minerales**.

Según el CAA, las aguas se clasifican en:

- **Agua potable de suministro público:** agua apta para la alimentación y uso doméstico, no deberá contener sustancias extrañas de origen biológico, orgánico, inorgánico o radiactivo en tenores tales que la hagan peligrosa para la salud.
- **El agua potable de uso domiciliario** es el agua proveniente de un suministro público, de un pozo o de otra fuente, ubicada en los reservorios o depósitos domiciliarios (CAA Art. n° 982).

El agua potable, a su vez puede clasificarse en aguas blandas y duras (*Tabla 4*).

- **Aguas blandas:** se definen como las aguas que contienen menos de 0,5 par-

**Tabla 2. Composición de las aguas minerales del mercado argentino, 2014**

Elemento	CAA <sup>16</sup> Agua mineral Máximos	Glaciar mg/l	Villavicencio mg/l	Eco mg/l	Villa del Sur mg/l	Nuestra Patagonia mg/l	Nestlé mg/l	San Remo mg/ml	Agua Villa Giardino	Sierra de los Padres mg/l
Ca		40	39,2	30	19	22	51,5		---	13,5
Mg	2	4	40,8	3	12	7,7	5,2		---	4,5
Cl	900	70	27,6	-		7		29,8	---	74
Na	--	10	128	10	164	31	79,6	43,5	---	219
K	--		5,2	4	10	--			---	6,2
CO <sub>3</sub> H-	600	---	384	79	450	117	225,3	110	---	
Sulfatos	400	---	148	44		23	6 mg/ml	48	---	8
F-	2	---	1,18	1,2	0,7	0,8	<0,5	0,837	---	1,1
Silice	--	---	22,3			---			---	61
pH	4-9	---	8,51		8	8,2	7,4 - 8,2		7,78	8,2
CO <sub>3</sub> Ca	400	---	31,4		106	94 (86)		90,7	---	74
Dureza total			21,2 grados Fr							
Alcalinidad	--		5,3			117		110	---	425
nitratos	45		---		2	3	2 mg/ml	8,6	---	9
nitritos	<0,01				---	< 0,025			---	
Solidos totales disueltos	1500					146		291	---	

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Centro de atención al cliente de las empresas de aguas minerales comercializadas en la Argentina.

--- No consignado por el elaborador.

CAA<sup>16</sup>: Código Alimentario Argentino, Cap. XII Artic 985, Res. MSyAS n° 209 1994.

tes por mil de sales disueltas, el contenido de sodio de este tipo de agua es bajo como así también el de iones de calcio y de magnesio.

- **Aguas duras:** se definen como las aguas que contienen altos niveles de minerales disueltos, principalmente de iones calcio y magnesio, iones que están cargados positivamente. Debido a la presencia de estos cationes pueden precipitar otros iones positivos porque su disolución es menor. Puede denominarse agua dura cuando su dureza es mayor a 120 mg de carbonato de calcio por litro.

La dureza del agua puede ser temporal o permanente. Es *temporal* cuando la misma se debe a la presencia de carbonatos y puede ser eliminados al hervir el agua, mientras que la dureza *permanente* no puede ser eliminada por este medio y se debe a la presencia de sales de calcio y de magnesio como los sulfatos o cloruros que son más solubles al aumentar la temperatura. La dureza del agua se mide en miligramos de carbonato de calcio por litro de agua.

Con el fin de poder observar estas características en las aguas potables de algunas localidades de la Argentina se confeccionó la *Tabla 5*, en donde se comparan los parámetros del agua potable del CAA y las aguas de consumo de seis lugares distintos.

**Tabla 4. Clasificación del Código Alimentario Argentino (versión 2007) del agua según su dureza**

Tipo de aguas	Dureza (mg de carbonato de calcio/litro)
Agua blanda	< 17
Agua levemente dura	< 60
Agua moderadamente dura	< 120
Agua dura	< 180
Agua muy dura	> 180

Fuente: elaboración propia con datos del Código Alimentario Argentino 2007 (vigente al 2014).<sup>16</sup>

**Tabla 3. Composición de las aguas de mesa del mercado argentino, 2014**

Elemento (mg/ml)	CAA <sup>16</sup> agua de bebida envasada Máximo mg/l	Villa del Sur mg/l	Nestle Pureza Total mg/l	Ivess* mg/l	Kim mg/l
Ca	--	16,5	48,5		4,3
Mg	0,1	11,5	2,8		0,8
Cl	350	40	85		
Na	--	1160	86	26	18
K	--	10	1		1
CO <sub>3</sub> H-	--				
Sulfatos	500	26,5	14		
F-	2	1,2	0,2		0,1
pH	6 - 9	7,8	7,6	(7- 7,8)	7,3
CO <sub>3</sub> Ca Dureza Total	--	89	135	39,7	14
Alcalinidad	--	365	190		24
nitratos	45	1.2	3		3
Solidos totales disueltos	1500	565	350	175 cond	69

Fuente: Centro de atención al cliente de las empresas de aguas minerales comercializadas en la Argentina

CAA<sup>16</sup>: Código Alimentario Argentino, Cap. XII Artic 983, Res. Conjunta SPR y RS y SAGPyA n° 68/2007 y n° 196/2007

\* La composición del agua envasadas varía según el lugar. Los datos expuestos son de Ciudad Autónoma de Buenos Aires y zona norte del Gran Buenos Aires. Información suministrada por la empresa IVESS.

### Agua hervida y enfriada

Cuando el agua proviene de acuíferos subterráneos de la capa freática de 3 a 15 m de profundidad comúnmente llamadas aguas de pozo se aconseja hervirla antes de preparar las suspensiones; ya que no se conoce la calidad microbiológica. Este procedimiento tiene pasos que deben ser respetados para asegurar la potabilidad del líquido, a saber: En un recipiente colocar el agua para hervir, aproximadamente 200 ml o dos tazas de agua.

1. Una vez que rompe el hervor calcular de 1 a 3 minutos<sup>17-20</sup> con reloj para eliminar la posible contaminación con microorganismos. Además para evitar la concentración de nitratos y nitritos, los que pueden producir metahemoglobinemia en niños, no hay que hervir más de 5 minutos.

2. Dejar enfriar el agua antes de utilizar, tapada y a temperatura ambiente 20-25°C.<sup>9</sup> **Nunca debe ser utilizarla tibia o caliente** ya que puede descomponer e inactivar el principio activo del medicamento.

### Tipos de agua codificados en la Argentina

#### 1) Farmacopea Argentina (FA)

La FA VII<sup>9</sup> especifica la calidad del agua para la preparación de productos medicinales no estériles asignando a las preparaciones orales en suspensiones o soluciones extemporáneas la calidad de *agua purificada*.

#### Agua o agua purificada

La expresión agua, empleada sin otra calificación significa *Agua purificada* y agua libre de dióxido de carbono, es agua purificada que

**Tabla 5. Composición de las aguas para consumo de distintas ciudades de la Argentina**

Elemento	CAA* Agua Potable Máximo	Subterránea de la capa freática Santa fe <sup>(1)</sup>	Semisurgente Santa Fe <sup>(2)</sup>	Pozo de molino o bomba Sierra y laguna de los padres <sup>(3)</sup>	Agua potable de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires <sup>(4)</sup>	Agua potable Ciudad de Mercedes Provincia Buenos Aires <sup>(4)</sup>	Agua potable Capital Córdoba <sup>(5)</sup>
Ca (mg/ml)	--	54,3	38,8	--	--	--	--
Mg (mg/ml)	--	42,5	20,4	--	--	--	--
Cl (mg/L)	350	727,0	309,9	--	20	30	15
Na (mg/L)	--	1709,4	496,7	--	--	--	--
K (mg/L)	--	41,7	16,9	--	--	--	--
CO <sub>3</sub> H- (mg/L)	--	787	253	--	--	--	--
Sulfatos (mg/L)	400	814,8	255,4	--	--	25	10
pH	6,5 - 8,5	7,32 - 8,92	7,36 - 8,97	6,44 - 7,48	7,6	7,5	7,6
CO <sub>3</sub> Ca							
Dureza total	400	--	--	--	--	120	20
Alcalinidad	--	--	--	--	42	450	40
Sólidos disueltos (mg/L)	1500	--	--	--	165	610	130

Parámetros fisicoquímicos e iones en el agua subterránea de la capa freática (3-15 m de profundidad) y semisurgentes (80-150 m).

Fuente: elaboración propia a partir de datos de: (1 y 2) tomado de Orellana<sup>15</sup>; Pflüger<sup>20</sup> Datos históricos de AySA (Ex - Obras Sanitarias de Nación). (3) tomado de Baccaro<sup>26</sup>. (4) Análisis fisicoquímico de agua de consorcios de propietarios. (5) Perez-Carrera.<sup>29</sup>

--- No consignado.

CAA<sup>16</sup>: Código Alimentario Argentino – Cap. XII Artic 982 – Res. Conjunta SPRyRS y SAGPyA n° 68/2007 y n° 196/2007.

ha sido calentada a ebullición durante al menos 5 minutos y enfriada en forma tal de evitar la absorción de dióxido de carbono atmosférico.<sup>9</sup> Se entiende por *agua purificada* a la obtenida por un proceso industrial, que acompaña como disolvente a algunos medicamentos; pero que no se comercializa en forma independiente para ese fin en nuestro país.

## 2) Código Alimentario Argentino (CAA)

En el CAA se describen las aguas envasadas en el ítem 2b, el que se transcribe a continuación:

Aguas envasadas:

**Aguas de mesa embotellada o envasada o agua de bebida envasada o agua potabilizada envasada:** es agua de origen subterráneo o proveniente de un abastecimiento público; agua que se comercializa en botellas, (...) y que cumpla con las exigencias del presente artículo (CAA art. n° 983).

En la *Tabla 3* se muestran las características de algunas de las aguas de mesa comercializadas en la Argentina.

### Aguas Minerales

Se entiende por agua mineral a un agua apta para la bebida, de origen subterráneo, procedente de un yacimiento o estrato acuífero no sujeto a la influencia de aguas superficiales y proveniente de una fuente explotada mediante una o varias captaciones en los puntos de surgencias naturales o producidas por perforación. (CAA art. n° 985).

En la *Tabla 2* se muestran los contenidos de iones, dureza y pH de diferentes aguas minerales comercializadas en el país. Nótese que las aguas minerales tienen una dureza levemente moderada a moderada.

### ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN AGUA DE CONSUMO

Ante esta variedad de posibilidades para reconstituir los jarabes, cabe preguntarse de qué modo las distintas aguas afectarán la preparación y la estabilidad de estos medicamentos.

Se solicitó información al Sistema Nacional de Farmacovigilancia sobre reportes relacionados con los medicamentos de vía oral que deben ser reconstituidos con agua para su administración. Según el informe se registraron entre los años 2006 y 2013 un to-

tal de 13 notificaciones provenientes de las provincias de Santa Fe (1 caso), Chaco (1 caso), Buenos Aires (5 casos), Corrientes (1 caso), Neuquén (1 caso), Córdoba (1 caso), Mendoza (2 casos) y Ciudad de Buenos Aires (1 caso) describiendo dificultad en lograr la suspensión o la formación de grumos cuando se reconstituyeron las suspensiones extemporáneas de amoxicilina, cefalexina y polvos orales como glucosamina. Estos productos fueron analizados en los laboratorios del Instituto Nacional de Medicamentos de la ANMAT obteniéndose como resultado que todos cumplían las especificaciones de cantidad de principio activo, aspecto de la suspensión/solución y tiempo de reconstitución. Una hipótesis posible para explicar los eventos observados podría ser la calidad de agua utilizada para la preparación.

Un aspecto a tener en cuenta es el contenido de electrolitos de las aguas que se usan para reconstituir, ya que estas sales pueden modificar las características de las suspensiones extemporáneas con la consecuencia de la reducción de la concentración de los principios activos y conllevar a la disminución del efecto terapéutico. En general las suspensiones extemporáneas son antibióticos,<sup>2-4</sup> y la preparación<sup>5-7</sup> de éstos con un vehículo inadecuado<sup>8,9,13</sup> puede malograr el tratamiento produciendo una falla terapéutica.

### Algunos casos en que no debe usarse el agua mineral

Existen drogas como alendronato, risedronato e ibandronato, que por sus propiedades farmacológicas *no deben* ser administradas con agua mineral, porque puede reducir la absorción de estos principios activos.<sup>10</sup>

Las sales de rehidratación oral tampoco deben ser preparadas con agua mineral. En el prospecto de las mismas se indica utilizar agua potable.<sup>10</sup>

Un problema adicional se ha observado con la disolución de comprimidos efervescentes de acetilcisteína,<sup>10</sup> los cuales no deben ser administrados con agua mineral ya que la droga desarrolla olor sulfuroso en este vehículo más rápidamente que con el agua de la canilla porque la molécula contiene átomos de azufre-SH.

En un estudio realizado entre la ANMAT/INAME (Departamento de Farmacovigilancia) y el Colegio de Farmacéuticos de la Provin-

cia de Buenos Aires<sup>21,22</sup> se analizó la droga fenoximetilpenicilina en formulaciones orales extemporáneas con y sin azúcar, utilizándose para reconstituirlas distintos tipos de agua: destilada, mineral y de la canilla. De las aguas minerales se eligió una marca que es la que presenta mayor dureza total en comparación con el resto de las que se encuentran en el mercado, intentando reproducir las condiciones más desfavorables de reconstitución del producto con respecto al tipo de agua utilizada.

Se realizó la identificación y la valoración de fenoximetilpenicilina utilizando cromatógrafo líquido de alta performance (HPLC). Las determinaciones se efectuaron sobre el producto reconstituido de acuerdo a las condiciones de conservación y almacenamiento indicadas en el rótulo y prospecto de cada especialidad medicinal.

El tiempo de vigencia del reconstituido, especificado por el elaborador, es de 10 días a partir de la preparación. Como resultado del estudio se concluyó que la marca que contenía azúcar al ser preparada con agua mineral a partir del séptimo día presentaba una caída en el título del principio activo que determinaba que la especialidad medicinal no cumpla con la especificación codificada (USP 30° Ed.),<sup>23</sup> y por lo tanto, con la efectividad del tratamiento correspondiente.

Con tanta diversidad de tipos de aguas surge nuevamente la pregunta: *¿Con qué agua se debe reconstituir un medicamento de forma segura?*

### Recomendaciones

- 1) Si el medicamento contiene su disolvente (agua purificada de uso farmacéutico)<sup>24,25</sup> en el envase de venta, este agua debe ser utilizado para la reconstitución.
- 2) En caso de que no contenga el solvente se pueden presentar varias opciones:
  - a) Cuando se tiene acceso a un agua de red o corriente (que se considera segura): usar agua a temperatura natural o fría como sale de la canilla o del grifo.
  - b) Cuando no se tiene un agua microbiológicamente segura, hervir el agua y enfriarla según lo indicado anteriormente.<sup>26,27</sup>
  - c) En el caso de no tener agua del tipo 2a o 2b usar aguas de mesa, agua en bidón, de bajo contenido electro-
- litos preferentemente bajo sodio (10-20 mg/litro), pH entre 7,3-7,8; y baja dureza (carbonatos y calcio) de modo tal que se acerque a los requerimientos de agua potable codificados en el CAA (Tabla 5).
- 3) Agua mineral<sup>28,29</sup>: preferentemente no utilizar en las preparaciones farmacéuticas por su contenido de electrolitos.<sup>7,26</sup> Considerar como *contraindicación absoluta* de uso de agua mineral con principios activos como: acetilcisteína, sales de rehidratación, fenoximetilpenicilina; y en la administración de alendronatos, risedronatos e ibendronatos.

De no tener las alternativas 2a y 2b, usar agua mineral con bajo contenido de sodio, baja dureza, pH entre 7,3-7,8 o lo más cercano posible. Las aguas minerales con alto contenido en electrolitos pueden favorecer la inestabilidad del medicamento.<sup>7,26</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bhalerao SS, Pradnya Palekar Shanbhag (2010). Development and evaluation of oral reconstitutable systems of cephalixin International Journal of PharmTech Research CODEN (USA): IJPRIF ISSN: 0974-4304 2010; 2(1):502-6.
2. Alburyhi M, Siaz A, Norman M. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic oral suspension present in Yemen markets j. Chem Pharm Res 2013;5(5):293-6.
3. Haginaka J, Nakagawa T, Uno T. Stability of clavulanic acid in aqueous solutions Chem. Pharm. Bull 1981;29(11):3334-41.
4. Jerzsele A, Nagy G. The stability of amoxicillin trihydrate and potassium clavulanate combination in aqueous solutions. Acta Vet Hung 2009;57(4):485-93 [Acceso:18 de agosto de 2014] Disponible en: <http://www.akademiai.com/content/k0017517861577r2/fulltext.pdf>.
5. Jafar M, Aejaz A. Studies readymix suspension of ampicillin trihydrate: development, characterization and in-vitro evaluation. Int J Pharm Sci 2010;2(Suppl 2):109-11.
6. Addotey J, Yoboah-Awudzi Adosraku. Stability studies on reconstituted amoxicillin-clavulanic acid oral powder by HPLC method development and quantification. Int J Sci Pract 2014;3(1):1-12.
7. Haya I. (2013) Problem associated with reconstitution, administration, and storage of antibiotic suspensions for pediatrics in Nablus city - Palestine. [Acceso: 18 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://scholar.najah.edu/sites/default/files/Haya%20Anabousi.pdf>.
8. Siham S, Shaokat\*, Hamoudi A, Hamed. [Acceso: 14 de julio de 2014] Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/237471727\\_THE\\_INFLUENCE\\_](http://www.researchgate.net/publication/237471727_THE_INFLUENCE_)

- OF\_SUSPENDING\_AGENTS\_ON\_THE\_IN\_VITRO DISSOLUTION\_RATE\_OF\_AMOXYCILLIN\_CLAVULANATE\_FROM\_SUSPENSION.
9. Farmacopea Argentina (2003) VII Edición Vol. 11050 formas farmacéuticas pag 375. [Acceso: 18 de agosto de 2014] Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/fna.asp>
  10. ANMAT/LOMAC. [Acceso: 18 de julio de 2014]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/lomac/](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/).
  11. Yin et al. (2014) Unit of measurement used and parent medication doping errors (Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/07/09/peds.2014-0395d.abstract> (Acceso: 14 de julio de 2014).
  12. Manual Farmacéutico. [Acceso: 18 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/mf/>
  13. Saba H, Jaber L, Zainab T, Salih and Hiba M. Salmo (2012) Formulation of Azithromycin Suspension as an Oral Dosage Form Iraqi. *J Pharm Sci* 2012;21(1):61.
  14. Cáseres V (2010). Regulación estatal y circuitos mercantiles de acceso al agua potable en el partido de José C. paz, en el interior del AMBA. [Acceso: 14 de julio de 2014] (Disponible en: [http://www.ina.gov.ar/pdf/ifrrhh/01\\_019\\_Caceres.pdf](http://www.ina.gov.ar/pdf/ifrrhh/01_019_Caceres.pdf)).
  15. Orellana. J (2005). Unidad temática 3 - Características del agua potable. [Acceso: 18 de agosto de 2014] Disponible en: <http://www.frro.utn.edu.ar>
  16. Código Alimentario Argentino (2007) Cap. XII Bebidas hídricas, agua y aguas gasificadas Artículo 982 al 991. [Acceso: 18 de agosto de 2014] (Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoo/CAPITULO\\_XII.pdf](http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoo/CAPITULO_XII.pdf)
  17. OMS (2006). Guías para la calidad del agua potable primer apéndice a la tercera edición Volumen 1 Recomendaciones. [Acceso: 3 de enero de 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/es/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/es/)
  18. OMS (2009). Manual para el desarrollo de planes de seguridad del agua. [Acceso: 20 de julio de 2014]. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789243562636\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789243562636_spa.pdf)
  19. Aguas y Saneamientos Argentinos SA. [Acceso: 10 de diciembre de 2014]. Disponible en: [http://www.aysa.com.ar/index.php?id\\_seccion=725](http://www.aysa.com.ar/index.php?id_seccion=725)
  20. Pflüger J. Agua potable en la República Argentina - Diagnóstico de las fuentes de agua en algunas localidades. [Acceso: 14 de julio de 2014] Disponible en: [http://www.alhsud.com/public/ebooks/aguaenargentina\\_fluger\\_240307.pdf](http://www.alhsud.com/public/ebooks/aguaenargentina_fluger_240307.pdf)
  21. Cardoso MB, Vallorani M, Quiroga E, Risculese A. [Acceso: 20 de julio de 2014] Disponible en: [http://www.aafhospitalaria.org.ar/trabajos\\_cientificos.php](http://www.aafhospitalaria.org.ar/trabajos_cientificos.php).
  22. Hempenstall J, Irwin W, Po A, Andrews A. *Inter J Pharm* 1985; 23(Issue 2):131-146.
  23. United State of Pharmacopeial - USP - 30° Ed.
  24. Therapeutic Research Centre -Dispensing Pediatrics Antibiotic Suspensions Technician Training Tutorial. [Acceso: 20 de julio de 2014]. Disponible en: <http://www.pharmacistsletter.com>.
  25. Mehta AC, Hart-Davies S, Payne J, Lacey RW. Stability of amoxycillin and potassium clavulanate in co-amoxiclav oral suspension. (Impact Factor: 2.1). [Acceso: 20 de julio de 2014] *J Clin Pharm Therap* 11/1994;19(5):313-5.
  26. Baccaro K, Degorgue M, Lucca M, Picone L, et al. Calidad del agua para consumo humano y riego en muestras del cinturón hortícola de Mar del Plata, 2006.
  27. Hesperian health guide Como purificar agua para beber. [Acceso: 27 de agosto de 2014]. Disponible en: [http://es.hesperian.org/hhg/A\\_Community\\_Guide\\_to\\_Environmental\\_Health:C%C3%B3mo\\_purificar\\_el\\_agua\\_para\\_beber](http://es.hesperian.org/hhg/A_Community_Guide_to_Environmental_Health:C%C3%B3mo_purificar_el_agua_para_beber)
  28. Miñana I. [Acceso: 20 de julio de 2014]. Disponible en: [http://www.institutoaguaysalud.es/documentos/106\\_Articulo\\_Opinion\\_Para\\_el\\_biberon\\_mejor\\_agua\\_mineral\\_natural\\_Dr\\_Victoria-IIAS.pdf](http://www.institutoaguaysalud.es/documentos/106_Articulo_Opinion_Para_el_biberon_mejor_agua_mineral_natural_Dr_Victoria-IIAS.pdf)
  29. Pérez Carrera A, Moscuza C, Grassi D, Fernandez-Cirelli A. Composición mineral del agua de bebida en sistemas de producción lechera en Córdoba, Argentina *Vet. Mex.*, 2007;38(2):153-164.