



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

Diseño de forma farmacéutica para uso en rumiantes

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE**

Nombre del autor: Andrés Alejandro San Martín Jofré
Profesor patrocinante: Q.F. Maria Nella Gai
Directores de tesis: Q.F. Jorge Chavez
Q.F. Edda Costa

Santiago, Chile
2006

ÍNDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	II
INDICE DE TABLAS.....	IV
INDICE DE FIGURAS.....	V
RESUMEN.....	VI
SUMMARY.....	VII
1. INTRODUCCION	1
1.1. Materias primas usadas frecuentemente en matrices de liberación prolongada... 4	
1.1. Gelucire.....	4
1.2 Eudragit	7
1.2. Materias primas coadyuvantes	8
1.2.1. Polietilenglicoles	8
1.2.2. Compritol® 888 ATO	8
2. HIPÓTESIS.....	9
3. OBJETIVOS.....	10
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
4.1. Materiales.....	11
4.2. Métodos.....	13
4.2.1. Elaboración de comprimidos bicapa de liberación prolongada.....	13
4.2.2. Desarrollo de formas farmacéuticas de liberación prolongada mediante fusión de las materias primas.....	17
4.2.2.1 Determinación de las materias primas más adecuadas para ser usadas en la formulación.....	17
4.2.2.2. Desarrollo de formulaciones mediante la fusión de materias primas.....	19
4.2.2.3 Controles de la densidad de la formulación final.....	21

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
5.1 Comprimido bicapa desarrollado.....	22
5.1.1. Composición de las mezclas usadas para elaborar el comprimido bicapa	22
5.1.2. Determinación de propiedades reológicas de las mezclas usadas para hacer los comprimidos bicapa	23
5.1.3. Controles de calidad de los comprimidos elaborados con la mezcla de la capa de alta densidad y la capa de baja densidad	24
5.1.4. Estudio del comportamiento del comprimido bicapa en el medio de disolución.	24
5.2. Estudio de las materias primas a ser usadas en la formulación elaborada por fusión de materias primas.....	24
5.3. Estudio de que formulación hecha mediante fusión era la mas adecuada para lograr una formulación de liberación prolongada.....	25
5.4. Propiedades físicas de la formulación final obtenida	31
6. CONCLUSIONES.....	32
7. BIBLIOGRAFÍA.....	33

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Propiedades generales de los Gelucires® en una solución gástrica a 37°C después de una hora.	6
Tabla 2: Composición del medio de disolución	16
Tabla 3: Composición de la mezcla de la capa de alta densidad.....	22
Tabla 4: Composición de la capa de baja densidad	22
Tabla 5: Nueva composición de la capa de baja densidad	23
Tabla 6: Mezcla de la capa de alta densidad.....	23
Tabla 7: Mezcla de la capa de baja densidad.....	23
Tabla 8: Controles de calidad.....	24
Tabla 9: Diferencias de peso de las matrices	25
Tabla 10: Densidades de las matrices hechas con hierro	25
Tabla 11: Formulación inicial.....	26
Tabla 12: Formulaciones de prueba.....	26
Tabla 13: Formulaciones probadas “ <i>in vivo</i> ”.....	27
Tabla 14: Formulaciones con incremento de densidad.....	28
Tabla 15: Formulaciones con modificación de su resistencia.....	28
Tabla 16. Ultimas formulaciones probadas.....	29
Tabla 17: Medición de la densidad de la formulación final.....	31

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura del estómago de una oveja.....	2
Figura 2: Corte transversal del estómago de una oveja.....	3
Figura 3: Estructura química de un glicérido	5
Figura 4: Esquema de distribución de los diferentes tipos de Gelucires®.....	5
Figura 5: Gráfico de porcentaje liberado de la formulación en días expuesto dentro del estómago de una oveja fistulada.....	30

RESUMEN

La presente investigación se hizo con el objetivo de generar una forma farmacéutica útil en rumiantes, en particular ovejas. Se consideraron las propiedades fisiológicas particulares que presentan los rumiantes, que difieren bastante del sistema digestivo humano. Anatómicamente el estómago de los rumiantes se divide en cuatro compartimentos llamados retículo, rumen, omaso y abomaso. Los rumiantes poseen una rica actividad microbiológica en su estómago que participa en la digestión de alimentos, además el pH del rumen fluctúa en general de 5 a 7 dependiendo del tipo de alimentación que reciba, a diferencia del estómago humano que posee un pH promedio de 2 y una mínima actividad microbiológica. Para crear la formulación se probaron diferentes materias primas de origen lipídico que son usadas frecuentemente en formulaciones de liberación prolongada tales como las materias primas Gelucire®, se hicieron diversas combinaciones para lograr la matriz más adecuada. Las materias primas fueron probadas en un medio de disolución basado en lipasas y ácido taurocolico. Para conferir densidad a las formulaciones se uso hierro pulverizado. En esta investigación se diseño una formulación farmacéutica de alta densidad obteniéndose una densidad promedio de 2,1 g/ml, que por lo menos resiste una semana dentro del rumen de las ovejas.

Design of pharmaceutical form for use in ruminants

SUMMARY

The purpose of this research is to produce a pharmaceutical form to be applicable to ruminants, particularly to sheep. The Principal Consideration for choosing ruminants is the great difference between their digestive system and the human.

Anatomically, the ruminant stomach is divided in four compartments called reticulum, rumen, omasum and abomasum. Ruminants stomach produces an abundant bacteriological activity that takes part in the digestion of food, besides, the pH of the rumen varies, generally between 5 and 7 relating on the type of food it receives.

This is the principal difference in comparison to human being stomach which has a pH average of 2 and minim bacteriological activity.

In order to produce the formulation, different types of raw materials of lipid origin were tried same raw materials that are frequently used in formulations of extended liberation such as Gelucire® raw materials. These materials were mixed in many different ways to produce the more adequate matrix. Raw materials were tested in an environment of dissolution composed by lipases and taurocholic acid.

Chalking iron was used in order to give density to formulations. In this research a pharmaceutical designed, getting a density average of 2,1 g/ml that resist at least a week inside the sheep's rumen.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por apoyarme durante toda mi vida y enseñarme los valores que uno debe poseer como persona.

A mi hermano por incentivarne a esforzarme al máximo para ser un mejor profesional.

A mi mejor amigo, Sebastián, por su apoyo incondicional durante todos mis años de estudio.

A todos mis amigos de Universidad, por su compañía y ayuda durante estos años de estudio.

1.- INTRODUCCION

En la actualidad la gran mayoría de las formulaciones farmacéuticas están diseñadas para su utilización en seres humanos, quedando muy descuidado el diseño de formas farmacéuticas de uso veterinario. La anatomía y fisiología de los rumiantes difiere en forma sustancial a la de los humanos, por lo cual, el desarrollo de formas farmacéuticas debe considerar estas características. La población rumiante es afectada por múltiples enfermedades, entre ellas patologías debidas a parásitos, para lo cual se necesitan formulaciones de liberación prolongada que permitan administrar antiparasitarios por un período prolongado de tiempo. Lo ideal es que estas formulaciones proporcionen una liberación durante el mayor tiempo posible, dado que la administración de medicamentos en una población numerosa de animales requiere un gasto de tiempo y trabajo que conlleva costos para el área ganadera.

Para que la formulación de liberación prolongada se mantenga en el estómago de un rumiante debe poseer una alta densidad para así evitar que la formulación avance a otras secciones del sistema digestivo.

Existe un gran número de parásitos que atacan la población ovina lo que repercute en la actividad ganadera en Chile, por lo cual se desea incorporar esporas de hongos (*arthrobotrys digosporas*), estos hongos tienen propiedades antiparasitarias, por lo cual, mediante la combinación del vehículo con las esporas, generar una formulación de liberación prolongada con propiedades antiparasitarias.

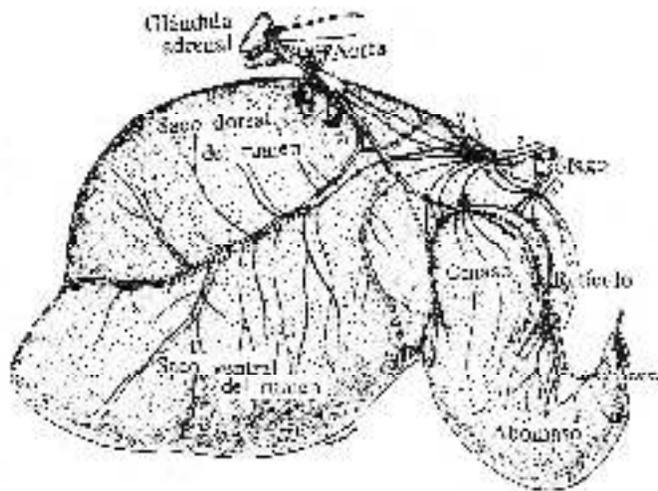
En las últimas décadas ha aumentado el interés en el diseño de formas farmacéuticas de liberación prolongada para su uso en una gran diversidad de patologías, con lo cual se han investigado nuevas matrices tales como Eudragit® y Gelucire®, las cuales presentan un conjunto de características que las hacen ideales para el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada.^(1,2)

La fisiología del sistema digestivo de los rumiantes varía considerablemente del humano, anatómicamente el estómago de los rumiantes se divide en cuatro compartimentos llamados retículo, rumen, omaso y abomaso. El retículo y el rumen se

unen por un repliegue de tejido (repliegue retículo-rumen) determinando que la ingesta pueda pasar libremente de uno a otro. La mayor parte de la actividad microbiana tiene lugar en el retículo-rumen. El estómago de los rumiantes es muy voluminoso en proporción con el tamaño corporal y ocupa casi tres cuartas partes de la cavidad abdominal⁽³⁾.

El contenido del rumen varía su pH desde 5 a 7 dependiendo del tipo de alimentación, la temperatura del contenido del rumen oscila entre 38-40°C. En el líquido ruminal se encuentra muy poco oxígeno, aunque en ocasiones puede haber algo en estado libre, quizá procedente del exterior y que haya entrado con el alimento o el agua. Por tanto, el rumen es anaerobio y mantiene una atmósfera reducida. También es sabido que en el rumen hay una importante actividad microbiana que participa en la digestión de los lípidos⁽³⁾.

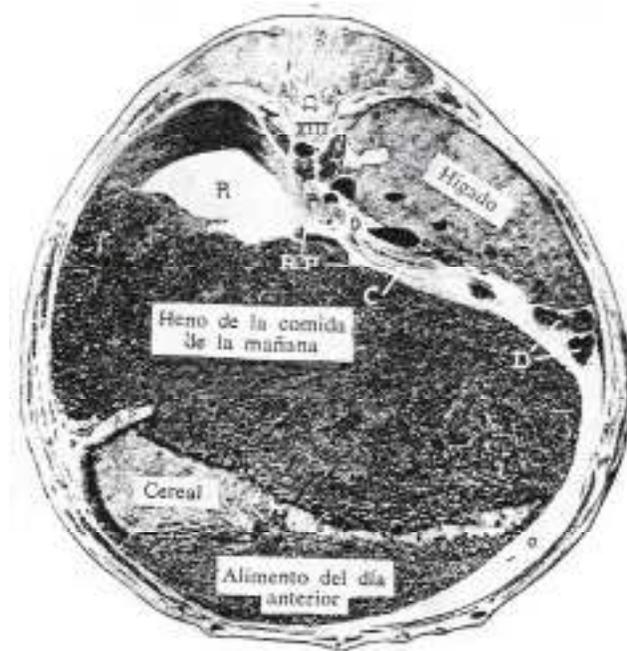
Figura 1. Estructura del estómago de una oveja* ⁽³⁾



* Imagen obtenida del texto: Church , D. C. Volumen 1. Fisiología Digestiva y Nutrición de los Rumiantes, traducido por F. Castejoin C., Zaragoza: Acribia, 1974, pagina 24.

Las formulaciones farmacéuticas de uso veterinario tienen diversa forma y tamaño, pudiendo tener dimensiones muy diferentes a una formulación de uso humano. Una formulación de administración oral para uso veterinario debe considerar características tales como el peso del animal, tipo de alimentación, fisiología de su sistema digestivo.

Figura 2. Corte transversal del estómago de una oveja* ⁽³⁾



En la actualidad existen pocas formulaciones destinadas a ser usadas en ovejas, además estas formulaciones son patentadas y de elevado costo, por lo cual, no se pueden usar masivamente a nivel ganadero en Chile, por esto surge el interés de crear una formulación farmacéutica de bajo costo para ser usada masivamente en ovejas y por ende en rumiantes en general ⁽⁴⁻¹⁰⁾.

* imagen obtenida del texto : Church , D. C. Volumen 1. Fisiología Digestiva y Nutrición de los Rumiantes, traducido por F. Castejoin C., Zaragoza: Acribia, 1974, pagina 102.

Por esto último se desea diseñar una formulación de liberación prolongada que actúe de vehículo para administrar sustancias a ovejas y rumiantes en general.

Para la elaboración de formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada han surgido materias primas que son especialmente útiles en la elaboración de matrices de liberación prolongada, tales como Gelucire® y Eudragit®.

1.1. Materias primas usadas frecuentemente en matrices de liberación prolongada

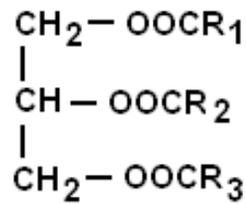
1.1.1. Gelucire®

Los Gelucires® son una familia de excipientes basados en glicéridos los cuales están compuestos de una mezcla de glicéridos y esteres de polietilenglicol, estos dos componentes confieren características hidrofóbicas y hidrofilitas respectivamente⁽²⁾.

Los Gelucires® pueden ser usados para hacer matrices semi-sólidas. Son usados principalmente para hacer cápsulas gelatinosas rígidas, para fármacos semisólidos o líquidos, pero pueden también ser usados en granulados o tabletas con el fin de producir una liberación sostenida del principio activo^(11,12).

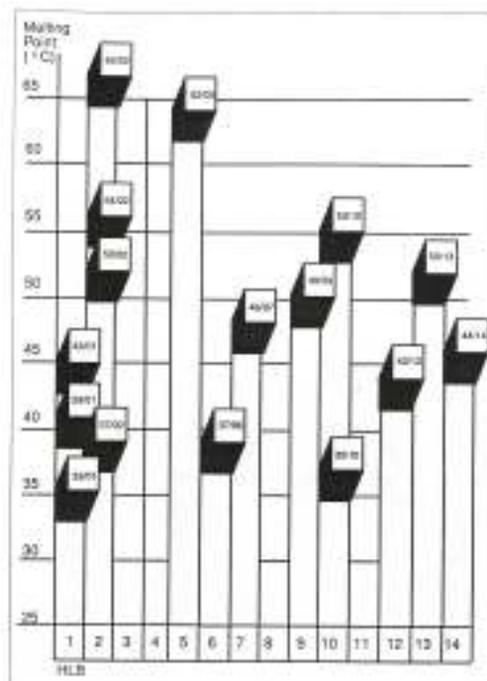
Los glicéridos son ésteres de ácidos grasos de el trihidroxi-alcohol glicerol, los grupos R_1, R_2, R_3 representan las cadenas de hidrocarbonos de los ácidos grasos, los cuales pueden ser saturados (por ejemplo láurico, palmitito, esteárico) o insaturados (por ejemplo oleico, linoleico). Una de las reacciones químicas importantes que sufren los glicéridos es la oxidación atmosférica, lo cual produce rancidez⁽²⁾.

Figura 3. Estructura química de un glicérido ⁽²⁾.



Cada Gelucire® está caracterizado por dos números, el primero corresponde al punto de fusión (aproximado) y el segundo al valor del BHL (balance hidrófilo-lipófilo), por lo tanto es posible tener una idea de cada Gelucire® tomando en cuenta estos números, siendo posible elegir el Gelucire® más adecuado para una formulación en particular^(2,13). Se han hecho estudios que muestran que la cinética de liberación es más fácilmente predecible por la variación del punto de fusión del Gelucire que por su BHL (balance hidrófilo-lipófilo)⁽¹⁴⁾.

Figura 4. Esquema de distribución de los diferentes tipos de Gelucires® ⁽¹³⁾.



Existen estudios sobre como es influenciada la cinética de liberación de una formulación de Gelucire por factores como punto de fusión, BHL, pH, la velocidad de rotación de la paleta giratoria (de un equipo de disolución) . Estos estudios indican que Gelucire con un punto de fusión cercano a 37°C y un BHL superior a 10, su cinética va a ser rápida. Por otra parte, un Gelucire con punto de fusión alrededor de 50°C y un BHL bajo tendrá cinética de liberación lenta. En lo referente al pH se obtuvo que no es significativo en la cinética de liberación y que la velocidad de rotación de la paleta tiene una modesta influencia⁽¹⁵⁾.

Se han hecho estudios de modelos y se ha descrito que un HBL < 7 los fármacos se liberan principalmente por difusión, con un HBL > 9 se muestra una liberación tanto por difusión como por erosión⁽²⁾.

Tabla 1. Propiedades generales de los Gelucires® en una solución gástrica a 37°C después de una hora ⁽¹³⁾.

Tipo de Gelucire®	Densidad	Aspecto de la masa
33/01	F	D++
37/02	F	D+++
50/02	F	D-
62/05	F	D-
46/07	F	D-
48/09	F	D-
35/10	F	D+
53/10	C	D+
42/12	C	D++
50/13	C	D-/S++
44/14	C	S++

F = Masa flotando, C= Masa que cae, D=Deformación, S= Solubilización.

1.1.2. Eudragit®

Eudragit® RS PO

Copolímero a base de etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato, en forma de polvo spray-dried. Es un polímero pH independiente. Posee una menor cantidad de grupos amonio que el Eudragit® RL PO, y puede mezclarse en cualquier proporción con éste. Forma estructuras matriciales de poros abiertos y desintegración demorada, en conjunto con el activo y excipientes específicos. El uso de excipientes hidrosolubles o hinchables en medios acuosos, promueve la desintegración de la matriz y la liberación del fármaco. También pueden obtenerse estructuras matriciales desintegrantes con baja liberación de activo, con el uso de excipientes insolubles en agua. Puede mezclarse además con Eudragit® L100-55, L100 o S100, lo que permite disminuir la liberación del fármaco en el estómago y acelerar su liberación en intestino.

Eudragit® RLPO

Copolímero a base de etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato, en forma de polvo spray-dried. Es un polímero pH independiente. Posee una mayor cantidad de grupos amonio con respecto al Eudragit® RS PO y puede mezclarse en cualquier proporción con éste. Forma estructuras matriciales de poros abiertos y desintegración demorada, en conjunto con el activo y excipientes específicos. El uso de excipientes hidrosolubles o hinchables en medios acuosos, promueve la desintegración de la matriz y la liberación del fármaco. También pueden obtenerse estructuras matriciales desintegrantes con baja liberación de activo, con el uso de excipientes insolubles en agua.

1.2. Materias primas coadyuvantes

1.2.1. Polietilenglicoles

Los polietilenglicoles (PEG) son un conjunto de polímeros sintéticos que son usados en formulaciones farmacéuticas. Su fórmula empírica es $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, donde n representa el número promedio de grupos oxietilenos. El número que sigue al nombre indica el peso molecular promedio del compuesto⁽¹⁶⁾.

Entre las aplicaciones que tienen los polietilenglicoles en las formulaciones y tecnología farmacéuticas se pueden mencionar: agente gelificante, solventes, solubilizante, lubricante entre otros⁽¹⁶⁾.

1.2.2. Compritol® 888 ATO

El Compritol® corresponde a behenato de glicerol, tiene varios usos en la industria farmacéutica entre los cuales se puede mencionar: lubricante inerte, matriz lipídica para tabletas de liberación controlada, ser de ayuda en problemas de laminación y "*capping*"^(17,18).

En algunos estudios se postula que el Compritol® genera una malla donde difunde el principio activo⁽¹⁹⁾.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

Es posible diseñar una formulación de liberación prolongada para entrega de esporas mediante la utilización de matrices tales como Gelucire®, Eudragit ® u otras materias primas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Diseñar una forma farmacéutica de liberación prolongada que permita la liberación de esporas del hongo *arthrobotrys digosporas* para uso en ovejas.

3.2. Objetivos específicos

- Determinar la matriz más adecuada para hacer la formulación.
- Lograr una liberación prolongada en las condiciones que se dan en el rumen de la oveja.
- Conferir alta densidad a la formulación.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1. Materiales

Materias primas y reactivos

Cutina HR.Pulver, Henkel.

Lipasa Tipo II, SIGMA, calidad analítica.

Ácido taurocólico, SIGMA, calidad analítica.

Hierro pulverizado, Merck.

Estearato de Magnesio, Droguería Munich.

Lactosa, Droguería Munich.

Fosfato Tricálcico, Droguería Munich.

Avicel, Droguería Munich.

Gelucire 50/02, Gattefosse.

Gelucire 64/02, Gattefosse.

Compritol 888 ATO, Gattefosse.

Precirol ATO 5, Gattefosse.

Equipos

Equipo tableteador Hanseaten Wilhelm Fette Type EII, N°:270,

Durómetro Erweka-Apparatebau Type: TBT/S N°: 21844.

Friabilómetro Erweka-Apparatebau Type: TAP N°:21405.

Equipo de disolución Pharma Test Type: PTWSIII , N°:5457.

Calefactor Stuart heat-stir LcB162.

Balanza analítica Chyo Balance Corp MJ-300,N°:102181.

4.2. Métodos

4.2.1. Elaboración de comprimidos bicapa de liberación prolongada

Dada la necesidad de crear una formulación de liberación prolongada que tenga una alta densidad se postuló un comprimido bicapa, en el cual, la capa superior sería la encargada de entregar las esporas y la capa inferior sería la encargada de otorgar densidad a la formulación.

Antes de crear el comprimido bicapa se hicieron comprimidos individuales de cada capa para apreciar su comportamiento por separado.

Capa de alta densidad:

Esta capa es la encargada de otorgar densidad a la formulación, para lo cual, se usó hierro pulverizado. Se elaboró esta capa usando las siguientes materias primas: Estearato de magnesio, Avicel, fosfato tricálcico, hierro pulverizado.

Controles hechos a la mezcla usada para hacer la capa de alta densidad del comprimido.

Densidad aparente: Se pesaron 60 g de la mezcla y se vaciaron dentro de una probeta de 100ml usando un embudo. Se midió el volumen ocupado.

Densidad de compactación: se golpeó la probeta de 100ml que contiene los 60g de la mezcla, se golpeó varias veces contra una superficie dura desde una altura de 2,5 cm, en intervalos de 2 segundos hasta que no se observara cambio de volumen. Se midió el volumen ocupado.

Fabricación del comprimido de la capa inferior

- Primero se tamizaron las materias primas por un tamiz N°40.
- Se mezclaron las materias primas.
- Se llevó la mezcla a una máquina tableteadora Hanseaten Wilhelm Fette Type EII y se ajustó el peso a 2000 mg y la dureza a 8 Kp.

Capa de baja densidad:

Esta capa es la encargada de proporcionar liberación prolongada a la formulación. Para ello se usó Eudragit® como componente principal.

Se elaboró esta capa usando las siguientes materias primas: Estearato de magnesio, Avicel, fosfato tricalcico, lactosa, Eudragit® RSPO y Eudragit® RLPO.

Controles hechos a la mezcla usada para hacer la capa de alta densidad del comprimido.

Densidad aparente: Corresponde a la masa de polvo dividida por el volumen aparente ⁽²⁰⁾. Se pesaron 30 g de la mezcla y se vaciaron dentro de una probeta de 100ml usando un embudo. Se midió el volumen ocupado.

Densidad de compactación: Corresponde a la máxima densidad aparente que puede tener el sistema particulado después de forzar la compactación del sistema de polvo ⁽²⁰⁾. Se golpeó la probeta de 100ml que contiene los 60g de la mezcla, se golpeó varias veces contra una superficie dura desde una altura de 2,5 cm. , en intervalos de 2 segundos hasta que no se observara cambio de volumen. Se midió el volumen ocupado.

Índice de compresibilidad

Corresponde a una relación adimensional que indica las propiedades de flujo de un sistema de polvos. Un índice de compresibilidad sobre 20% indica malas propiedades de flujo, al contrario, un índice de compresibilidad inferior a 20% indica buenas propiedades de flujo.⁽²⁰⁾.

El índice de compresibilidad se obtiene de la siguiente expresión:

$$IC = (Dc - Db) / Dc * 100$$

Donde IC es el índice de compresibilidad, Dc es la densidad de consolidación y Db es la densidad de compactación

Fabricación del comprimido de la capa de baja densidad.

- Primero se tamizaron las materias primas por un tamiz N°40
- Se mezclaron las materias primas
- Se llevó la mezcla a una máquina tableteadora Hanseaten Wilhelm Fette Type Ell y se ajustó el peso a 620 mg y la dureza a 5 Kp

Controles a comprimidos hechos con la mezcla de la capa de alta densidad y la capa de baja densidad

Dureza: La dureza se determinó en durómetro Erweka-Apparatebau Type: TBT/S Nr: 21844, se evaluaron 30 comprimidos.

Friabilidad: Se realizó en el friabilómetro Erweka-Appa Rateau Type: TAP Nr: 21405, se colocaron 20 comprimidos obtenidos al azar en el equipo, se sometieron a la prueba por 4 minutos a 25 rpm. Los comprimidos se pesaron en una balanza analítica Chyo Balance Corp MJ-300, los comprimidos fueron pesados antes y después de ser probados en el equipo, y por la diferencia de peso se obtuvo la friabilidad.

Espesor y diámetro: Se utilizó un pie de metro, se evaluaron 30 comprimidos obtenidos al azar.

Peso promedio: Se pesaron en forma individual 30 comprimidos en una balanza analítica Chyo Balance Corp MJ-300. El resultado final corresponde al promedio más la desviación estándar.

Fabricación del comprimido bicapa:

- Primero se tamizaron las materias primas por un tamiz N°40.
- Se hicieron las mezclas correspondientes a la capa inferior y superior por separado.
- Se agregó primero la mezcla de la capa inferior en la matriz luego se adicionó encima la mezcla de la capa superior en una máquina tableteadora Hanseaten Wilhelm Fette Type EII y se ajustó el peso a 2600 mg y la dureza a 6 Kp.

Controles de resistencia del comprimido bicapa

Los comprimidos bicapa fueron probados en el equipo de disolución Pharma Test Type PTWSIII, por un período de una semana, el medio de disolución se basó en lipasas y sales biliares ⁽²¹⁾.

Dado que el líquido ruminal contiene además de enzimas actividad microbiológica con capacidad de lipasas, se preparó el medio de disolución con mayor cantidad de lipasas y sales biliares que lo que se usa habitualmente para probar una forma farmacéutica de uso humano.

El equipo de disolución se ajustó a una temperatura de 37°C. La velocidad de rotación de las paletas fue de 45 rpm.

Tabla 2. Composición del medio de disolución

Agua destilada 1 litro
Lipasa 6 g
Ácido taucólico 3 g
pH 6

Posteriormente se crearon formulaciones modificando la composición de la capa superior del comprimido bicapa.

Se procedió a fabricar el comprimido bicapa como se expuso anteriormente en la máquina tableteadora Hanseaten Wilhelm Fette Type EII y se ajustó el peso a 2600 mg y se probó el comprimido bicapa en el equipo de disolución Pharma Test Type PTWSIII, por un período de una semana, el medio de disolución se baso en lipasas y sales biliares ⁽²¹⁾.

4.2.2. Desarrollo de formas farmacéuticas de liberación prolongada mediante fusión de las materias primas.

4.2.2.1 Determinación de las materias primas más adecuadas para ser usadas en la formulación

Dado que existen pocas referencias sobre formulaciones de liberación prolongada diseñadas para ser usadas en rumiantes, se seleccionó según literatura excipientes que se sabe son de utilidad en formulaciones de liberación prolongada, estos excipientes fueron probados por separado en un equipo de disolución para conocer su comportamiento en un medio rico en lipasas y ácido taurocólico para tener una aproximación del comportamiento de estas materias primas en el rumen de las ovejas.

Para mayor comodidad las matrices se prepararon en moldes de supositorios con estas materias primas para ser usadas en el equipo de disolución, los que fueron sometidos al medio de disolución a una temperatura de 37°C, durante dos semanas para establecer la resistencia de estas materias primas.

Fabricación de las matrices.

- 1.- Se pesaron las materias primas.
- 2.- Se colocaron en un vaso de porcelana.
- 3.- Se fundieron las materias primas, se agitó la mezcla fundida para homogeneizar.
- 4.- Luego se transfirió la mezcla a los moldes de supositorios.
- 5.- Se dejó enfriar por 2 horas a temperatura ambiente.

Elaboración de matrices de alta densidad

La formulación de liberación prolongada debe tener una alta densidad, para conferir esta densidad se eligió el hierro pulverizado, para tener una noción de la densidad que se puede alcanzar adicionando hierro a las materias primas se fabricaron supositorios.

Fabricación de los supositorios

- 1.- Se pesaron las materias primas.
- 2.- Se colocaron en un vaso de porcelana.
- 3.- Se fundieron las materias primas, se agitó la mezcla fundida para homogeneizar.
- 4.- Se adicionó hierro pulverizado, siempre manteniendo la agitación.
- 5.- Luego se transfirió la mezcla a los moldes de supositorios.
- 6.- Se dejó enfriar por 2 horas a temperatura ambiente.

Para determinar la densidad aparente de las matrices se midieron los volúmenes en una probeta de 50 ml y se pesaron las matrices en una balanza analítica.

4.2.2.2 Desarrollo de formulaciones mediante la fusión de materias primas

Elaboración consecutiva de formulaciones mediante fusión de materias primas.

Se probaron diferentes formulaciones, en las cuales se combinaba gelucire con otros excipientes que se sabe son de mayor resistencia.

Preparación de las formulaciones:

- 1.- Pesar las materias primas a fundir.
- 2.- Colocarlas en un recipiente y proceder a fundirlas.
- 3.- Cuando se encuentra la mezcla fundida agitar para homogeneizar.
- 4.- Luego esperar que se enfríe, siempre manteniendo la agitación para mantener la suspensión del hierro, cuando la temperatura es de 60 °C incorporar las esporas.
- 5.- Luego traspasar rápidamente a un molde de aluminio.
- 6.- Esperar dos horas a temperatura ambiente para que solidifique (25°C).

Calculo de cantidad de esporas a adicionar en la formulación:

El concentrado de esporas que se usó contiene $1 \cdot 10^{11}$ esporas /gramo . Se desea que la formulación entregue $6 \cdot 10^8$ esporas / día. Donde se desea que la formulación dure 30 días, se necesitan:

$$6 \cdot 10^8 \text{ esporas} \cdot 30 = 180 \cdot 10^8 \text{ esporas, entonces:}$$

$$\frac{1000 \cdot 10^8 \text{ esporas}}{180 \cdot 10^8 \text{ esporas}} = \frac{1 \text{ gramo}}{X \text{ gramos}}$$

$$\boxed{X = 0,18 \text{ gramos del concentrado de esporas}}$$

Inicialmente se elaboró una formulación basada en Gelucire 50/02, Gelucire 64/02, Compritol 888 ATO, Cutina y hierro. Esta formulación fue probada en un equipo de disolución por un período de dos semanas.

Posteriormente se hicieron formulaciones sin cutina, modificándose los porcentajes de los componentes, además se adicionó lactosa. Estas formulaciones fueron probadas en un equipo de disolución durante dos semanas.

Luego se fabricaron otras formulaciones las cuales fueron probadas en el rumen de una oveja fistulada.

4.2.2.3 Controles de la densidad de la formulación final

Densidad aparente:

En una probeta de 100 ml llena con 50 ml de agua destilada se colocaron las formulaciones para medir su volumen aproximado. Las formulaciones se pesaron en una balanza analítica. Luego la densidad aparente se obtuvo usando la siguiente expresión:

$$D_{ap} = \text{masa} / \text{volumen}$$

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Comprimido bicapa desarrollado.

5.1.1. Composición de las mezclas usadas para elaborar el comprimido bicapa

Se obtuvieron dos mezclas, una que proporcionó una capa de alta densidad y otra que corresponde a la capa de baja densidad que posee la función de liberación prolongada.

Tabla3. Composición de la mezcla de la capa de alta densidad.

Materia prima	Porcentaje
Estearato de magnesio	1
Avicel	3
Fosfato tricálcico	5
Hierro pulverizado	91

Tabla 4. Composición de la capa de baja densidad.

Materia prima	Porcentaje (%)
Estearato de magnesio	1
Avicel	5
Lactosa	3
Fosfato tricálcico	5
Eudragit® RSPO	67
Eudragit® RLPO	19

Adicionalmente se obtuvo otra capa de baja densidad en la que se adicionó un pequeño porcentaje de hierro pulverizado para probar el comportamiento del comprimido bicapa resultante.

Tabla 5. Nueva composición de la capa de baja densidad.

Materia prima	Porcentaje
Estearato de magnesio	1
Avicel	5
Lactosa	3
Fosfato tricálcico	5
Eudragit® RSPO	57
Eudragit® RLPO	19
Hierro en polvo	10

5.1.2. Determinación de propiedades reológicas de las mezclas usadas para hacer los comprimidos bicapa

Tabla 6 Mezcla de la capa de alta densidad.

Densidad aparente	2,06 g/ml
Densidad bulk o de compactación	2,3 g/ml
Índice de compresibilidad	10,8

Tabla 7 Mezcla de la capa de baja densidad.

Densidad aparente	0,57 g/ml
Densidad bulk o de compactación	0,7 g/ml
Índice de compresibilidad	18,6

Las mezclas usadas para hacer las capas de los comprimidos bicapa presentaron un buen índice de compactación, ya que en tanto para la capa inferior como para la capa superior las mezclas tuvieron un IC inferior a 20.

5.1.3. Controles de calidad de los comprimidos elaborados con la mezcla de la capa de alta densidad y capa de baja densidad.

Tabla 8. Controles de calidad.

	Capa de alta densidad	Capa de baja densidad
Dureza (Kp)	$8 \pm 0,5$	$6 \pm 0,5$
Friabilidad (%)	0,4	0.6
Peso promedio (mg)	2000 ± 30	620 ± 15
Espesor (cm)	$0,36 \pm 0,001$	$0,51 \pm 0,002$
Diámetro (cm)	1,22	1,22

5.1.4. Estudio del comportamiento del comprimido bicapa en el medio de disolución.

El comprimido bicapa se separó luego de estar en el equipo de disolución por una semana, razón por la cual el comprimido bicapa perdió utilidad practica ya que la formulación de liberación prolongada que se desea obtener debe durar por lo menos dos semanas. El comprimido bicapa fabricado con la segunda composición de la capa superior también se separó en el equipo de disolución, al cabo de una semana.

Se podría pensar que debido a la enorme diferencia de densidades de las dos capas es que no se pudo mantener el comprimido bicapa de manera íntegra por un tiempo prolongado.

5.2. Estudio de las materias primas a ser usadas en la formulación elaborada por fusión de materias primas.

Todas las materias primas mostraron una buena resistencia en un medio de disolución que contenga un alto contenido de lipasas y ácido taurocólico, la matriz hecha de la

combinación Cutina® y Gelucire® mostró mayor resistencia que las demás, quedando la superficie de la matriz prácticamente intacta respecto a las otras matrices fabricadas con las otras materias primas. Por otra parte la matriz hecha de Gelucire® mostró ser la menos resistente al medio de disolución sometido, quedando prácticamente destruída.

Tabla 9. Diferencias de peso de las matrices.

Materia prima	Peso inicial	Peso final
Precirol 5 ATO	2,063 g	2,054 g
Comprimol 888 ATO	1,920 g	1,915 g
Gelucire® 52/02	2,138 g	1 g
Cutina-Gelucire® (50/50)	2,185 g	2,18 g

Determinación de densidades de matrices hechos con hierro

Tabla 10. Densidades de las matrices hechas con hierro.

Materia prima	Densidad
Precirol 5 ATO	1,089 g/cm ³
Comprimol 888 ATO	1,66 g/cm ³
Cutina-Gelucire® 50/02 (mezcla 1/1)	1,27 g/cm ³
Gelucire® 52/02	1,6 g/cm ³

5.3. Estudio de que formulación hecha mediante fusión era la más adecuada para lograr una formulación de liberación prolongada.

Para tener una noción de cómo se comportaría una mezcla de éstas materias primas se hizo una formulación basada en Gelucire® y se puso en el equipo de disolución durante dos semanas. Se utilizó el mismo medio de disolución que se uso para probar los comprimidos bicapa.

Tabla 11. Formulación inicial.

Formulación	Gelucire® 50/02	Gelucire® 64/02	Compritol 888 ATO	Cutina	Hierro
1	58	17	15	2	8

La formulación 1 mostró tener una excesiva resistencia, prácticamente resultó impermeable. Considerando que en la prueba de materias primas la combinación cutina-Gelucire® (1/1) mostró una gran resistencia al medio de disolución, se decidió hacer otras formulaciones sin Cutina, para ver como cambiaba el comportamiento de las formulaciones. Además para ayudar a ajustar la resistencia se decidió adicionar lactosa, para conseguir una disminución de la resistencia de la formulación.

Posteriormente se elaboraron una serie de formulaciones usando la información obtenida de la formulación 1. Estas formulaciones fueron probadas por dos semanas en un equipo de disolución.

Tabla 12. Formulaciones de prueba

Formulación	Gelucire® 50/02	Gelucire® 64/02	Compritol 888 ATO	Lactosa	Hierro
2	58	17	15	-----	10
3	65	17	8	-----	10
4	68	7	15	-----	10
5	65	12,5	8	4,5	10

Las formulaciones sin Cutina mostraron una notoria disminución de la resistencia, pero igual siendo excesiva la resistencia. La formulación con lactosa mostró una menor resistencia que las demás. Con lo cual se determinó que la adición de lactosa mejoraba el ajuste de la resistencia.

Luego se elaboró otra gama de formulaciones, en las cuales se adicionaron cantidades crecientes de lactosa. Estas formulaciones se administraron en una oveja que está preparada para hacer estudios “*in vivo*”, se colocaron las formulaciones en bolsas permeables, estas bolsas fueron colocadas en el rumen de la oveja. Estas formulaciones se probaron durante una semana dentro del animal.

Tabla 13. Formulaciones probadas “*in vivo*”.

Formulación	Gelucire® 50/02	Gelucire® 64/02	Compritol 888 ATO	lactosa	Avicel	Hierro
6	63,6	12	8	4,4	-----	12
7	60	11,5	7	8,3	_____	13,2
8	60	11,5	7,4	5	_____	16,1
9	59	11,4	7,3	6,4	_____	15,9
10	53	10,2	6,5	4,5	7,4	18,4

De todas las formulaciones de la tabla 13 que fueron probadas en el rumen de una oveja, a excepción de la formulación 6, todas se destruyeron al cabo de una semana. Con esto ya se pudo apreciar el rango de lactosa que se puede usar en las formulaciones. Importante recalcar que estas formulaciones no poseen una densidad adecuada para ser usadas en las ovejas. En este punto solo se esta ajustando la matriz que se va a usar para la liberación prolongada.

Ahora teniendo una noción de que materias primas usar se procedió a ajustar la densidad de la formulación, para lo cual se incrementó drásticamente la cantidad de hierro, creándose tres formulaciones nuevas, las cuales, fueron probadas dentro del estomago de una oveja fistulada con la intención de que estas formulaciones durasen por lo menos 3 semanas dentro del estómago de la oveja, por lo cual, se adicionaron cantidades pequeñas de lactosa. Estas formulaciones se introdujeron durante 3 semanas en la oveja

Tabla 14. Formulaciones con incremento de densidad.

Formulación	Gelucire® 50/02	Gelucire® 64/02	Compritol 888 ATO	lactosa	Avicel	Hierro
11	31,7	6,1	3,9	1	—	57,3
12	31,4	6	3,9	0,97	0,97	56,8
13	36	7	4,5	1,9	—	50,6

Las formulaciones de la Tabla 14 que poseen una “alta densidad” lograda mediante un incremento considerable de la proporción de hierro , las cuales fueron colocadas en el rumen del animal por tres semanas, mostraron una elevada resistencia. Se pudo apreciar que el drástico incremento de la cantidad de hierro en las formulaciones produjo un aumento considerable de la resistencia.

Para ajustar la resistencia se crearon nuevas formulaciones con cantidades crecientes de lactosa, además se hizo una formulación con PEG 6000. Estas formulaciones se probaron durante dos semanas dentro del estómago de la oveja.

Tabla 15. Formulaciones con modificación de su resistencia.

Formulación	Gelucire® 50/02	Gelucire® 64/02	Compritol 888 ATO	lactosa	PEG 6000	hierro
14	35,8	6,9	4,5	2,2	—	50,6
15	35,7	6,9	4,4	2,7	—	50,3
16	35,6	6,8	4,4	3	—	50,2
17	35,4	6,8	4,3	3,5	—	50
18	35,8	6,9	4,4	—	2,5	50,4

A pesar del incremento de la cantidad de lactosa de las formulaciones de la tabla 15 no se pudo todavía llegar a una resistencia adecuada. La formulación 18 que contenía PEG 6000 se destruyó, con lo cual, se pudo apreciar que el PEG tiene mayor

capacidad de disminuir la resistencia de las formulaciones que la lactosa, razón por la cual, el PEG 6000 se volvió un buen candidato para reemplazar la lactosa.

Contando con los datos de resistencia de las formulaciones anteriores se hizo otro set de formulaciones, las cuales se probaron durante dos semanas dentro del estómago de la oveja fistulada.

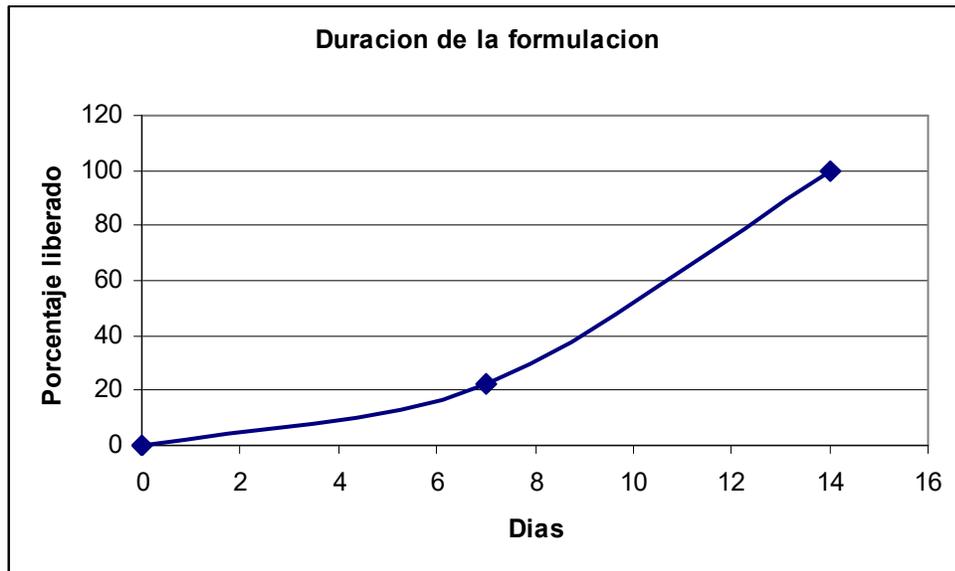
Tabla 16. Últimas formulaciones probadas.

Formulación	Gelucire® 50/02	Gelucire® 64/02	Compritol 888 ATO	Lactosa	PEG 6000	hierro
19	35,2	6,8	4,4	4	—	49,6
20	35	6,7	4,3	4,6	—	49,4
21	36,3	6,9	4,5	—	1,1	51,1
22	36	6,9	4,5	—	1,7	51
23	35,8	6,9	4,5	—	2,2	50,6

Las formulaciones de la tabla 16 que contenían lactosa no mostraron una resistencia adecuada, es importante denotar que la formulación 20 mantuvo una alta resistencia a pesar de tener un porcentaje de lactosa similar a la formulaciones de la tabla 13 (las cuales se destruyeron) , esto ratifica la suposición de que el incremento de hierro produjo el aumento drástico de la resistencia de las formulaciones.

Las formulación 23 mostró tener una adecuada resistencia, disminuyendo 4g de su peso la primera semana de exposición al medio ruminal. Con esto ya se tiene una formulación de alta densidad que resiste el medio ruminal y que entrega desde la primera semana de exposición. Y por lo menos se tiene la certeza de que dura una semana la formulación dentro del rumen de la oveja.

Figura 5. Gráfico de porcentaje liberado de la formulación en días expuesto dentro del estómago de una oveja fistulada.



5.4. Propiedades físicas de la formulación final obtenida

Densidad de la formulación

Se hicieron 6 unidades usando la composición de la formulación 23:

Tabla 17. Medición de la densidad de la formulación final.

	Peso (g)	Volumen (ml)	Densidad aparente (g/ml)
1	19,3	9	2,1
2	20	9	2,2
3	21,1	10	2,1
4	20,5	9,2	2,2
5	20,3	9,8	2,1
6	18,7	9	2
Promedio			2,1
Desviación estándar			0,07528

Como se puede apreciar todas las formulaciones, por lo menos tienen una densidad aparente de 2 g/ml, lo que es satisfactorio.

6. CONCLUSIONES

En el campo de la ganadería en Chile existe una enorme oportunidad de creación de formulaciones farmacéuticas, debido al incremento del interés de controlar las enfermedades en la población ovina y rumiantes. Esto considerando que en Chile la producción de carne esta teniendo un enorme auge, debido a que el ganado de Chile esta libre de muchas enfermedades que atacan a países desarrollados.

Un problema que se tuvo en el desarrollo de esta investigación fue que es considerablemente difícil simular el líquido ruminal, aunque el medio de disolución basado en lipasas y ácido taurocólico daba una aproximación, la prueba en animales fue mucho más veraz que el equipo de disolución.

Por lo que se pudo apreciar al incrementarse drásticamente las cantidades de hierro pulverizado en las formulaciones se observo un incremento de la resistencia. Lo que tuvo que ser compensado aumentando considerablemente la cantidad de lactosa o adicionando PEG.

Se logró una formulación que posee una alta densidad, elaborada a base de materias primas lipídicas y que tiene una liberación prolongada por lo menos de una semana dentro del rumen de una oveja.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sanna V, Gavini E., Giunchedi P, Bilayer tablets based on poly (epsilon-caprolactone) and polymethylmethacrilates as controlled-release systems for ruminants, *Pharm Dev Technol*, 2004 Aug;9(3):321-8.
2. Duncan Q.M.Craig , The use of glycerides as controlled release matrices School of Pharmacy, University of London,29-39 Brunswick Square, London WC1N 1AX,UK [s.a.]
- 3.- Church , D. C. Volumen 1 Fisiologia Digestiva y Nutricion de los Rumiantes, traducido por F. Castejoin C., Zaragoza: Acribia, 1974.
- 4.- P.J. Waller, M. Faedo, K. Ellis, The potential of nematophagous fungi to control the free-living of nematode parasites of sheep: towards the development of a fungal controlled release device, *Veterinary Parasitology* 102 (2001) 299-308.
- 5.- Allerton GR, Gogolewski RP, Rugg D, Plue RE, Barrick RA, Eagleson JS, Field trials evaluating ivermectin controlled-release capsules for weaner sheep and for breeding ewes, *Aust Vet J*, 1998 Jan;76(1):39-43.
- 6.- Rehbein S, Barth D, Visser M, Winter R, Langholff WK, Efficacy of an ivermectin controlled-release capsule against some rarer nematode parasites of sheep, *Vet Parasitol*. 2000 Mar 1;88(3-4):293-8.
- 7.- O'Brien DJ, Forbes AB, Pitt SR, Baggott DG, Treatment and prophylaxis of psoroptic mange (sheep scab) using an ivermectin intraruminal controlled-release bolus for sheep, *Vet Parasitol* 1999 Aug 16;85(1):79-85.
- 8.- Forbes AB, Pitt SR, Baggott DG, Rehbein S, Barth D, Bridi AA, Carvatho L.A, O'Brien DJ, A review of the use a controlled-release formulation of ivermectin in the treatment and prophylaxis of *Psoroptes ovis* infestations in sheep, *Vet Parasitol* 1999 Jun 30;83 (3-4):319-26.

9.- Lowe LB, Ball GJ, Carruthers VR, Dobos RC, Lymch GA, Moate PJ, Poole PR, Valentine SC, Monensin controlled-release intraruminal capsule for control of bloat in pastured dairy cows, Aust Vet J. 1991 Jan;68(1):17-20.

10.- Allen WM, Sansom BE, Mallinson, Stebbings RJ, Drake CF, Boluces of controlled release glass for supplementing ruminants with cobalt, Vet Rec. 1985 Feb 16;116(7):175-7.

11.- N. Jeanmaire-Wolf, S. Segot-Chicq, G. Cohen et D. Woussidjewe. Ecueil des excipients glyceridiques Optimisation de la liberation, Roussel-Uclaf, Romainville, Université Paris-Sud.

12.- J.L Vila Jato and B. Delgado. Influence of melting point and HLB on the release of amoxycillin from granulates containing Gelucire as excipients, Facultad de Farmacia, Santiago de Compostela.

13. V. Ratsimbazafy et C. Brossard , Les Gélucire et le ralentissement de la libération des principes actifs, Faculté de Pharmacie, Université de Limoges, S.T.P Pharma Practiques 1 (4) 335-349 1991.

14.- A.M Mouricout, D. Gerbaud, C. Brossard et D. Lefort des Ylouses. Geluces a matrice semi-solide de gélucire Lyodisponibilité et étude structurale, Faculté de Pharmacie, Université de Limoges, Laboratoires Roussel-Uclaf, Romainville [s.a.]

15.- C. Ortigosa, D. Gaudy, M. Jacob, A. Puech. The role of gelucire in the availability of theophylline in semisolid matrix capsules. A study of the factors: pH, melting point, H.L.B, and paddle rotation speed, Laboratory of galenic pharmacy, pharmaceutical technology and Bio-Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Montpellier I., Avenue Charles Flahaut, F-34060 Montpellier, PHARM. ACTA HELV.66.Nr.11(1991).

16. - Wade A.,Walker,P.J. Handbook of pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association, Washington: p209-220,1994.

- 17.- J.J. Diaz Esquivel, J. Bardom, M. Roller, P. Ozif, Influence du taux d'un lubrifiant: b  h  nate de gly  rol , Pharm acta helv 66 Nr 4 (1991).
- 18.- B.Abramovici, R.Sabatier, L.Maury, J. Joachim, Etude spectrale et gal  nique du trib  h  nate de gly  rol (compritol), Intertretation statistique par analyse de variance multidimensionnelle, PHARM, ACTA HELV.66, Nr 12 (1991).
- 19.- A. Faham, P. Prinderre, Piccerelle, N. Farah and J. Joachim, Hot melt coating technology: influence of compritol   888 Ato and granule size on chloroquine release, Pharmazie 55, 2000.
- 20.- Lieberman H., Lachman, Schwartz J., Pharmaceutical Dosage Forms : Tablet. Marcel Dekker INC: New York pp 245-338.
21. M.T Andonaegui, J. L. B Barr  a, A.M. Thielemann , C. Seitz, and M. N. Gai, In vitro conditions for the study of the in vivo performance of sustained-release theophylline matrix tablets administered in fasted conditions and with a high-fat diet, Drug Development and Industrial Pharmacy, 25(11), 1199-1203 ,1999.

Índice de Materias

1. Introducción	1
1.1. Gelucire	4
1.2. Polietilenglicoles	6
1.3. Compritol® 888 ATO	7
1.4. Eudragit ®	7
1.5. Propiedades reológicas de un sistema de polvos	8
2. Hipótesis	10
3. Objetivos	11
4. Materiales y Métodos.....	12
4.1. Materiales	12
4.2. Métodos	14
4.2.1. Elaboración de comprimidos bicapa de liberación prolongada	14
4.2.3. Elaboración de formas farmacéuticas de liberación prologada mediante fusión de las materias primas	19
4.2.2.1 Determinación de las materias primas mas adecuadas para ser usadas en la formulación	19
4.2.2.2. Creación de formulaciones mediante fusión de materias primas	21
4.2.2.3 Determinación de la densidad de la formulación final	25
5. Resultados y Discusión	26
5.1. Determinación de propiedades reológicas de las mezclas usadas para hacer los comprimidos bicapa.....	26
5.2. Estudio de el comportamiento de el comprimido bicapa en el medio de disolución	27
5.3 Determinación de densidades de supositorios hechos con hierro	28

5.4. Estudio de que formulación hecha mediante fusión era la mas adecuada para lograr una formulación de liberación prolongada.....	28
5.5. Propiedades físicas de la formulación final obtenida	31
6. Conclusiones.....	32
7. Bibliografía.....	33



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Escuela de Pregrado

MEMORIA DE PREGRADO

Diseño de forma farmacéutica para uso en rumiantes

Nombre del autor: Andrés Alejandro San Martín Jofré
Profesor patrocinante: Maria Nella Gai
Directores de tesis: Jorge Chavez
Edda Costa
Departamento de Tecnología y Ciencias Farmacéuticas

Resumen

La presente investigación se hizo con el objetivo de generar una forma farmacéutica útil en rumiantes, en particular ovejas. Se consideraron las propiedades fisiológicas particulares que presentan los rumiantes, que difieren bastante del sistema digestivo humano. Anatómicamente el estómago de los rumiantes se divide en cuatro compartimentos llamados retículo, rumen, omaso y abomaso. Los rumiantes poseen una rica actividad microbiológica en su estómago que participa en la digestión de alimentos, además el pH del rumen fluctúa en general de 5 a 7 dependiendo del tipo de alimentación que reciba, a diferencia del estómago humano que posee un pH promedio de 2 y una mínima actividad microbiológica. Para crear la formulación se probaron diferentes materias primas de origen lipídico que son usadas frecuentemente en formulaciones de liberación prolongada tales como las materias primas Gelucire[®], se hicieron diversas combinaciones para lograr la matriz más adecuada. Las materias primas fueron probadas en un medio de disolución basado en lipasas y ácido taurocolico. Para conferir densidad a las formulaciones se uso hierro pulverizado. En esta investigación se diseño una formulación farmacéutica de alta densidad obteniéndose una densidad promedio de 2,1 g/ml, que por lo menos resiste una semana dentro del rumen de las ovejas.

SUMMARY

The purpose of this research is to produce a pharmaceutical form to be applicable to ruminants, particularly to sheeps. The Principal Consideration for choosing ruminants is the great difference between their digestive system and the human.

Anatomically, the ruminant stomach is divided in four compartments called reticulum, rumen, omasum and abomasum. Ruminants stomach produces an abundant bacteriological activity that takes part in the digestion of food, besides, the pH of the rumen varies, generally between 5 and 7 relaying on the type of food it receives.

This is the principal difference in comparison to human being stomach which has a pH average of 2 and minim bacteriological activity.

In order to produce the formulation, different types of raw materials of lipid origin were tried same raw materials that are frequently used in formulations of extended liberation such as Gelucire® raw materials. These materials were mixed in many different ways to produce the more adequate matrix. Raw materials were tested in an environment of dissolution composed by lipases and taurocholic acid.

Chalking iron was used in order to give density to formulations. In this research a pharmaceutical designed, getting a density average of 2,1 g/ml that resist at least a week inside the sheep's rumen.

Agradecimientos

A mis padres, por apoyarme durante toda mi vida y enseñarme los valores que uno debe poseer como persona.

A mi hermano por incentivarne a esforzarme al máximo para ser un mejor profesional.

A mi mejor amigo, Sebastián, por su apoyo incondicional durante todos mis años de estudio.

A todos mis amigos de la Universidad, por su compañía y ayuda durante estos años de estudio.

4.2.1 Determinación de las propiedades reológicas de los sistemas de polvos usados en los comprimidos.

Ángulo de reposo (θ)

El valor del ángulo de reposo corresponde a una medida de las fuerzas de fricción entre las partículas. Es el máximo ángulo posible entre el plano horizontal y un cono de polvo formado al vaciar un sistema de polvos desde un embudo especial. A mayor fluidez del sistema, más pequeño es el ángulo. En general se considera adecuado que el valor del ángulo este entre 20° y 35° . Un valor superior a 45° se considera que el sistema es cohesivo y sobre 55° , muy cohesivo. ⁽²⁰⁾

El ángulo de reposo se calcula mediante la siguiente expresión:

$$\theta = \arctg (h / r)$$

, donde θ es el ángulo de reposo, h es la altura del cono y r es el radio de la base del cono

Densidad bulk o densidad aparente

Corresponde a la masa de polvo dividida por el volumen aparente ⁽²⁰⁾

Densidad de consolidación

Corresponde a la máxima densidad aparente que puede tener el sistema particulado después de forzar la comparación del sistema de polvo ⁽²⁰⁾

Índice de compresibilidad

Corresponde a una relación adimensional que indica las propiedades de flujo de un sistema de polvos. Un índice de compresibilidad sobre 20% indica malas propiedades de flujo, al contrario, un índice de compresibilidad inferior a 20% indica buenas propiedades de flujo. ⁽²⁰⁾

El índice de compresibilidad se obtiene de la siguiente expresión:

$$IC = (Dc - Db) / Dc * 100$$

Donde IC es el índice de compresibilidad, Dc es la densidad de consolidación y Dc es la densidad de compactación

Para tener una noción de cómo se comportaría una mezcla de éstas materias primas se hizo una formulación basada en gelucire y se puso en el equipo de disolución durante dos semanas. Se utilizó el mismo medio de disolución que fue usado para probar los supositorios.

Tabla 5. Formulación inicial

Formulación	Gelucire 50/02	Gelucire 64/02	Compritol 888 ATO	Cutina	Hierro
1	58	17	15	2	8

Posteriormente se elaboraron una serie de formulaciones para poder acercarse a la formulación ideal. Se fabricaron formulaciones cambiando los porcentajes de los componentes, posteriormente estas formulaciones fueron probadas en el equipo de disolución por un periodo de dos semanas. Además se hizo una formulación con lactosa.

Tabla 6. Formulaciones de prueba

Formulación	Gelucire 50/02	Gelucire 64/02	Compritol 888 ATO	Lactosa	Hierro
2	58	17	15	-----	10
3	65	17	8	-----	10
4	68	7	15	-----	10
5	65	12,5	8	4,5	10

Transcurridas las dos semanas se elaboró otra gama de formulaciones , en las cuales se adicionaron cantidades crecientes de lactosa.

Estas formulaciones se administraron en una oveja que está preparada para hacer estudios “*in vivo*”, se colocaron las formulaciones en bolsas permeables, estas bolsas fueron colocadas en el rumen de la oveja.

Tabla 7. Formulaciones probadas “*in vivo*”

Formulación	Gelucire 50/02	Gelucire 64/02	Compritol 888 ATO	lactosa	avicel	hierro
6	63,6	12	8	4,4	-----	12
7	60	11,5	7	8,3	_____	13,2
8	60	11,5	7,4	5	_____	16,1
9	59	11,4	7,3	6,4	_____	15,9
10	53	10,2	6,5	4,5	7,4	18,4

Estas formulaciones se probaron durante una semana dentro del animal.

Ahora teniendo una noción de que materias primas usar se procedió a ajustar la densidad de la formulación, para lo cual se incremento drásticamente la cantidad de hierro, creándose tres formulaciones nuevas, las cuales, fueron probadas dentro del estomago de una oveja fistulada con la intención de que estas formulaciones durasen por lo menos 3 semanas dentro del estómago de la oveja, por lo cual, se adicionaron cantidades pequeñas de lactosa.

Tabla 8. Formulaciones con incremento de densidad

Formulación	Gelucire 50/02	Gelucire 64/02	Compritol 888 ATO	lactosa	avicel	hierro
11	31,7	6,1	3,9	1	_____	57,3
12	31,4	6	3,9	0,97	0,97	56,8
13	36	7	4,5	1,9	_____	50,6

Estas formulaciones se introdujeron durante 3 semanas en la oveja

Para ajustar la resistencia se crearon nuevas formulaciones con cantidades crecientes de lactosa , además se hizo una formulación con PEG 6000 . Estas formulaciones se probaron durante dos semanas dentro del estómago de la oveja.

Tabla 9. Formulaciones con modificación de su resistencia

Formulación	Gelucire 50/02	Gelucire 64/02	Compritol 888 ATO	lactosa	PEG 6000	hierro
14	35,8	6,9	4,5	2,2	—	50,6
15	35,7	6,9	4,4	2,7	—	50,3
16	35,6	6,8	4,4	3	—	50,2
17	35,4	6,8	4,3	3,5	—	50
18	35,8	6,9	4,4	—	2,5	50,4

Contando con los datos de resistencia de las formulaciones anteriores se hizo otro set de formulaciones, las cuales se probaron durante dos semanas dentro del estómago de la oveja fistulada.

Tabla 10. Ultimas formulaciones probadas

Formulación	Gelucire 50/02	Gelucire 64/02	Compritol 888 ATO	Lactosa	PEG 6000	hierro
19	35,2	6,8	4,4	4	—	49,6
20	35	6,7	4,3	4,6	—	49,4
21	36,3	6,9	4,5	—	1,1	51,1
22	36	6,9	4,5	—	1,7	51
23	35,8	6,9	4,5	—	2,2	50,6