



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

ESTUDIO DE LA FACTIBILIDAD DE USO
DE CARRAGENINAS EN LA
ELABORACION DE MEDICAMENTOS DE
USO VETERINARIO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACÉUTICA BIOLOGA

P R E S E T A :

RAMÍREZ ALTAMIRANO VIRGEN DIVINA

ASESORES:

DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Estudio de la factibilidad de uso de carrageninas en la
elaboración de medicamento de uso veterinario.

que presenta la pasante: Virgen Divina Ramírez Altamirano
con número de cuenta: 402093147 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Agosto de 2007

PRESIDENTE	<u>DAR. Juan José Díaz Esquivel</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>Dra. Alma Luisa Revilla Vázquez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Claudia Mariano Hernández</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Dra. Elizabeth García García</u>	

TOMA TIEMPO

*Toma tiempo para pensar,
es el recurso del poder.*

*Toma tiempo para jugar,
es el secreto de la perpetua juventud.*

*Toma tiempo para leer,
es la fuente de la sabiduría.*

*Toma tiempo para orar,
es el más grande poder en la tierra.*

*Toma tiempo para ser amigable,
es el camino a la felicidad.*

*Toma tiempo para reír,
es la música del alma.*

*Toma tiempo para dar,
es demasiado corto el tiempo para ser egoísta.*

*Toma tiempo para trabajar,
es el precio del éxito.*

*Toma tiempo para hacer caridad,
es la llave del cielo.*

Gabriel Marcel

Los ideales son como las estrellas: nunca los alcanzamos, pero, igual que los marinos en altamar, trazamos nuestro camino siguiéndolos.

Jean Paul Sartre.

Si te atrae una lucecita, síguela. Si te conduce al pantano ya saldrás de él. Pero si no la sigues, toda la vida te mortificarás pensando que acaso era tu estrella.

Séneca.

Filósofo y escritor hispanorromano.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por permitirme seguir en el sendero de la vida, le agradezco que me haya permitido escalar y llegar a este nivel, gracias por estar conmigo en todo momento sintiendo su presencia, bondad y amor.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por acogerme en su regazo y pertenecer a esta gloriosa casa de estudios y con orgullo decir: Por mi raza hablara el espíritu.

A la **UNAM Cuautitlan** Campo I por todos los conocimientos adquiridos en sus aulas por la formación científica y cultural que recibí.

A la **Dra. Raquel López Arellano** por sus conocimientos y apoyo que ayudo en la elaboración de este trabajo pero sobre todo por su amistad, confianza y apoyo.

A **DCSS. Rodolfo Cruz Rodríguez** por sus valiosos comentarios y sus conocimientos que lograron que este trabajo fuera posible.

A mis sinodales **DHR. Juan José Díaz Esquivel, Dra. Raquel López Arellano, Dra. Alma Luisa Revilla Vázquez, QEB. Claudia Mariano Hernández y Dra. Elizabeth García García** por sus valiosos comentarios y sugerencias que ayudo a enriquecer este trabajo.

DEDICATORIAS

A la memoria de mi padre Juan Aleazar
por tu ejemplo por tu sabiduría y tu
bondad, siempre estas en mi mente y
Corazón, gracias papá por todo te amare
por siempre.

La vida no es para mí una vela efímera, es una antorcha espléndida a la que estoy asido por el momento y quiero que se quemé tan brillantemente como sea posible antes de entregarla a las generaciones futuras.

George Bernard Shaw.

A mi madre **Estefana** por su amor, apoyo y comprensión, eres una gran mujer a la cual admiro y respeto tú me enseñas como ser mujer y sobre todo por la confianza depositada en mí, gracias mamá este logro es más tuyo que mío..... te amo.

A mis hermanos: **Dily, Juan, Pedro, Lupe, Beto, Carmen, Ana, Rafael, Johana** por su apoyo y comprensión pero sobre todo a **Dily** por su entereza, apoyo, ser mi amiga, gracias por tus cuidados, ayuda, confianza y complicidad. y sobre todo otra madre para mí, gracias los quiero mucho.

A mis Sobrinos: **Ranchito, Erick, Charlie, Estefi, Juanito y Eleazar** por ser pequeñas lucecitas en el camino, los quiero mucho.

Al **Obro. José Ruiz García** por sus sabios consejos, entereza, fortaleza y sabiduría por ser guía y luz en el camino y sobre todo por su amistad.

A **Jorge Alberto** por todo su amor y confianza, muchas gracias por el impulso y apoyo incondicional que siempre me das, por lo inmensamente feliz que soy cuando estoy contigo y por las extraordinarias experiencias vividas juntos. Eres un ser maravilloso, te admiro y quiero muchísimo pero sobre todo ...te amo.

A mi amiga de la infancia **Claudia** por todos los momentos que vivimos juntas, contigo crecí y aprendí muchas cosas te quiero mucho, eres especial.

A mis amigos Liz, Lily, Edith, Marisol, Omar, Denisse, Alberto, Ademir, Julio, Noé, Rodrigo, Jonny, Sonia, Eric, Marisela, Carlitos, Alfredo, Alberto, Edwin, Brenda, Karina, Martín, Fabián, Manuel, al Carho y toda su comitiva y en general a toda la generación 29 por convivir conmigo todos estos años, por vivir momentos tan divertidos en la universidad sobre todo tantas y tantas aventuras que vivimos juntos los quiero mucho, gracias por ser como son.

A Nanci, Fabiola, Gabriela, Jaime, Mariano, Artemisa por permitirme trabajar con ustedes y formar un magnifico equipo de trabajo, gracias por brindarme su amistad. A ti Nanci gracias en este poco tiempo logre descubrir en tí a una gran persona eres magnifica y sobre todo una excelente amiga en ti pude ver sencillez y honestidad, gracias por brindarme tu amistad.

A Lupita, Adriana, Claudia, Dra. Elizabeth, Vere por ser agradable la estancia en el ICS y sobre todo por brindarme su amistad.

A todos mis profesores que me brindaron sus conocimientos y ayudaron a mi formación gracias que Dios los bendiga.

A todos aquellos que no menciono pero de alguna forma toman parte en mi vida gracias a los los que estuvieron conmigo, me conocieron y brindaron su amistad aquí dentro de la EES-C campo 1....
GRACIAS.

INDICE GENERAL.

LISTA DE ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	2
ÍNDICE DE FIGURAS.	6
1 RESUMEN	9
2 OBJETIVOS	11
3 MARCO TEORICO	12
3.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS CARRAGENINAS.	12
3.1.1 ESTRUCTURA	13
3.1.2 PESOS MOLECULARES	15
3.1.3 CARRAGENINA TIPO KAPPA.	16
3.1.4 CARRAGENINA TIPO LAMBDA.	18
3.1.5 CARRAGENINA TIPO IOTA.	20
3.1.5.1 POLIMORFISMO	21
3.1.5.2 COMPORTAMIENTO TERMICO	22
3.1.6 PRECURSORES DE LAS CARRAGENINAS.	24
3.1.7 MECANISMO DE GELIFICACIÓN.	25
3.1.8 PROCESO DE GELIFICACION	27
3.2 GENERALIDADES DEL SELENIO	27
3.2.1 CARACTERÍSTICAS	27
3.2.2 ESENCIALIDAD	28
3.3 TOXICIDAD	29
3.3.1 TOXICOCINÉTICA.	29

3.3.2 MECANISMO DE TOXICIDAD.	29
3.3.3 TOXICIDAD AGUDA.	30
3.3.4 TOXICIDAD CRÓNICA.	31
3.3.5 CONCENTRACIONES MÁXIMAS TOLERABLES.	31
3.4 FORMAS DE SUPLEMENTACION DEL SELENIO	32
3.4.1 VENTAJAS DE LAS SALES DE SELENIO.	32
3.4.2 INCONVENIENTES DE LAS SALES DE SELENIO.	32
3.5 BOLOS DE SELENIO	32
3.5.1 VENTAJAS DE LOS BOLOS	32
3.5.2 INCONVENIENTES DE LOS BOLOS	33
3.5.3 BOLOS DE LIBERACION PROLONGADA DE SELENIO	33
3.5.3.1 VENTAJAS DE LOS BOLOS LIBERACIÓN PROLONGADA	33
3.5.3.2 INCONVENIENTES DE LOS BOLOS DE LIBERACION PROLONGADA	33
3.6 INYECTABLES DE SELENIO	34
3.6.1 VENTAJAS DE LOS INYECTABLES	34
3.6.2 INCONVENIENTES DE LOS INYECTABLES	34
3.7 DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN EL RUMEN	35
3.7.1 PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS.	35
3.7.2. POSIBILIDADES PARA LA LIBERACION DE ACTIVOS	37
3.7.3 RAZONES PARA EL ÉXITO ACTUAL DE LOS RRD's	38
3.7.4 VENTAJAS DE DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN EL RUMEN	38

3.7.5 INCONVENIENTES DE DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN EL RUMEN	38
3.8 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA (<i>CONTROLLED RELEAS</i>).	39
3.8.1 SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.	39
3.8.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN RETARDADA.	40
3.8.3 SISTEMAS DE LIBERACIÓN LENTA.	40
3.8.4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	41
3.8.5 CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN.	42
3.8.6 CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	43
3.8.7 DIFERENTES MECANISMOS Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA	45
4 PLAN DE TRABAJO.	47
5 METODOLOGIA	48
5. 1 PLANTEAMIENTO DE LA FORMULACIÓN	48
5. 2 FORMULACIONES PARA LOS BOLOS	49
5.3 FORMULACIONES PARA EL INYECTABLE	52
6 PROCEDIMIENTO	53
7 RESULTADOS Y DISCUSION.	69
8 CONCLUSIONES.	105
9 REFERENCIAS.	106
10 ANEXOS	111

LISTA DE ABREVIATURAS.

- **GSH-Px** Enzima glutatión peroxidasa
- **3,6 AG** 3,6 anhidro-D-galactosa
- **kD** kilodaltones
- **CPG** Cromatografía de gases
- **K** Potasio
- **Ca** Calcio
- **I-Carragenina** Iota carragenina
- **CaCl₂** Cloruro de Sodio.
- **Se** Selenio
- **Ppm** Partes por millón
- **RRD** Dispositivo de Retención en Rumen
- **ABC** Área Bajo la Curva
- **Cmax** Concentración máxima
- **Tmax** Tiempo máximo
- **SeBa** Selenato de Bario
- **SeNa** Selenito de Sodio.
- **R.A.** Reactivo Analítico
- **Ho:** Hipótesis Nula
- **Ha:** Hipótesis Alternativa

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fuentes y tipos de carragenina	12
Tabla 2. Unidades repetidas en las carrageninas.	14
Tabla 3. Contenido de sulfatos en las carrageninas	14
Tabla 4. Características generales de las carrageninas.	23
Tabla 5. Grupos de Fármacos Incluidos en RRD's	37
Tabla 6. Sistemas de liberación modificada	39
Tabla 7. Funciones de las materias primas utilizadas.	48
Tabla 8. Formulaciones de los diferentes bolos.	49
Tabla 9. Formulaciones con diferentes sales de selenio por compresión directa.	51
Tabla 10. Perfil de solubilidad de Carragenina tipo Kappa.	52
Tabla 11. Formulación con Selenito de Sodio por granulación húmeda.	54
Tabla 12. Formulación con Selenato de Bario por granulación húmeda.	55
Tabla 13. Formulación Placebo por granulación húmeda.	56
Tabla 14. Formulación del inyectable con Selenito de Sodio.	58
Tabla 15. Formulación del inyectable con Selenato de Bario.	58
Tabla 16. Especificaciones del equipo utilizado durante el análisis de muestras biológicas	60
Tabla 17. Tabla de especificaciones de los reactivos utilizados durante el análisis de muestras biológicas	61
Tabla 18. Especificaciones del material utilizado durante el análisis de muestras biológicas	62
Tabla 19. Especificaciones de los gases usados durante el análisis de muestras biológicas	63
Tabla 20. Método de Plasma 2-HP500	67
Tabla 21. Curva de calibración de Selenio con las concentraciones estándares para preparar la curva de calibración para leer en EAA-GH.	67
Tabla 22. Parámetros estadísticos para la aceptación de la curva.	68
Tabla 23. Prueba la linealidad del sistema	68
Tabla 24. pH de las formulaciones en Agua desionizada.	70

Tabla 25. pH de las formulaciones en Líquido Ruminal.	72
Tabla 26. Evaluaciones de la Fórmula con Selenito de Sodio por compresión directa.	73
Tabla 27. Evaluaciones de la Fórmula con Selenato de Bario por compresión directa.	74
Tabla 28. Evaluaciones de la Fórmula con Placebo por compresión directa.	74
Tabla 29. Evaluaciones de la Fórmula con Selenito de Bario por granulación húmeda.	75
Tabla 30. Evaluaciones de la Fórmula con Selenato de Bario por granulación húmeda.	75
Tabla 31. Evaluaciones de la Fórmula con Placebo por granulación húmeda.	76
Tabla 32. Evaluaciones del Inyectable.	76
Tabla 33. Medias de la concentración de Se en líquido ruminal en las diferentes formulaciones.	79
Tabla 34. Anova de las medias de la administración con bolos en Líquido ruminal.	80
Tabla 35. Tabla del contraste múltiple de rangos de las medias de la concentración de Se en la administración de Bolos en Líquido ruminal.	81
Tabla 36. ABC de la administración con Bolos en sangre.	82
Tabla 37. Cmax de la administración con Bolos en sangre.	82
Tabla 38. Tmax de la administración con Bolos en sangre.	82
Tabla 39. Anova del ABC de la administración con bolos en sangre.	83
Tabla 40. Tabla del contraste múltiple de rangos del ABC de la administración de Bolos en sangre	84
Tabla 41. Anova de la Cmax de la administración con bolos en sangre.	85
Tabla 42. Contraste múltiple de rangos de la Cmax de la administración con bolos en sangre	86
Tabla 43. Anova del Tmax de la administración con bolos en sangre.	87

Tabla 44. Contraste múltiple de rangos del Tmax de la administración con bolos en sangre.	88
Tabla 45. ABC de la administración con Inyectable en plasma.	90
Tabla 46. Cmax de la administración con Inyectable en plasma.	90
Tabla 46. Tmax de la administración con Inyectable en plasma.	90
Tabla 48. Anova del ABC de la administración con Inyectable en plasma.	91
Tabla 49. Tabla del contraste múltiple de rangos del ABC de la administración con Inyectable en plasma.	92
Tabla 50. Anova de la Cmax de la administración con Inyectable en plasma	93
Tabla 51. Contraste múltiple de rangos de la Cmax de la administración con Inyectable en plasma.	94
Tabla 52. Anova del Tmax de la administración con Inyectable en plasma	95
Tabla 53. Contraste múltiple de rangos del Tmax de la administración con Inyectable en plasma	96
Tabla 54. ABC de la administración con Inyectable en sangre	97
Tabla 55. Cmax de la administración con Inyectable en sangre.	98
Tabla 56. Tmax de la administración con Inyectable en sangre.	98
Tabla 57. Anova del ABC de la administración con Inyectable en sangre	99
Tabla 58. Tabla del contraste múltiple de rangos del ABC de la administración con Inyectable en sangre.	100
Tabla 59. Anova de la Cmax de la administración con Inyectable en sangre.	101
Tabla 60. Contraste múltiple de rangos de la Cmax de la administración con Inyectable en sangre.	102
Tabla 61. Anova del Tmax de la administración con Inyectable en sangre.	103
Tabla 62. Contraste múltiple de rangos del Tmax de la administración con Inyectable en sangre.	104

ÍNDICE DE FIGURAS.

Fig. 1. Estructuras de los diversos tipos de carrageninas.	13
Fig. 2. Cromatograma de la determinación de los pesos moleculares por CPG	15
Fig. 3. <i>Chondrus crispus</i>	16
Fig. 4. <i>Euchema cottonii</i>	16
Fig. 5. <u><i>Gigartina radula</i></u>	16
Fig. 6. Carragenina tipo Kappa	17
Fig. 7. <i>Chondrus crispus</i>	18
Fig. 8. <i>Gigartina acicularia</i>	18
Fig. 9. Carragenina tipo	19
Fig. 10. <u><i>Euchema spinosum</i></u>	20
Fig. 11. Carragenina tipo Iota	21
Fig. 12. I-Carragenina con interacciones con iones de calcio	22
Fig. 13. Precursor de I-carragenina	24
Fig. 14. Mecanismo de gelificación	26
Fig. 15. El sistema digestivo de un rumiante mostrando la posición relativa de los órganos digestivos.	36
Fig. 16. Diagrama del tracto gastrointestinal de los rumiantes	37
Fig. 17. Diferentes formas de liberación de fármacos.	40
Fig. 18. Diagrama del desarrollo del plan de trabajo.	47
Fig. 19. Diagrama de flujo que muestra la compresión directa	50
Fig. 20. Bolos de liberación prolongada de Selenio de Sodio obtenidos por granulación húmeda	54
Fig. 21. Bolos de Liberación prolongada de Selenato de Sodio obtenidos por granulación húmeda	55
Fig. 22. Bolos de Liberación prolongada placebo obtenidos por granulación húmeda	56
Fig. 23. Diagrama de flujo que muestra la granulación Húmeda	57
Fig. 24. Diagrama que muestra el desarrollo del inyectable.	59

Fig. 25. Diagrama de flujo que muestra el procedimiento para cuantificar los niveles de Se en sangre y liquido ruminal.	64
Fig.26. Diagrama de flujo que muestra el procedimiento para cuantificar los niveles de Se en sangre y plasma	65
Fig. 27. Diagrama de flujo que muestra el procedimiento de la Digestión ácida.	66
Fig. 28. Curva de Calibración del Selenio.	68
Fig. 29. Grafica de las medias de las concentraciones del selenio en sangre en función del tiempo de muestreo de los bolos.	77
Fig. 30. Grafica de las medias de las concentraciones del selenio en liquido ruminal en función del tiempo de muestreo de los bolos.	78
Fig. 31. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de las medias de la administración con bolos en líquido ruminal.	80
Fig. 32. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de las medias de la administración con bolos en líquido ruminal.	81
Fig.33. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración con bolos en sangre	83
Fig.34. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración de bolos en sangre.	84
Fig. 35. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. De la administración con bolos en sangre.	85
Fig.36. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración con bolos en sangre	86
Fig. 37. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. De la administración con bolos en sangre.	87
Fig.38. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración con bolos en sangre.	88

Fig. 39. Grafica de las medias de las concentraciones del selenio en plasma en función del tiempo de muestreo del inyectable.	89
Fig. 40. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del ABC del la administración del inyectable en plasma.	91
Fig.41. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración del inyectable en plasma.	91
Fig.42. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del Inyectable en plasma.	93
Fig.43. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del Inyectable en plasma.	93
Fig.44. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del Tmax de la administración del Inyectable en plasma.	95
Fig.45. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración del Inyectable en plasma	95
Fig.46. Grafica de las medias de las concentraciones del selenio en sangre en función del tiempo de muestreo del inyectable.	97
Fig.47. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración del Inyectable en sangre.	99
Fig. 48. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración del Inyectable en sangre.	99
Fig.49. Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del inyectable en sangre	101
Fig.50. Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del inyectable en sangre	101

- Fig.51.** Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración del Inyectable en sangre. 103
- Fig.52.** Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración del Inyectable en sangre. 103

1. RESUMEN

Los sistemas de liberación de fármacos son diseñados para suministrar el fármaco a una velocidad sostenida, por un periodo extenso de tiempo (8-12 hrs.), para alcanzar un nivel lo mas constante posible dentro de un rango terapéutico, mediante la administración de una dosis única, de una manera planeada, predecible y más lenta que lo normal, eliminando los riesgos de una sobredosis y los efectos colaterales o los niveles subterapeuticos.

El selenio es un elemento traza para los humanos y los animales es incorporado dentro de la molécula de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px) la cual es vital para proteger a los glóbulos y membranas celulares contra las reacciones indeseables con peróxidos solubles que se acumulan en los tejidos.

Este mineral previene la enfermedad del músculo blanco (distrofia muscular nutricional) y mejora el crecimiento de los animales jóvenes y el desempeño reproductivo de los animales maduros. También, se sabe que disminuye la incidencia de mastitis y metritis en el ganado y mejora la respuesta inmune en ovejas.

La cantidad de minerales en los rumiantes depende de la cantidad de estos en los forrajes y estos a su vez dependen de las concentraciones y otros factores de biodisponibilidad que se encuentran en el suelo. Así mismo, el estado fisiológico y de salud de los animales pueden contribuir a la presencia de deficiencias de minerales.

En respuesta a los problemas de salud animal se han desarrollado nuevos dispositivos de liberación controlada de fármacos, en el caso específico de rumiantes las características fisiológicas de su tracto digestivo proporcionan una oportunidad única para la tecnología de liberación prolongada, por su habilidad de retención en el retículo rumen.

El uso de bolos de liberación prolongada cobra una especial relevancia en el caso de rumiantes. Debido a las características anatómicas del tracto digestivo de los rumiantes, existe la posibilidad de mantener un dispositivo que libere lentamente algún tipo de producto que proporcione beneficios para el ganado. Con el uso de este tipo de dispositivos se puede tener la ventaja de depositar directamente, al interior del animal, micronutrientes esenciales como lo es el selenio.

Existe la posibilidad de proporcionar una fuente de selenio con mayor biodisponibilidad y por mayores periodos, pero así mismo se desconoce el efecto que tendrá el ambiente ruminal sobre dicha fuente.

Cuando se emplean dispositivos de liberación lenta se tiene la posibilidad de proveer de selenio al animal de una manera constante y por tanto las concentraciones de selenio plasmático pueden llegar a ser un reflejo inmediato del efecto del dispositivo.

Uno de los propósitos de este trabajo es la utilización de carrageninas que son extractos de las algas marinas rojas, que se encuentran en varias partes del mundo. Químicamente, las carrageninas son poligalactanos, polímeros lineales de moléculas alternadas de D-galactosa y 3,6 anhidro-D-galactosa (3,6 AG) unidas por enlaces α -3 y β 1-4. Las moléculas de galactosa poseen grupos sulfato y/o piruvato, encontrándose generalmente como sales de sodio, potasio o calcio. El contenido y posición de los grupos sulfatos diferencian los distintos tipos de carrageninas, los que se clasifican en tres tipos que son: Kappa, Iota y Lambda. De esta manera se busca disminuir costos en la producción de medicamentos para la suplementación de selenio en el ganado ovino y de esta forma reducir enfermedades causadas por la deficiencia de dicho mineral en los ovinos, además de que no perjudique al consumidor final.

2. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Estudiar la posibilidad del uso de carrageninas para la obtención de dos formas farmacéuticas de liberación prolongada (bolo e inyectable) para la suplementación de Selenio en bovinos.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Determinar la cantidad de carragenina en función del tipo de sal de Selenio y así establecer las condiciones optimas para formulaciones de liberación modificada de Selenio.
- Elaborar las matrices con características fármaco técnicas (resistencia a la ruptura, friabilidad, y densidad) que faciliten la fabricación y la manipulación en la administración a ganado ovino.
- Analizar el efecto de la concentración de la carragenina sobre la velocidad de liberación.
- Comparar la biodisponibilidad entre dos diferentes tipos de sales de Selenio (Selenito de sodio y Selenato de bario).

3. MARCO TEORICO

3.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS CARRAGENINAS.

Las carrageninas son parte de la familia de los carbohidratos con grupos sulfatados¹, son extraídos de las algas marinas rojas, que se encuentran en varias partes del mundo. Químicamente, **las carrageninas son poligalactanos, polímeros lineales de moléculas alternadas de D-galactosa y 3,6 anhidro-D-galactosa (3,6 AG) unidas por enlaces α 1-3 y β 1-4.** Las moléculas de galactosa poseen grupos sulfato y/o piruvato, encontrándose generalmente como sales de sodio, potasio o calcio. El contenido y posición de los grupos sulfatos diferencian los distintos tipos de carrageninas, los que se clasifican en cuatro tipos de importancia comercial: Kappa I, Kappa II, Iota y Lambda. Las más importantes comercialmente y sus fuente se presentan en la tabla 1.

Alga marina	Localización	Carragenina
Chondrus crispus	Canadá (marítima) U.S.(New England) Francia Corea	Kappa / lambda
Euchema cottonii Filipinas	Filipinas Indonesia	Kappa
Euchema spinosum	Filipinas Indonesia	Iota
Gigartina acicularia	Marruecos	Lambda
Gigartina radula	Chile	Kappa

Tabla 1. Fuentes y tipos de carrageninas

Los extractos de estas algas son en su forma primaria, polisacáridos sulfatados con un contenido variable de esteres, que dan a los tres tipos básicos de carrageninas (kappa, iota, lambda).²

3.1.1 ESTRUCTURA

Las diferencias primarias entre los diferentes tipos de carrageninas se encuentran en el número y la posición de los grupos sulfatados con respecto a las unidades de repetición de la galactosa.³ mostradas en la figura 1, así como la estructura correspondiente a cada tipo de carragenina.

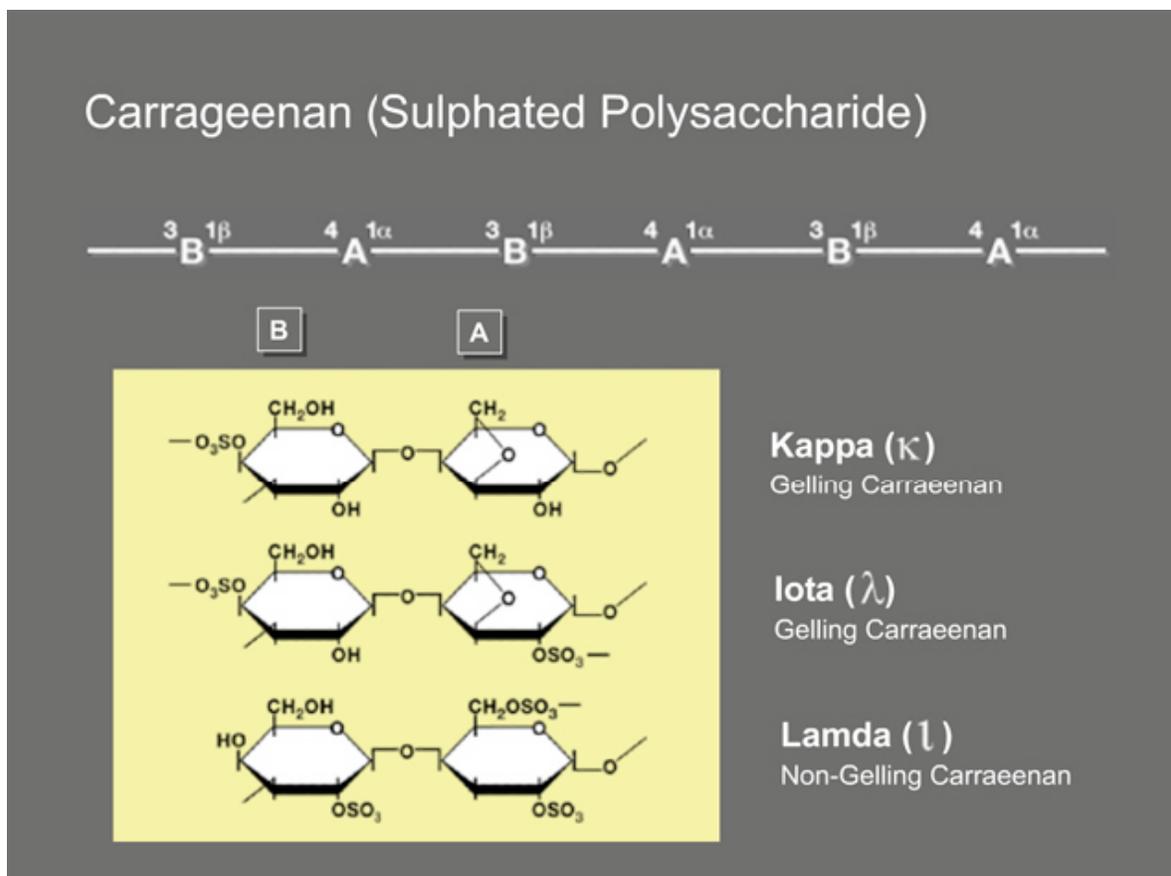


Fig. 1. Estructuras de los diversos tipos de carrageninas⁴.

Las carrageninas tienen características estructurales comunes:

Son unidades repetidas de azúcar basada en galactosa, glicosidicamente enlazadas a lo largo de posiciones alternas 1,3 y 1,4; este enlace da a las carrageninas gelantes (kappa, iota), un efecto helicoidal, el cual, a su vez, permite que dos moléculas de idéntica carragenina formen una doble hélice tipo "DNA".²

Las unidades repetidas del disacárido básico, para los tres tipos de carragenina, se muestran en la Tabla 2.

Carragenina	Unidades repetidas.
Kappa	D-galactosa-4-sulfato 3,6 anhidra-D-galactosa
Iota	D-galactosa-4-sulfato 3,6 anhidra D-galactosa-2-sulfato
Lambda	D-galactosa-2-sulfato D-galactosa-2,6-disulfato

Tabla 2. Unidades repetidas en las carrageninas

Los niveles altos de sulfato disminuyen la temperatura de solubilidad y por consecuencia producen geles con menor fuerza e incluso pueden inhibir la formación de estos (p.e lambda)⁴. El contenido de esteres de sulfatos para los tres tipos se observan en la tabla 3

Carragenina	% Ester sulfato
Kappa	18 - 25
Iota	25 - 34
Lambda	30 - 40

Tabla 3. Contenido de sulfatos en las carrageninas

3.1.2 PESOS MOLECULARES

Los pesos moleculares se encuentran generalmente en el rango de 100.000 a 500.000 Daltons, por medio de la cromatografía de permeación de gel se encontraron los siguientes pesos moleculares para los diferentes tipos de carrageninas⁵ se observan en la figura 2

- Kappa 517-1742 kD
- Iota 674-3123kD
- Mezcla kappa-iota 237-1132 kD

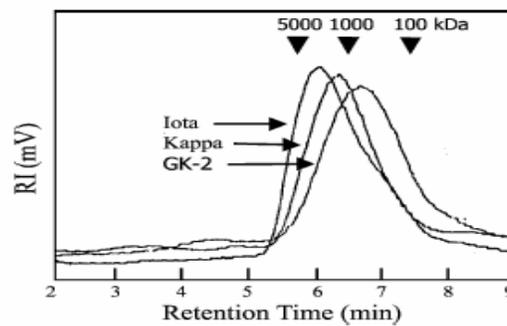


Fig. 2. Cromatograma de la determinación de los pesos moleculares por CPG⁵

3.1.3 CARRAGENINA TIPO KAPPA.

La carragenina tipo kappa es obtenida por tres diferentes tipos de algas que se encuentran en diferentes partes del mundo:

I *Chondrus crispus* que se localiza en Canadá,

en U.S. (New England), Francia y Corea.



Fig. 3. *Chondrus crispus*⁶

II *Euchema cottonii* Filipinas que se localiza en Filipinas e Indonesia.



Fig.4 *Euchema cottonii*⁶

III *Gigartina radula* que se localiza en Chile



Fig. 5. *Gigartina radula*⁶

CARACTERISTICAS

- Soluble en agua caliente
- La adición de los iones de K^+ induce la formación de un gel mas durable, también aumenta la temperatura de gelificación.
- Realiza un sinergismo entre los iones de K^+ y Ca^{++} obteniendo de un gel fuerte y rígido.
- Genera un gel levemente opaco, puede aclararse con la adición de azúcar.
- Es compatible con disolventes miscibles del agua.
- Insoluble en la mayoría de los disolventes inorgánicos
- Porcentajes de uso 0.02-2.0%³

En la figura 6 se muestra dentro del circulo la forma del gel en doble hélice que le permite la formación de geles mas rígidos a este tipo de carragenina en presencia de los iones K^+ .

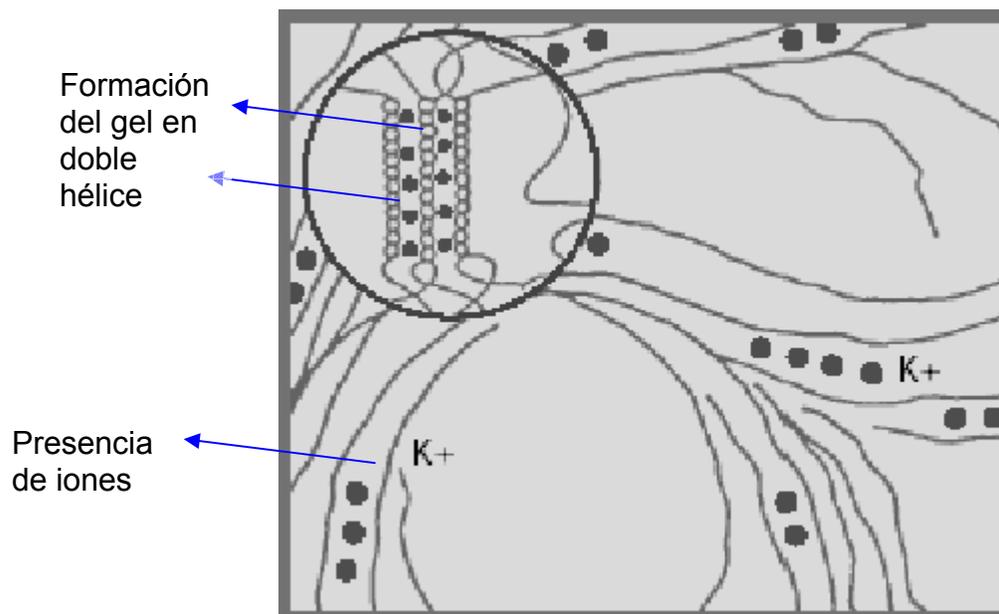


Fig. 6. Carragenina tipo Kappa

La carragenina Kappa se une al agua para formar los geles fuertes, rígidos, las sales de potasio son esenciales para formar esta estructura firme del gel. Mientras que el nivel del potasio aumenta, la estructura del gel que resulta se agrega firmemente y puede causar la sinéresis (humedad en la superficie del gel).³

3.1.4 CARRAGENINA TIPO LAMBDA.

Las carrageninas tipo lambda son obtenidas por dos diferentes tipos de algas.

I *Chondrus crispus* que se localiza en Canadá, Estados Unidos, Francia y Corea.



Fig. 7. *Chondrus crispus*⁶

II *Gigartina acicularia* que se localiza en Marruecos.

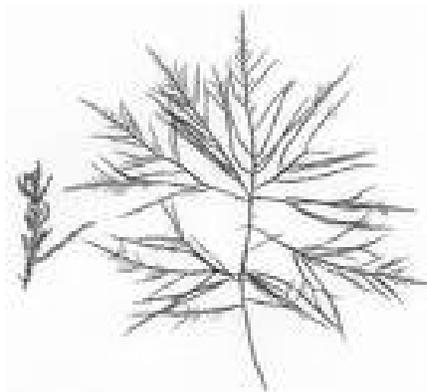


Fig. 8. *Gigartina acicularia*⁶

Características.

- Son soluciones seudo plásticas, fluyen libremente y no gelifican en agua.
- Son parcialmente solubles en agua fría, completamente solubles en agua caliente
- Por su distribución aleatoria en las cadenas del polímero no gelifican.
- La adición de cationes tiene poco efecto en la viscosidad
- Compatible con los solventes miscibles al agua
- Insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos
- Soluble en solución salina al 5%, caliente o frío
- Porcentajes de uso 0.1 a 1.0%

En la figura 9 se muestra claramente la ausencia de la formación de gel esto le da a ese tipo de carragenina sus propiedad viscosante.

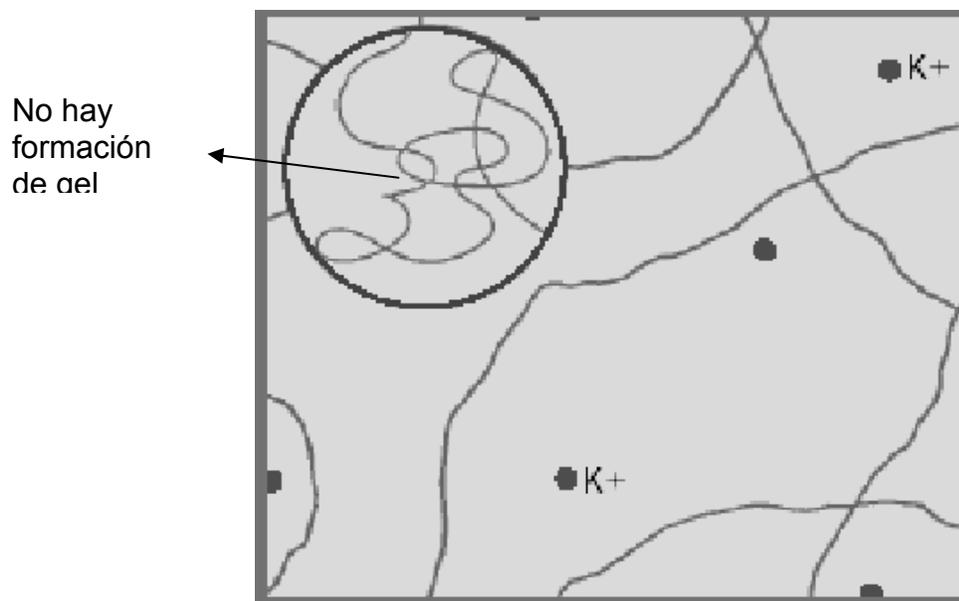


Fig. 9. Carragenina tipo lambda.³

La carragenina tipo lambda esta altamente sulfatada y por lo tanto no forma una estructura gelosa. La distribución del sulfato del éster de la carragenina lambda se distribuye aleatoriamente en la molécula. Esto previene la congelación y promueve soluciones viscosas, por lo tanto se utiliza sobre todo para espesar líquidos y para modificar la textura de alimentos³.

3.1.5 CARRAGENINA TIPO IOTA.

La carrageninas tipo iota es obtenida del alga marina llamada: *Euchema spinosum* que se localiza en Filipinas e Indonesia

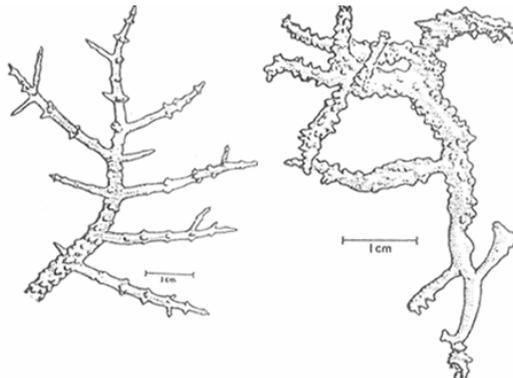


Fig. 10. *Euchema spinosum*⁶

Características.

- Posee características tixotrópicas en soluciones diluidas.
- Soluble en agua caliente.
- La adición de iones Ca^{++} induce la formación de un gel durable, elástico.
- Permite obtener un gel claro
- Insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos
- Porcentajes de uso - 0.2 a 2.0%

En la figura 11 se muestra la formación del gel con la hélice que le permite elasticidad a los geles producidos por este tipo de carrageninas en presencia de iones Ca^{++}

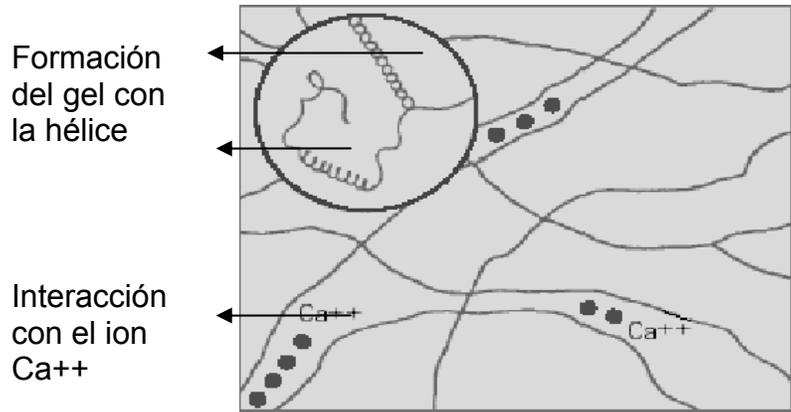


Fig. 11. Carragenina tipo Iota

La carragenina tipo Iota también se une al agua, pero forma un gel seco, elástico, especialmente en la presencia de iones de calcio. La forma bivalente de este ion le ayuda a enlazar las hélices de las moléculas de carragenina. El grupo 2-sulfato en el exterior de la molécula de la carragenina tipo Iota no permite que las hélices se agreguen al mismo grado que carragenina tipo Kappa, sino forma enlaces adicionales con interacciones del calcio. Los geles son más elásticos, secos y proporcionan una excelente estabilidad.³

3.1.5.1 POLIMORFISMO

Las carrageninas Iota en presencia de cationes, ya sean mono o bivalentes, pueden cambiar su forma cristalina.

Los cationes presentes se unen a los grupos de sulfato dentro de la molécula, de tal forma que al unir las hélices auxiliadas por las moléculas de agua, tienen la habilidad intrínseca de cristalizar por los menos cinco distintos tipos sin perder su geometría molecular.

- Puntos oscuros = Ca^{++}
- Puntos Claros = Grupos sulfatos
- Espacio entre punto oscuro y claro = Puentes Sulfato-Calcio

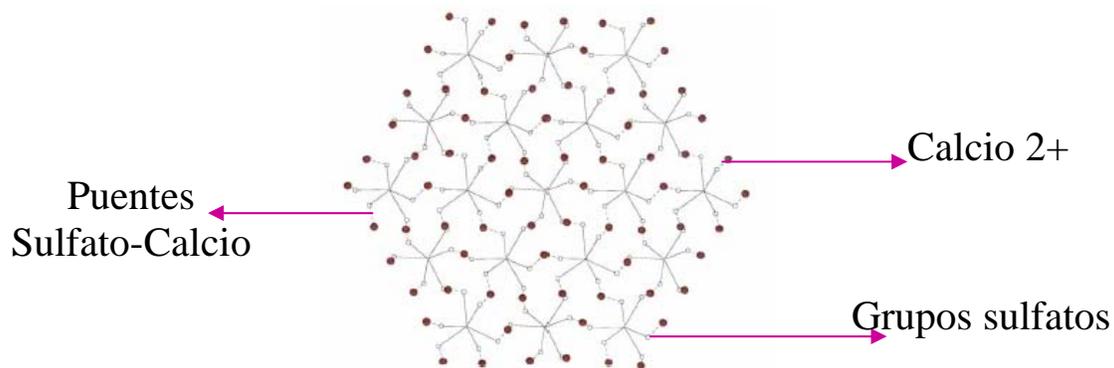


Fig. 12. I-Carragenina con interacciones con iones de calcio

En la figura 12 se representa esquemáticamente la asociación de I-carragenina en presencia de iones de calcio, los cationes dentro de estas estructuras sirven principalmente para un balanceo entre las cargas y para una extensión inferior en la forma de polímero. ⁷

3.1.5.2 COMPORTAMIENTO TERMICO

Las carrageninas tienen una gran capacidad para formar una gran variedad de geles a temperatura ambiente, no es necesaria la refrigeración, ya que los geles son estables.

La I-carragenina se gelifica termo-reversiblemente en presencia de los contraiones apropiados; en solución su conformación puede ser fácilmente transformada con una fuerza iónica alta y una baja temperatura.

El mecanismo de gelificación de I-carragenina tiene una cinética de reacción de segundo orden que va acompañada con un cambio de rotación óptica.

Una de las características más notables de los geles de las carrageninas es la sensibilidad pronunciada para el ambiente iónico. ⁸

Las propiedades más importantes para de los diferentes tipos de carrageninas que se encuentran en el mercado son resumidos en la tabla 4.

Tabla 4 Características generales de las carrageninas.³

PROPIEDADES DE LAS CARRAGENINAS.			
	KAPPA	IOTA	LAMBDA
ESTRUCTURA			
SOLUBILIDAD			
Aqua 80°C	Si	Si	Si
Agua 20°C	soluble con sal de Na Con sales de K+ Ca++ y NH4+ aumenta	soluble con sal de Na Con sales de Ca++ aumenta la dispersion tixotropica.	Si
Solucion azucarada al 50%	Caliente	No	Si
Solucion salina al 5%			
Caliente	Aumenta	Aumenta	Soluble
Fria	No	No	Soluble
GELACION -----CALIENTE A 80°C Y FRIO MENOR A 49°C			
Geles fuertes	Con ion K+	Con ion Ca++	no forma gel
Textura del gel	Quebradizo / fragil	Elastico	no forma gel
Regelacion despues del corte	No	Si	No
Reduccion	Si	No	No
Estabilidad al descongelamiento	No	Si	S
ESTABILIDAD ACIDA*			
Soluciones calientes	No	No	No
Geles	Estable a pH mayor de 3.8	Estable a pH mayor de 3.8	No aplica
* La hidrolisis es acelerada por el calor a pH bajos			

3.1.6 PRECURSORES DE LAS CARRAGENINAS.

La carragenina kappa tiene una precursora, llamada μ , que es de naturaleza no gelificante, debido al 6-sulfato y a la estructura irregular y aleatoria, asumida por esta fracción. La carragenina mu, es lentamente convertida a la forma kappa, por acción de la enzima “dekinasa”, durante el ciclo de vida de esta planta. La conversión comercial de mu a kappa, se hace mediante álcali y temperatura (aproximadamente 95°C) para romper catalíticamente el 6-sulfato y cerrar el anillo 3,6 glicosídico. Esta modificación en la estructura de la fracción mu, enlaza la estructura helicoidal para formar el 1,4-1,3 y así formar la carragenina kappa.

El tipo iota, también tiene un precursor llamado nu, el cual es de naturaleza no gelificante, debido a su estructura similar a la encontrada en la fracción mu. La conversión del tipo nu a carragenina iota, sigue los mismos principios previamente discutidos, para la conversión de mu a kappa (ver fig. 13).

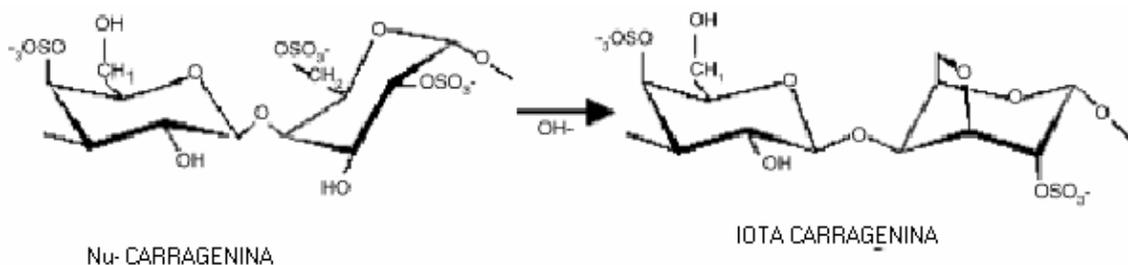


Fig. 13 Precursor de I-carragenina

Lambda, es un tipo de carragenina no gelificante, altamente viscosa, usado principalmente por sus propiedades suspensoras y espesantes. Estructuralmente, tiene un 6-sulfato, similar a los tipos mu y un; sin embargo, carece de 4-sulfato. El 2-sulfato encontrado en la molécula del disacárido lambda, es irregular. La sustitución aleatoria del 2-sulfato, ocurre un 30% de las veces, como un grupo hidroxilo. La división del grupo 6-sulfato, bien sea enzimática o catalítica, que

forma carragenina lambda, causa una pérdida en viscosidad y no hay gelificación. Esto es debido a la poca probabilidad de que dos hélices de carragenina lambda, de grupos 2-sulfato y 2-hidroxilo, igualmente secuenciados, se combinen para formar el mecanismo gelificante de doble hélice, asociado con las carrageninas kappa e iota.²

3.1.7 MECANISMO DE GELIFICACIÓN.

El mecanismo de conversión de una solución a gel, para carrageninas kappa e iota se realiza de la siguiente manera. La carragenina se vende en forma de polvo fino, el cual, en presencia de cationes, requiere calor para una solubilización completa, con agitación constante, calentando el sistema hasta aproximadamente 82-85°C, con lo cual se asegura la solubilización completa del polisacárido.

Físicamente, la solución presentará un aumento de viscosidad, debido al desenrollamiento de las moléculas de la carragenina, con la subsecuente ligadura del hidrógeno, a las moléculas de agua en el medio. El enlace con el agua disminuye la cinética de la formación del gel en el sistema, lo que resulta en un aparente aumento en la viscosidad. Un calentamiento posterior de la solución agregará suficiente energía térmica al sistema, causando el rompimiento de la unión del hidrógeno, liberando de esta forma las moléculas de agua de nuevo en solución. Esto se demuestra por una pérdida aparente de viscosidad y normalmente asegura, la solubilización completa de la carragenina.

Los mecanismos de gelificación de las carrageninas kappa e iota, son bastante similares (ver fig. 14). El tipo kappa, durante la etapa del proceso de enfriamiento, alinea dos cadenas helicoidales similares, de tal manera, que orientan su grupo 4-sulfato, hacia cada uno. Normalmente, la fuerte negatividad de los grupos sulfato, causa repelencia a cargas similares. Esto es neutralizado, en el caso del tipo kappa, por iones de potasio. Una vez que la neutralización ocurre, una fuerte unión de hidrogeno permite la formación de la doble hélice. Un enfriamiento posterior del sistema, permite una unión adicional del hidrógeno de las dobles hélices de la kappa, las cuales, a su vez, causan una "textura de gel" aumentada.

Este “endurecimiento” del gel, puede ser agravado posteriormente, por la adición de concentraciones pequeñas de iones bivalentes (caso de Ca^{++} , Mg^{++}).

La carragenina iota va a través de un ciclo de solubilidad de manera similar al de la kappa, excepto que no hay unión posterior del hidrógeno, asociada con una estrecha proximidad de la doble hélice. Esto es debido a la pérdida del 2-sulfato adicional de la kappa, pero orientado hacia fuera, de la doble hélice de la iota. Estos grupos 2-sulfato actúan como puentes iónicos entre las hélices, por la asociación de un catión bivalente, comúnmente el calcio. Esta estructura de gel, permite una mayor flexibilidad en la textura del producto final, que se muestra elástica. La flexibilidad de la estructura tiene una buena capacidad de retención de agua y la carragenina iota se usa en muchos sistemas de congelación-descongelación, donde retarda la asociación de la molécula de agua, la cual forma cristales de hielo de estructura fragmentada.²

Como las carrageninas tienen un electrolito firme debido a que su sulfato se agrupa, este puede interactuar otros componentes como lípidos y aditivos. Además, los cationes juegan también un papel principal en el mecanismo de gelación a través de las interacciones electrostáticas

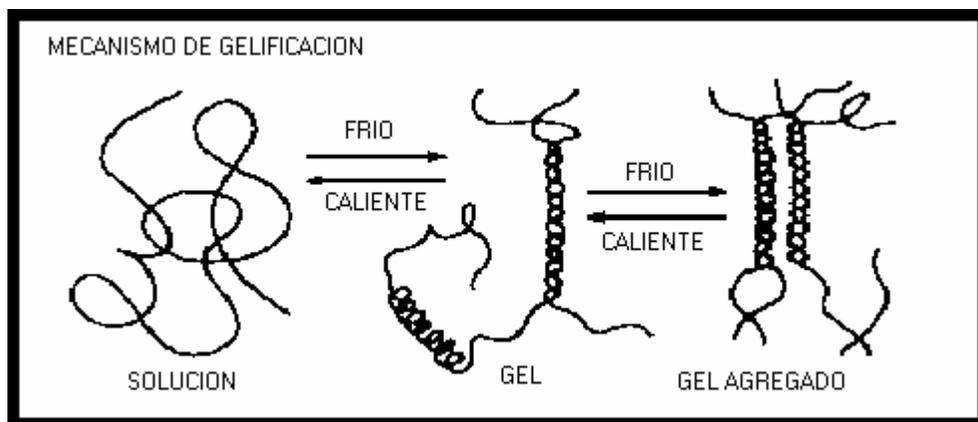


Fig. 14. Mecanismo de gelificación del tipo de carrageninas.⁴

3.1.8 PROCESO DE GELIFICACION

El proceso para la formación de los geles es el factor más importante para el uso apropiado de carrageninas.

Las carrageninas generalmente requieren un dispersante, un agente humectante, o medios mecánicos para su apropiada adición dentro del sistema. Esta es la parte más crítica para las carrageninas, ya que simplemente verterla en el recipiente, producirá “ojos de pescado”, estos son aglomerados cubiertos por goma parcialmente hidratada y son difíciles de dispersar, una vez que se forman. Debe mantenerse la agitación constante durante el proceso para asegurar la mezcla apropiada de los componentes.

La temperatura y el tiempo del proceso deben ser mantenidos al mínimo, para reducir las posibilidades de cambios en todos los componentes. El mejor rango de pH para el comportamiento de la carragenina, esta entre 4 y 10. Las fallas en el comportamiento son aceleradas, a medida que se reduce el pH, pero hay varios métodos aplicables, para minimizar este efecto del pH.²

3.2 GENERALIDADES DEL SELENIO

3.2.1 CARACTERÍSTICAS

El selenio (Se) fue descubierto por el químico sueco Jons Jacob Berzelius en 1817. El selenio es un metaloide incluido en el grupo VI de la tabla periódica de los elementos, tiene propiedades metálicas y no metálicas. Sus formas alotrópicas incluyen polvos rojos, cristales rojos, tierras cafés y formas plateadas después de ser calentadas entre 200-220°C. El selenio elemental puede ser oxidado a estados de oxidación de +4 ó +6. En el caso de +4 el selenio existe como dióxido (SeO_2), ácido de selenio (H_2SeO_3), o sales de selenito (SeO_3^{-2}). En el estado +6, el selenio existe como ácido selénico (H_2SO_4) o selenato (SeO_4^{-2}). En su forma más

reducidas Se^{-2} , el selenio existe como selenuro (H_2Se), siendo un ácido fuerte incoloro. En la naturaleza el Se presenta tanto en forma inorgánica como orgánica.¹¹⁻¹³.

3.2.2 ESENCIALIDAD

Desde 1937, a través de las investigaciones hechas por Moxon, se han podido identificar y asociar las manifestaciones agudas y crónicas de a intoxicación por selenio, y de igual manera se comenzaron a tomar medidas para su prevención. Fue hasta 1957 cuando se descubrió que el selenio era fisiológicamente esencial¹⁴. En 1973 se descubrió que el selenio era un constituyente esencial de la enzima glutatión peroxidasa (GSHPx)¹⁵. En los 80's, se descubrió una gran cantidad de selenoproteínas, que indican que el selenio no desempeña un papel restringido a una función antioxidante¹⁶. Las selenoproteínas que hasta la fecha se han podido identificar y clasificar son las glutatión peroxidasa, las deiodinasas y otras, como la selenoproteínas P y W.¹⁶

En la actualidad el selenio es más conocido en los animales por sus carencias que por su toxicidad. En nuestro país, la deficiencia de selenio se ha reportado en forrajes y ganado rumiante de Veracruz, Hidalgo, Texcoco, Toluca y Tlaxcala^{17,18}. Se ha reportado que en el suroeste del estado de Tlaxcala la principal causa de muerte en corderos estaba asociada a distrofia muscular o enfermedad del músculo blanco; padecimiento asociado a la deficiencia de selenio¹⁹. Recientemente se ha mostrado la necesidad de suplementación de selenio en el altiplano mexicano; Puebla y Tlaxcala²⁰. Sin embargo su papel como elemento toxico puede ser de gran importancia en regiones de altas concentraciones de este elemento en los suelos como es el caso de algunas regiones de nuestro país, especialmente Zacatecas²¹. También, cuando se realiza una suplementación inadecuada para la prevención de enfermedades, se puede llegar a producir toxicidad en el ganado.

3.3 TOXICIDAD

3.3.1 TOXICOCINÉTICA.

Todos los animales son susceptibles a la toxicosis por selenio, esto depende del grado de exposición al que sea sujeto. La toxicidad en las distintas especies animales varia según la dieta que consumen, frecuencia de ingestión, características químicas del compuesto, presencia de sustancias que son sinérgicas o antagónicas al selenio (arsénico, azufre, metales pesados), susceptibilidad inherente del animal, y capacidad de eliminación tras la absorción. Se ha demostrado que una dieta rica en azufre puede decrecer la toxicidad de selenatos, pero no de selenitos o selenio orgánico. Así mismo se ha demostrado que la metionina podía proteger en contra de la toxicidad por selenio, pero solamente cuando es adicionada vitamina E en la dieta del animal. Se ha observado que durante la ingestión de dietas altas de arsénico se incrementa la secreción biliar de selenio dentro del intestino.

La toxicosis por selenio también se ha visto disminuida cuando hay interacción con mercurio, cadmio, cobre y plata ²²⁻²⁵.

3.3.2 MECANISMO DE TOXICIDAD.

Los mecanismos bioquímicos de una selenosis siguen siendo oscuros. Es probable que el selenio ejerza su efecto tóxico mediante la inhibición enzimática de los sistemas de oxido-reducción del organismo. Cuando el selenio se administra en forma de selenato, entra al organismo y se reduce a selenito; así es llevado al torrente sanguíneo al hígado y al bazo donde es reducido a selenio elemental por la glucosa. El selenio elemental no es toxico. Cuando el organismo no puede reducir el selenito por deficiencia de glucosa o exceso de él, se produce el ataque a las células destruyéndolas. El selenito inhibe aparentemente algunos sistemas enzimáticos tales como la succinato deshidrogenasa. Parece existir también una reducción importante de metionina en el hígado, debido

supuestamente a la oxidación de los grupos sulfhidrilo. Recientemente se ha sugerido que la toxicidad del selenio podría deberse a la interacción del selenito con la glutatión para formar selenotrisulfitos activos para producir superóxidos y peróxidos de hidrógeno²⁶. El selenio está ligado a las proteínas, principalmente globulinas, se encuentra distribuido por todo el cuerpo, pero en algunos órganos en los que se deposita con mayor proporción son: hígado, riñones, bazo y corazón²⁷. Las concentraciones de selenio en los tejidos tienden a reflejar las concentraciones de selenio en la dieta²⁸.

La intoxicación por selenio puede o no presentar signos característicos debido a que existen distintas presentaciones dependiendo de la dosis consumida y del tiempo de exposición.

3.3.3 TOXICIDAD AGUDA.

La toxicidad aguda es causada cuando se ingiere suficiente cantidad de selenio para causar signos severos y repentinos de intoxicación. Normalmente la muerte se presenta en pocas horas, se puede observar una muerte repentina o bien puede haber signos como ataxia, posturas anormales, postración y diarrea. La muerte se presenta por falla respiratoria. La intoxicación aguda también se puede presentar accidentalmente o experimentalmente, proporcionando grandes cantidades de selenio. La dosis mínima letal se ha señalado de 1.5 a 30 mg/kg de peso corporal cuando las sales fueron proporcionadas en forma oral, subcutánea intraperitoneal, o intravenosa^{23,28,29}. Las lesiones observadas en la toxicidad aguda incluyen hemorragias petequiales en el endocardio, congestión aguda y hemorragias difusas en los pulmones. En los rumiantes, el omaso puede encontrarse congestionado y hemorrágico y hay una descamación de la mucosa del epitelio. Puede haber enteritis, hemorragia intestinal y ocasionalmente colitis proctitis. El hígado puede estar congestionado, hemorrágico, exhibiendo degeneración parenquimatosa, con necrosis focal. Los riñones presentan degeneración parenquimatosa, hemorragias y nefritis^{12,28,25}.

3.3.4 TOXICIDAD CRÓNICA.

Hay dos tipos de envenenamiento crónico que dependen de la forma química de selenio ingerido. El "vértigo ciego" ocurre cuando los animales ingieren durante varias semanas o meses compuestos de selenio solubles en agua que se encuentran de forma natural en plantas acumuladoras. Entre las plantas acumuladoras se encuentran muchas especies de *Astragalus* y algunas especies de *Machaeranthera*, *Haplopappus*, y *Stanleya*. En las primeras etapas de la enfermedad, los animales caminan errantes, frecuentemente en círculos no prestan atención a los objetos que hay en su camino y tropiezan con ellos o pasan por encima de los mismos. La temperatura corporal y la respiración puede estar dentro de parámetros normales, pero finalmente los animales pueden llegar a morir^{23,28,12,29}.

Otra forma de intoxicación de selenio es la llamada enfermedad alcalina, la cual es más crónica que el vértigo ciego, y frecuentemente toma años para manifestarse por sí misma. Su causa se debe al consumo de plantas o granos que contienen selenio insoluble, unido a proteínas. Ésta es una consecuencia de consumir alimentos que van de 5 a 40 mg/kg de selenio en periodos de semanas a meses. Los signos más importantes en el ganado incluyen cojera, malformación de pezuñas, pérdida de pelo y emaciación. Los borregos no exhiben usualmente lesiones en pezuña y lana, pero la reproducción está afectada^{23,28,12,29}.

3.3.5 CONCENTRACIONES MÁXIMAS TOLERABLES.

Los requerimientos de selenio en la dieta van de 0.1 a 0.3 ppm en materia seca. Se ha llegado a observar signos de toxicidad cuando se proporcionan 4 ppm de selenio. En forma general se considera que 2 ppm en materia seca es la concentración máxima de tolerancia en todas las especies^{30,13,31}.

3.4 FORMAS DE SUPLEMENTACION DEL SELENIO.

3.4.1 VENTAJAS DE LAS SALES DE SELENIO.

El uso de mezclas fortificadas parece un método prometedor para la prevención de la deficiencia de selenio³². Las mezclas minerales a libre demanda para el ganado deben ser formuladas de tal manera que proporcionen de 0.1 a 0.3 mg de Se/Kg de materia seca.

Para esta practica el Selenio es adicionado al alimento como Selenato y/o Selenito de Sodio que son igualmente efectivos, pero el Selenato es más preferido por ser de más baja toxicidad y menos irritante. Las soluciones de Selenato de sodio (1mg de Se/mL) son más disponibles para el uso inmediato.

3.4.2 INCONVENIENTES DE LAS SALES DE SELENIO.

El uso de mezclas de sales fortificadas puede presentar algún inconveniente al no tener un control en la suplementación individual de los animales.

3.5 BOLOS DE SELENIO

3.5.1 VENTAJAS DE LOS BOLOS

Los bolos son una tableta en forma de cápsula, son una forma de dosificación útil para el ganado bovino, ovino y caprino, ampliamente utilizada en Estados Unidos y otros países.

Estas formas farmacéuticas se administran por vía oral y son retenidos en el retículo-rumen³³. Los primeros prototipos fueron muy demandados por ser más efectivos en el mantenimiento y elevación de Selenio en sangre hasta por cuatro

años³⁴. La principal ventaja es la dosificación exacta que se administra a cada animal y minimiza el riesgo de toxicidad.

3.5.2 INCONVENIENTES DE LOS BOLOS

El inconveniente de los bolos, es su administración dado que es más trabajosa. requiriéndose de una persona que lo proporcione todos los días con una pistola especial de bolos, la cual sirve para sostener el bolo y posteriormente dejarlo caer en la boca del animal.

3.5.3. BOLOS DE LIBERACION PROLONGADA DE SELENIO

3.5.3.1 VENTAJAS DE LOS BOLOS LIBERACIÓN PROLONGADA

Los bolos intrarruminales tienen la ventaja de proporcionar cantidades de Selenio por periodos más prolongados de tiempo que cuando se suplementa en forma parenteral, por lo que se puede llegar a proporcionar mayor seguridad en la prevención de deficiencia de selenio³⁵. La suplementación de un bolo proporciona Selenio aproximadamente por 120 días. La liberación prolongada se puede lograr controlando la densidad de la formulación o el tamaño del dispositivo³⁶.

3.5.3.2 INCONVENIENTES DE LOS BOLOS DE LIBERACION PROLONGADA

El manejar la densidad del bolo es un factor crítico determinante de la retención del sólido en el saco. Por lo tanto en este caso es importante considerar un rango de densidades de 1.5 a 8.0, dependiendo del tipo de animal al cual va dirigido el bolo³⁷.

3.6 INYECTABLES DE SELENIO

3.6.1 VENTAJAS DE LOS INYECTABLES

La utilización de la vía parenteral para la administración de medicamentos en los pequeños rumiantes, presenta una serie de ventajas como son; la elevada biodisponibilidad, la ausencia del efecto de primer paso, el acceso del principio activo a la circulación sistémica sin necesidad de salvar barreras fisiológicas y la posibilidad de controlar la liberación de moléculas durante largos periodos de tiempo³⁸.

En el caso de la administración parenteral de Selenio resulta ser el mejor método para restaurar las concentraciones del Selenio cuando es necesario corregir deficiencias severas o agudas, por ejemplo durante la gestación donde la demanda de microelementos es mayor³⁹.

Se han empleado exitosamente soluciones acuosas de selenio administradas por vía subcutánea o intramuscular²⁸. Y se ha determinado que las inyecciones subcutáneas de selenito de sodio, son un medio para la prevención de enfermedades por la deficiencia de Selenio del ganado en pastoreo¹⁴.

Las ventajas más importantes de los inyectables con Selenio vía intramuscular o subcutánea son: la posibilidad de asegurar completamente su consumo, asegurar que el Selenio llegue al sitio deseado y específicamente en caso de la vía subcutánea, lograr la formación de un depósito en éste tejido, obteniendo una liberación más lenta del elemento y por lo tanto una dosificación controlada, con un menor número de inyecciones en el animal.

3.6.2 INCONVENIENTES DE LOS INYECTABLES

La inyección parenteral de Selenio en forma de un preparado de Se-vitamina E se emplea profusamente como técnica profiláctica y terapéutica en las áreas endémicas de deficiencia de Selenio. Tiene la ventaja de una respuesta rápida y el

control eficaz de la dosis, aunque las inyecciones intramusculares y subcutáneas de dosis terapéuticas de Selenio pueden causar irritación y necrosis local, estos efectos no son de gran influencia por el beneficio que aportan estas formulaciones^{40,45}.

3.7 DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN EL RUMEN

3.7.1 PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS.

Los rumiantes poseen un órgano digestivo anterior llamado retículorumen, el cual funciona como el sitio inicial para el “rompimiento” microbiano de nutrientes complejos incluida la celulosa. La fermentación activa de bacterias simbióticas y protozoarios realiza el proceso. Los metabolitos de la fermentación así como los propios microorganismos son utilizados por el animal para satisfacer sus propios requerimientos metabólicos para crecimiento, mantenimiento y producción.⁴¹

El retículorumen puede ser visualizado como una “cuba” de fermentación de 100 a 200 litros en las vacas y de 10 a 15 litros en las ovejas y cabras. Tiene un orificio de entrada en el extremo proximal del esófago a través del cual entran la comida y la saliva “amortiguadora”, y una salida esfínter a través de la cual el contenido del rumen entra al abomaso o “estómago verdadero”, después de pasar a través de un “filtro”, el omaso (ver fig.15). El tracto digestivo restante es similar al de la mayoría de los mamíferos monogástricos.⁴¹

Un dispositivo de retención en rumen (RRD del inglés: “Rumen Retention Devices”) con una densidad mayor a 2.5 g/mL asegura la disposición del RRD en el retículo. Los RRD’s que dependen de su geometría para su retención, flotan libremente por toda la extensión del rumen. Los RRD’s son administrados oralmente por medio dispositivo especial llamado “pistola de bolos”.⁴¹

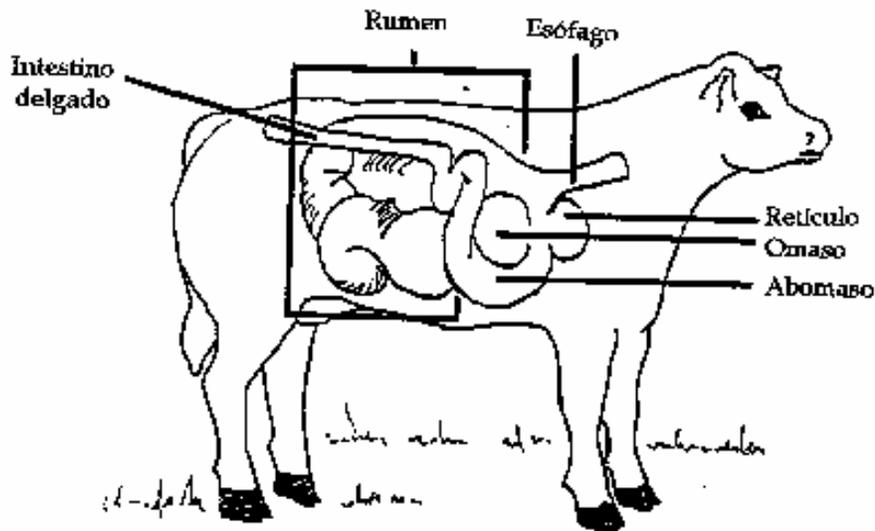


Fig. 15. El sistema digestivo de un rumiante mostrando la posición relativa de los órganos digestivos.⁴¹

El reticulorumen proporciona una oportunidad única para la aplicación de sistemas de liberación; un dispositivo mantenido allí por medios adecuados puede servir como una plataforma para la liberación prolongada de medicamentos profilácticos o terapéuticos.⁴¹

El tracto alimenticio de los rumiantes se extiende antes de su verdadero estomago (abomaso) en una serie de cámaras (rumen, retículo, omaso) ver fig. 16. Una retención prolongada dentro del retículo-rumen puede lograrse mediante el control de la densidad de la formulación o el tamaño del dispositivo. El dispositivo o la formulación puede mantenerse en el retículo-rumen por días, semanas, meses o años, dependiendo del tiempo de liberación requerido para el fármaco.⁴²

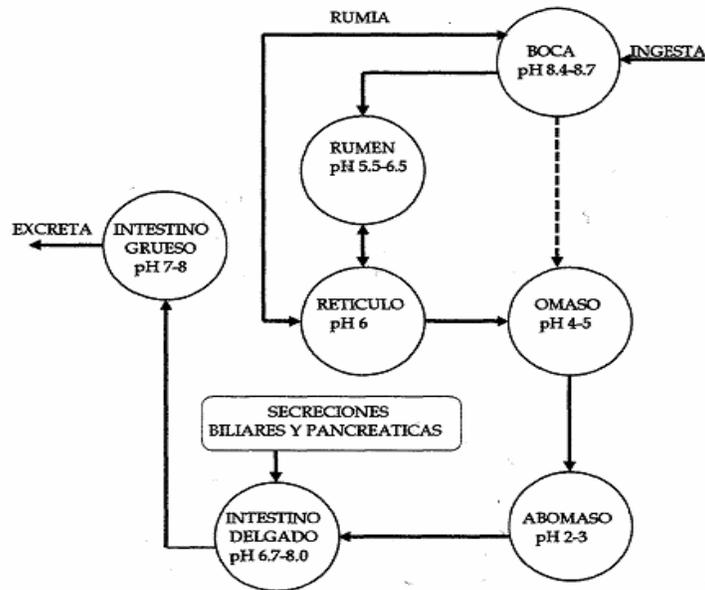


Fig. 16. Diagrama del tracto gastrointestinal de los rumiantes ⁴²

3.7.2. POSIBILIDADES PARA LA LIBERACION DE ACTIVOS

Una variedad de principios activos han sido usados en RRD's con propósitos profilácticos o terapéuticos (ver tabla 5).

Los dispositivos de retención en rumen pueden asegurar la liberación controlada de un fármaco antihelmíntico durante la temporada de pastoreo. El uso de estos dispositivos esta particularmente bien ajustado para el tratamiento de enfermedades parasitarias en rumiantes. ⁴³

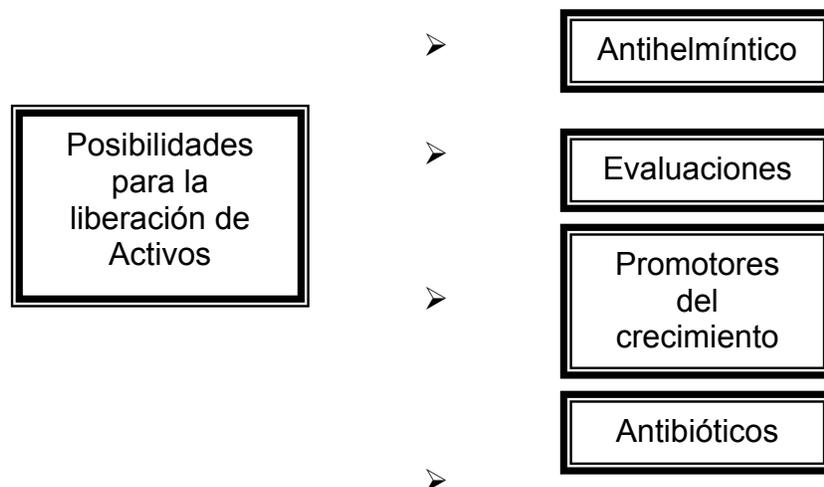


Tabla 5. Grupos de Fármacos Incluidos en RRD's

3.7.3 RAZONES PARA EL ÉXITO ACTUAL DE LOS RRD's

Las siguientes son razones importantes en la generación e interés en los RRD's

Reducción del estrés debido a la poca manipulación (manejo) de los animales.

Existen pérdidas económicas debidas a la manipulación repetida de los animales por tratamiento. Estas pérdidas son difíciles de cuantificar pero pueden ser considerables. Reduciendo el número de episodios de manipulación el ganadero obtendrá un beneficio económico que se observara como un incremento en el peso del animal, mayor producción y una menor tasa de mortalidad total.^{41, 44}

3.7.4 VENTAJAS DE DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN EL RUMEN

Un dispositivo de retención en rumen (RDD's) asegura la liberación controlada del fármaco, así como su mantenimiento en el rumen por días, semanas, meses o años, dependiendo del tiempo de liberación requerido del fármaco. Los RDD's se agrupan en dos categorías básicas, aquellos que liberan activo de manera constante a lo largo de todo su tiempo de vida en el rumen, dispositivos de liberación sostenida, y los que liberan dosis discretas de una forma pulsátil, dispositivos de liberación intermitente⁴⁶.

3.7.5 INCONVENIENTES DE DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN EL RUMEN

Las características anatómicas y fisiológicas de los animales rumiantes necesitan características de diseño especiales para los RDD's. Los mayores inconvenientes que se presentan son la regurgitación y las condiciones extremas en el rumen como el pH y la actividad enzimática microbiana^{46,45}

3.8 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA (*CONTROLLED RELEASES*).

Es la terminología adoptada por la FDA (ver tabla 6) para definir aquellos sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcanzan objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales. En la terminología adoptada por la Unión Europea y por la USP 23, a los sistemas de liberación controlada se les denomina sistemas de liberación modificada (*modified release*). Dentro de este grupo se definen dos tipos de sistemas de liberación modificada: los sistemas de liberación prolongada (*extended release*) y los sistemas de liberación retardada (*delayed release*)

Tabla 6. Sistemas de liberación modificada⁴⁷

UE	FDA	USP 23
S. Liberación modificada	S. Liberación controlada	S. Liberación controlada
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prolongada ➤ Retardada 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prolongada ➤ Retardada 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prolongada ➤ Retardada
Además: S. Liberación lenta.	Además: S. Liberación lenta	

3.8.1 SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Son aquellos sistemas que permiten una reducción de la frecuencia de dosificación, de por lo menos dos veces un intervalo de dosificación, es decir, un valor como mínimo del doble respecto al que presenta un sistema convencional.

3.8.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN RETARDADA.

Son aquellos sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración es decir presentan un significativo periodo de latencia; (un ejemplo de este sistema son los comprimidos recubiertos donde el fármaco no se libere en el estómago).

3.8.3 SISTEMAS DE LIBERACIÓN LENTA.

Son aquellos sistemas que liberan al fármaco más lentamente que un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es lo suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de la administración.

Son formulaciones que se diseñan con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que puedan presentarse utilizando los sistemas convencionales, de forma que permiten disminuir el valor de la concentración plasmática máxima.⁴⁸ En la figura 17 se muestran las diferentes formas de liberación de fármacos.

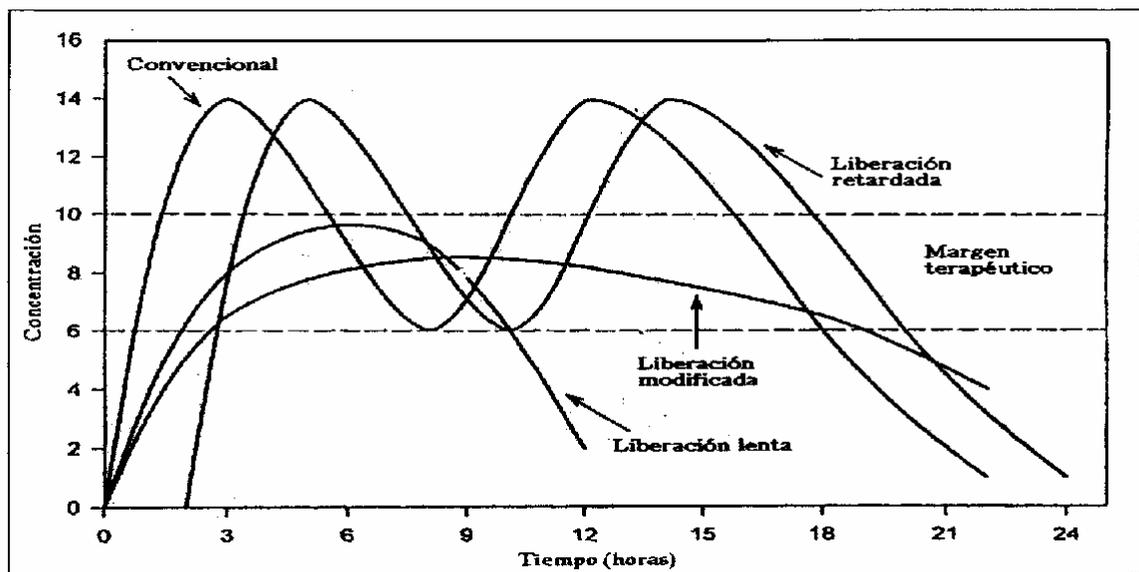


Fig. 17. Diferentes formas de liberación de fármacos.⁴⁷

3.8.4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA⁴⁷

Antes de señalar las ventajas que implica el empleo de este tipo de sistemas de liberación, conviene indicar que no todos los fármacos son susceptibles de ser formulados de esta manera, ya que deben reunir una serie de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y biofarmacéuticos.

Diversos fármacos pueden ser formulados en este tipo de sistemas, siendo en general fármacos con propiedades diuréticas, con actividad sobre el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y respiratorio, mientras que son mínimos los agentes antimicrobianos presentes en este tipo de formulaciones.

Dado que los sistemas de liberación modificada presentan casi siempre un mayor costo que los sistemas convencionales, su diseño y posterior comercialización esta justificado siempre que se presenten una serie de ventajas clínicas o prácticas tales como:

1. Reducción de la frecuencia de la administración a lo largo del tratamiento (reducción de la posología).
2. Disminución de la fluctuación de los niveles plasmáticos, con el consiguiente aumento de la eficacia y seguridad del tratamiento.
3. Mejor cumplimiento de régimen de dosificación por parte del paciente.
4. Incremento de los intervalos de dosificación.
5. Efecto terapéutico más uniforme.
6. Reducción de la irritación del tracto gastrointestinal y de otros efectos secundarios indeseables relacionados con dosis elevadas.

Los sistemas de liberación modificada no están exentos de inconvenientes, que hay que tener en cuenta, y que a través de la tecnología farmacéutica, es preciso evitar dado que la mayoría de ellos están relacionados con un diseño inapropiado de la forma de dosificación.

Los principales inconvenientes que presentan las formas de liberación modificadas son los siguientes:

- a) Costo elevado.
- b) Correlaciones *in vitro/ in vivo* impredecibles
- c) Efecto de **dose dumping**, por **causa** de una liberación rápida de fármaco.
- d) Dificultad de ajuste de la dosificación.
- e) Incremento del efecto de primer paso y de baja biodisponibilidad.
- f) Para las formas de administración oral, existe el inconveniente adicional de que la liberación del fármaco esta influenciada por los tiempos de tránsito gastrointestinal.
- g) Riesgo de acumulación.
- h) Falta de reproducibilidad.
- i) Pérdida de eficacia por ausencia de toma de una dosis (incumplimiento del paciente).
- j) Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continúa durante un largo período de tiempo.⁴⁷

3.8.5 CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA DE LIBERACIÓN⁴⁹.

Dentro de las características que debe tener un sistema de liberación prolongada son:

- Ser capaz de controlar la cinética de liberación, de tal forma que pueda adaptarse a la farmacocinética de diversos fármacos (flexible).
- Ser aplicable a una gran variedad de ingredientes activos, independientemente de sus propiedades fisicoquímicas (flexible).
- Ser capaz de controlar en forma reproducible una velocidad constante de liberación del fármaco.
- No ser demasiado sensible a variables fisiológicas tales como: motilidad, vaciado gástrico, **pH**, volumen de fluido, contenido intestinal, concentración y presencia de enzimas, estado de ayuno, tipo de alimentación presente,

posición física, nivel de actividad del paciente, variabilidad individual, estado del padecimiento entre otros.

- Estar fundamentado en principios fisicoquímicos.
- Ser capaz de conseguir el mayor nivel de dispersión del fármaco en el sitio de absorción.
- Mantener o incrementar la estabilidad del fármaco.
- La cantidad de excipiente que controla la liberación no debe agregar demasiado tamaño al producto.⁴⁹

3.8.6 CONSIDERACIONES EN EL DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA⁴⁷

El desarrollo de una nueva forma de dosificación de liberación modificada debe fundamentarse en una base farmacoterapéutica racional y no en una mera estrategia comercial.

El fármaco candidato que se ha de formular en un sistema de liberación modificada debe cumplir una serie de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y biofarmacéuticos.

a) Requisitos fisicoquímicos.

Para los sistemas de liberación modificada de administración oral, el valor del pH existente a lo largo del tracto gastrointestinal no debería influir en su velocidad de liberación o, en todo caso, tener una influencia despreciable.

Debe también verificarse la solubilidad del fármaco, en este ámbito de valores de pH, debe ser superior a 0.1 mcg/ml para valores de pH de 1- 8; valores de solubilidad inferiores a 0.1 mcg/ml darán lugar a biodisponibilidades bajas y con gran variabilidad; para valores de solubilidad inferiores a 0.01 mcg/ml, la absorción y la biodisponibilidad estarán limitadas por esta escasa solubilidad. El fármaco deberá tener un coeficiente de reparto apropiado entre los fluidos en que se disuelve a lo largo del tracto gastrointestinal y los lípidos de las membranas constituyentes del mismo.⁴⁷

b) Requisitos farmacocinéticos.

El fármaco debe presentar un comportamiento farmacocinético lineal; es decir, el aclaramiento plasmático debe ser independiente de la dosis. Para fármacos con actividad farmacológica intrínseca baja, el volumen de distribución no debe ser demasiado elevado, ya que cuanto mayor es el valor de este parámetro, mayores dosis de fármaco deben incorporarse a la formulación para alcanzar las concentraciones terapéuticas. El fármaco debe poseer un tiempo de vida media no superior a las 12 horas para que tenga sentido diseñar un sistema de liberación modificada. Si posee un tiempo de vida media muy corta (< 1 hora) se presenta el inconveniente de que para producir niveles plasmáticos eficaces se requerirán dosis muy elevadas a fin de poder administrar el fármaco a intervalos posológicos aceptables. Los fármacos con valores de tiempo de vida media comprendidos entre 1 - 8 horas, serán los candidatos ideales para ser formulados en sistemas de liberación modificada.⁴⁷

C) Requisitos biofarmacéuticos

Se debe determinar que existe una buena absorción del fármaco a lo largo del tracto intestinal, incluyendo, especialmente, el colon.

La absorción debe realizarse mediante difusión pasiva. La biodisponibilidad del fármaco en el sistema de liberación modificada deberá ser completa.

Valores de biodisponibilidad inferiores al 75 % o con una gran variabilidad descalifican al fármaco como candidato a ser formulado en estos sistemas. Además, la influencia que pueda ejercer la dieta normal en la absorción del fármaco debe ser pequeña y reproducible.

En cuanto a la constante de velocidad de absorción (k_a), ésta debe ser elevada, al menos de un orden de magnitud superior a la constante de velocidad que rige el proceso de liberación cuando el fármaco se administra en forma de solución, a fin

de asegurarse que es el proceso de liberación y no el absorción el factor que está condicionando o controlando los niveles plasmáticos.

De acuerdo con lo expuesto, se resumen a continuación las principales características que descartan a un fármaco para ser formulado en un sistema de liberación modificada.

1. Un tiempo de vida media muy corto o muy largo.
2. Un índice terapéutico estrecho, que implica un mayor riesgo si se produce una liberación masiva no deseada del fármaco (**dose dumping**).
3. Actividad farmacológica intrínseca baja, que obligaría a utilizar dosis excesivamente elevadas de fármaco, lo que tecnológicamente haría no viable la formulación.
4. Absorción pobre del fármaco en el tracto intestinal, especialmente a nivel de colon.
5. Absorción del fármaco mediante un proceso activo, localizado en una zona concreta del tracto gastrointestinal.
6. Escasa solubilidad del fármaco o una velocidad de disolución muy lenta, que conllevarían problemas de absorción.
7. Fármacos que poseen un efecto de primer paso importante.⁴⁷

3.8.7 DIFERENTES MECANISMOS Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA^{38,50}

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada necesita, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación .

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, es conveniente establecer la siguiente clasificación.

- a) Sistemas monolíticos o matriciales
- b) Sistemas reservorio
- C) Sistemas activados por el disolvente
- d) Sistemas controlados químicamente

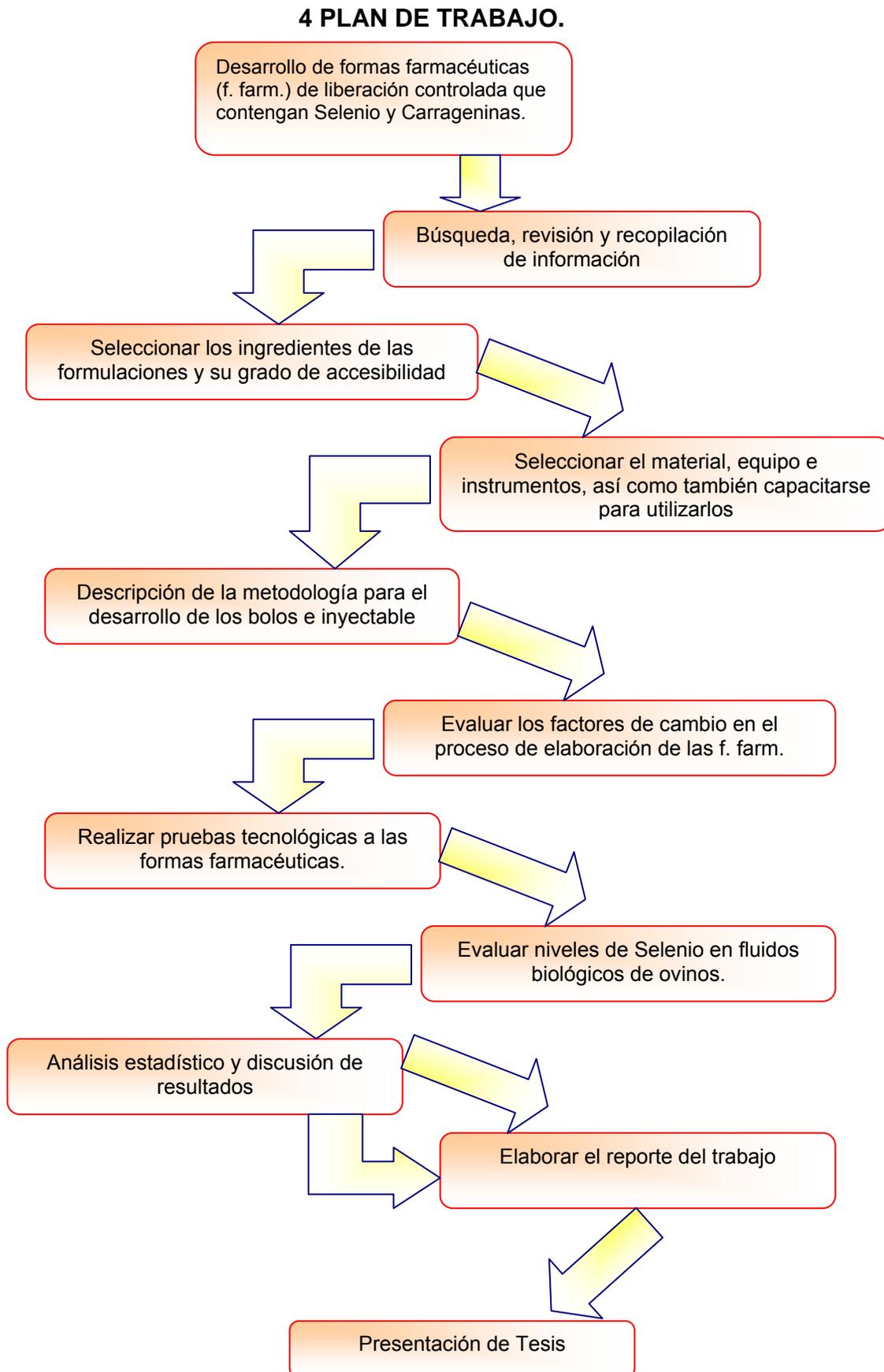


Fig.18 Diagrama del desarrollo del plan de trabajo.

5. METODOLOGIA

5.1 PLANTEAMIENTO DE LA FORMULACIÓN

Para el planteamiento del desarrollo de las formulaciones (bolo e inyectable) de Selenio con Carrageninas de liberación prolongada, fue necesario fijar de forma adecuada los ingredientes de la formulación, basándonos en la función de cada uno (ver tabla 7), para obtener la forma farmacéutica deseada.

Tabla 7. Funciones de las materias primas utilizadas.

INGREDIENTE	FUNCIÓN
Selenito de Sodio	Principio activo
Selenato de Bario	Principio activo
Hierro Reducido	Densificador
Carrageninas	Biopolimeros, Matriz
B H T	Antioxidante
Metilparabeno	Conservador
Propilparabeno	Conservador
Agua Desioizada	Vehículo
Methocel K15M	Aglutinante
Avicel PH 101 y 200	Diluyente
Esterato de Magnecio	Lubricante
Talco	Lubricante

Una vez establecidas las funciones de cada una de las materias primas se realizaron diferentes formulaciones para llegar a establecer la mejor formulación.

La cantidad de principio activo en las formulas se calculo a la dosis terapeutica.

Dosis para los bolos
12mg de Se/Kg de peso
360mg de Se/Bolo

5.2 FORMULACIONES PARA LOS BOLOS

En esta etapa, se formularon 8 bolos, los cuales fueron analizados para elegir la formulación de mejor desempeño tecnológico, para una adecuada administración en los animales (ver tabla 8).

Las formulaciones se desarrollaron basándose en la variación del principio activo, ó carragenina tipo iota y methocel K15M, los demás excipientes se tomaron de otro trabajo de tesis previamente realizado⁴⁴.

Tabla 8.Formulaciones de los diferentes bolos.

	formula 1	formula 2	formula 3	formula 4	formula 5	formula 6	formula 7	formula 8
MAT PRIMA	g/BOLO							
Selenio Orgánico	4.5	4.5						
Selenito de sodio			0.67	0.67	0.58	0.58	0.58	0.58
Hierro	5.7	5.7	9.53	8.47	4.94	4.94	4.94	4.94
Carragenina	3	6	3	6	1.3	2.6	2.6	1.3
Avicel ph 200	1.5	1.5	1.5	1.5	4.62	2.02	3.32	3.32
Talco	1.5	1.5	1.5	1.5	0.19	0.19	0.19	0.19
Estereato de Mg	0.075	0.075	0.075	0.075	0.065	0.065	0.065	0.065
Methocel 15M					1.3	2.6	1.3	2.6
Total	16.275	19.275	16.275	18.215	12.995	12.995	12.995	12.995

Estas formulaciones se realizaron por la vía compresión directa que a continuación se señala:

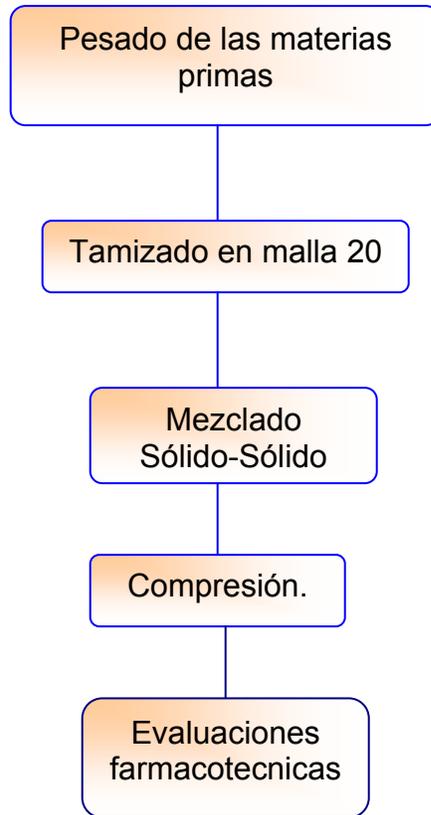


Fig.19 Diagrama de flujo que muestra la compresión directa

Una vez obtenida la mejor formulación se desarrollaron bolos con las diferentes sales de Selenio las siguientes formulaciones por la vía de compresión directa.

Tabla 9 Formulaciones con diferentes sales de selenio por compresión directa

MAT PRIMA	g/BOLO	g/BOLO	g/BOLO
Selenito de Sodio	0.58	--	--
Selenato de Bario	--	1.1025	--
Hierro	4.94	4.94	4.94
Carragenina	1.3	1.3	1.3
Methocel 15M	1.3	1.3	1.3
Avicel ph 200	4.62	4.62	4.62
Talco	0.19	0.19	0.19
Estereato de Mg	0.065	0.065	0.065
T Total	12.995	13.5175	12.415

Como en estas formulaciones la dureza fue baja cualitativamente para los fines requeridos se decidió que estas mismas formulaciones se realizaran por granulación vía húmeda para mejorar y obtener los bolos con la dureza deseada.

5.3 FORMULACIONES PARA EL INYECTABLE

En esta etapa, se realizó un perfil de solubilidad para evaluar la capacidad máxima de carragenina en la formulación.

Tabla 10 Perfil de solubilidad de Carragenina tipo Kappa.

%	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5
Soluble	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Resuspendible	+++++	+++++	+++	++	-	---	-----	-----	-----

De acuerdo a este perfil se determinó el % que debería llevar de carragenina tipo kappa en el inyectable, para que tuviera una fácil resuspendibilidad e inyectabilidad.

La cantidad de los demás excipientes se tomó de otra investigación de Tesis previamente realizada.⁴⁵

La cantidad de principio activo en las fórmulas se calculó a la dosis terapéutica.

Cantidad de Selenio en el inyectable.

1.5mg de Se/mL de solución inyectable.

6. PROCEDIMIENTO

Para la elaboración de los bolos y el inyectable de liberación prolongada, se procedió de la siguiente manera:

Ubicar los reactivos que se utilizaron para la elaboración de las formas farmacéuticas.

Reactivos.

- Selenito de Sodio Valno, S.A de C.V. Lote 0347C7
- Selenato de Bario Aldrich Chemical Company, Inc.
Lote 05820JU
- Hierro Reducido Distribuidora Lemercke Mallinckrodt
Lote CQ4381
- Carragenina, tipo PF FMC, BioPolymer. Lote 50621089
- Carragenina Kappa FMC, BioPolymer. Lote 90305060
- Methocel K15M Colorcon Lote PB280112NO1
- Avicel pH 200 FMC, BioPolymer. Lote M334C
- BHT Comercial Química Sandan, S.A de C.V.
- Propilparabeno Astroquim Lote: 010896
- Metilparabeno Astroquim Lote: 200201015MS
- Estereato de Magnesio Pisa Agropecuaria, S.A. de C.V.
Lote OKP1142.
- Talco Nutrerfarma, S.A de C.V.
Lote K29644070.

Litado de materias primas que se requieren para la elaboración de bolos.

Pesar las materias primas.

- Una vez hecho lo anterior se procede a pesar cada materia prima conforme a la siguientes tablas:

Tabla 11. Formulación con Selenito de Sodio por granulación húmeda.

MAT PRIMA	g/BOLO
Selenito de Sodio	0.7594
Hierro	5.3242
Carragenina	1.4011
Avicel PH 200	4.9739
Methocel K15M	1.4011
Estereato de Mg	0.1401
Total	13.9998



Fig. 20. Bolos de liberación prolongada de Selenio de Sodio obtenidos por granulación húmeda

Tabla 12. Formulación con Selenato de Bario por granulación húmeda.

MAT PRIMA	g/BOLO
Selenato de Bario.	1.1978
Hierro	5.1480
Carragenina	1.3547
Avicel PH 200	4.8093
Methocel K15M	1.3547
Estereato de Mg	0.1354
Total	13.9999

**Fig. 21.** Bolos de Liberación prolongada de Selenato de Sodio obtenidos por granulación húmeda

Tabla 13. Formulación Placebo por granulación húmeda.

MAT PRIMA	g/BOLO
-----	-----
Hierro	5.6290
Carragenina	1.4814
Avicel PH 200	5.2590
Methocel K15M	1.4814
Estereato de Mg	0.1481
Total	13.9989

**Fig. 22** de Bolos de Liberación prolongada placebo obtenidos por granulación húmeda

METODO DE FABRICACIÓN DE BOLOS

La forma de compresión fue por medio de la vía húmeda, que a continuación se muestra en el siguiente diagrama.

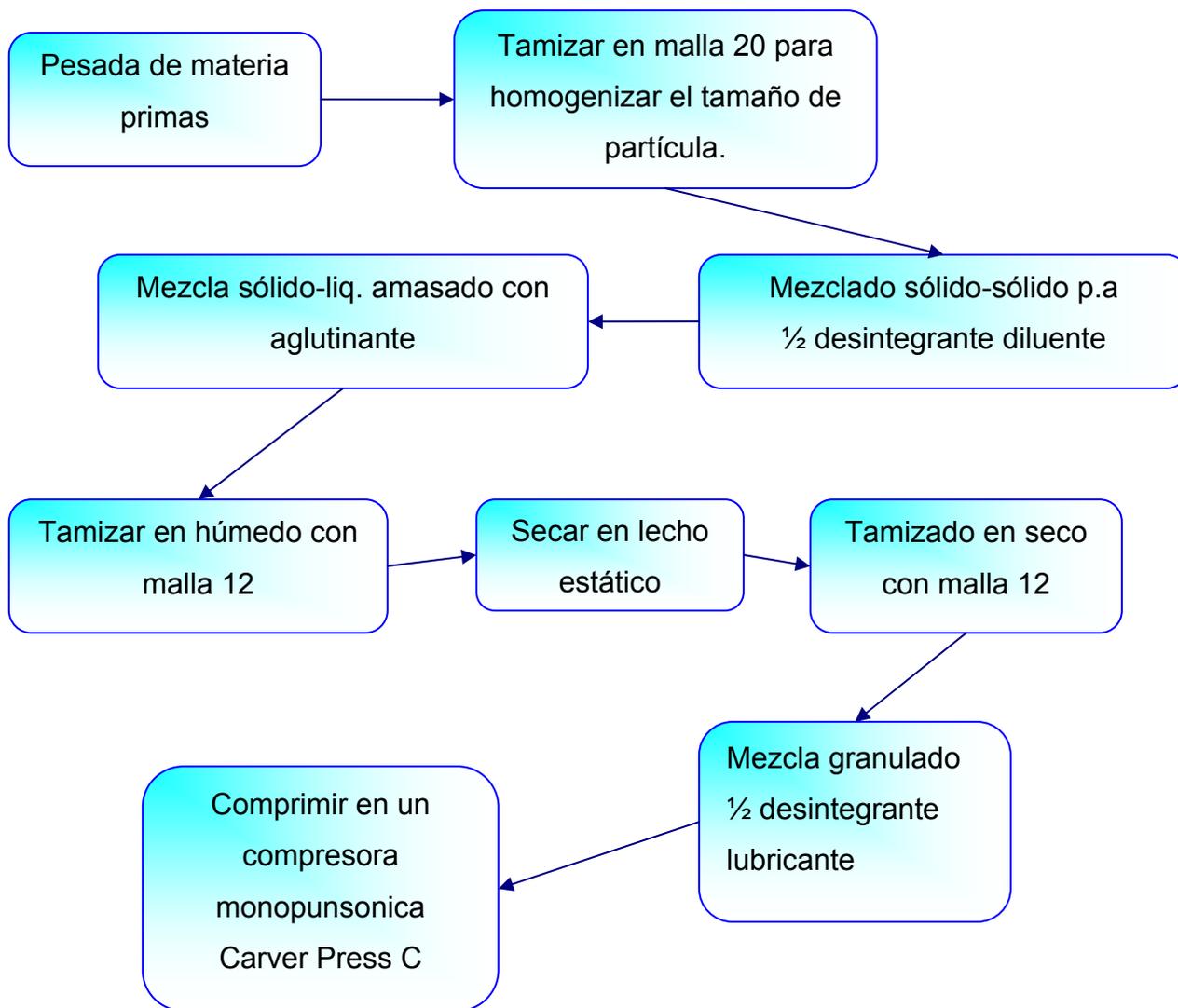


Fig. 23 Diagrama de flujo que muestra la granulación húmeda

ELABORACION DEL INYECTABLE.

Para la elaboración del inyectable se procedió de la siguiente manera:

Tabla 14 Formulación del inyectable con Selenito de Sodio.

MAT PRIMA	%
Selenito de Sodio	1.11
Carragenina	2.0
BHT	0.02
Metilparabeno	0.18
Propilparabeno	0.02
Agua desionizada	c.v.p

Tabla 15 Formulación del inyectable con Selenato de Bario.

MAT PRIMA	%
Selenato de Bario	1.81
Carragenina	2.0
BHT	0.02
Metilparabeno	0.18
Propilparabeno	0.02
Agua desionizada	c.v.p

ELABORACION DEL INYECTABLE

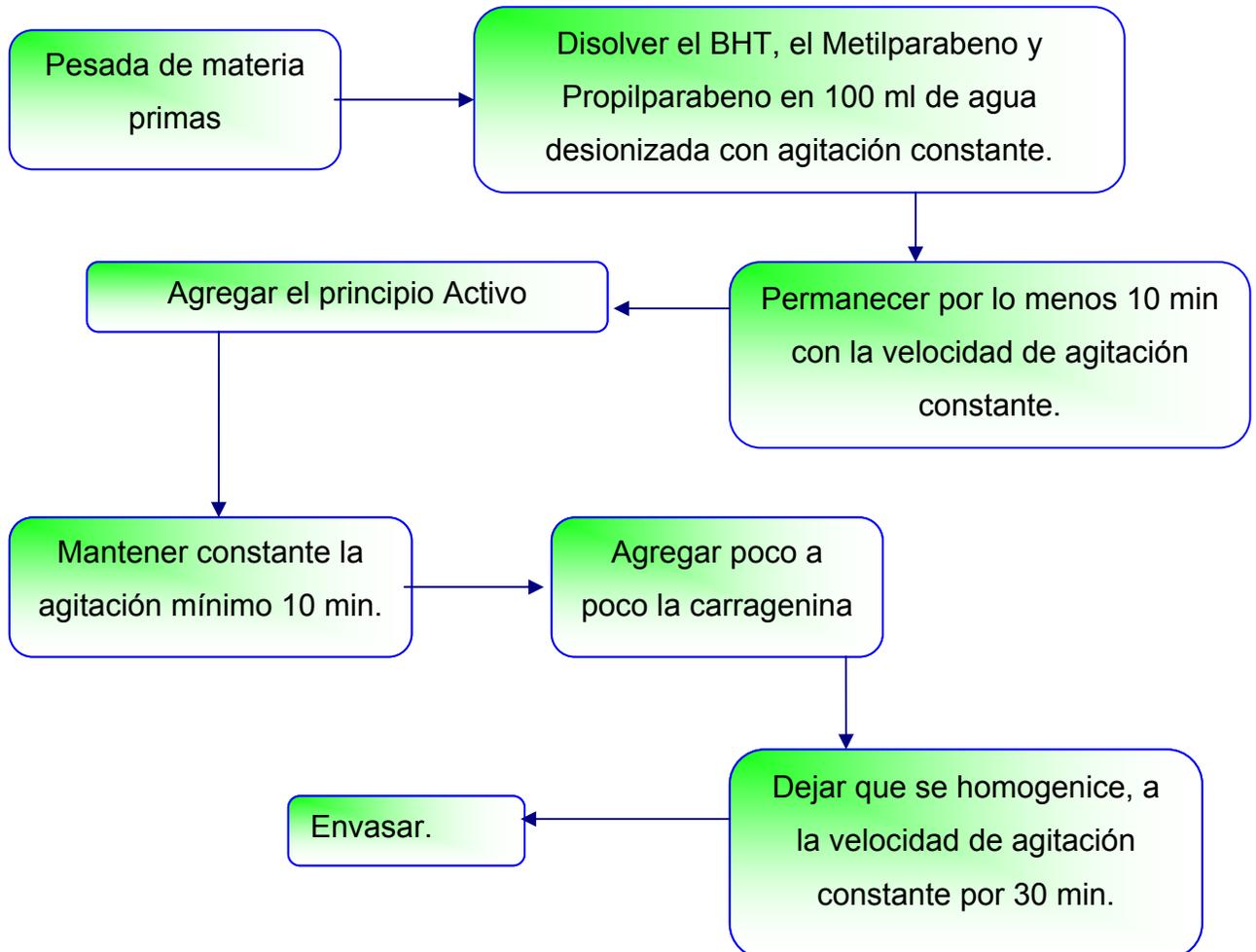
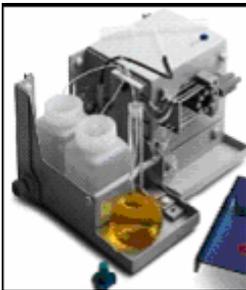


Fig. 24 Diagrama que muestra el desarrollo del inyectable.

TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS.

EQUIPO

Tabla 16. Especificaciones del equipo utilizado durante el análisis de muestras biológicas

EQUIPO	PRESENTACION	ESPECIFICACIONES
Balanza analítica		Modelo P1210 AB204-S METTLER TOLEDO
Espectrofotómetro de Absorción Atómica		Spectral AA 800 Varian Australia
Generador de Hidruros		VGA 77 Varian Australia
Horno de microondas		Mars 5 CEM corporation Falcon USA

REACTIVOS**Tabla 17.** Tabla de especificaciones de los reactivos utilizados durante el análisis de muestras biológicas

REACTIVOS	ESPECIFICACIONES	MARCA
Ácido nítrico	R. A. 65.4% de pureza	Baker México
Ácido clorhídrico	R. A. 36.5 - 38% de pureza	Baker México
Peróxido de hidrógeno	En solución al 30%	Baker México
Estándar de Selenio	1000 ± 3 µg/mL en 2% de ácido nítrico con 99.999% de pureza	High - Purity
Hidróxido de Sodio	Perlas 98.4% de pureza bajo en carbonatos	Baker México
Borohidruro de Sodio	98% de pureza	SIGMA
Agua	Desionizada 18Ωh	MilliQ

MATERIAL**Tabla 18.** Especificaciones del material utilizado durante el análisis de muestras biológicas

MATERIAL	ESPECIFICACIONES	MARCA
Vasos de teflón para horno de microondas	HP-500 plus Presión máxima 350psi Temperatura máxima 210 °C	Falcon USA
Membranas para los vasos	HP-500 Safety Membranas CEM 140 piezas	Use part #431300 Falcon USA
Sensor de temperatura de fibra óptica	Modelo FOT-L-CEM-1 Rango – 50 °C a 250 °C	CEM
Lámpara de Selenio	HC Lamp-Se N° parte 56-101270-00 N° de serie 01k0308	Varian Australia
Celda	Cuarzo	Varian Australia
Micropipeta	Capacidad 100-1000 µL	Finnpipette Labsystems
Micropipeta	Capacidad 5-50 µL	Finnpipette Labsystems
Micropipeta	Capacidad 1-5 mL	Finnpipette Labsystems
Pipeta volumétrica	1 mL	Kimax México
Matraz volumétrico	25 mL Tipo A	Kimax México
Matraz volumétrico	50 mL	Kimax

	Tipo A	México
Matraz volumétrico	1000 mL vidrio borosilicato	IVA Argentina
Probeta	1000 mL vidrio borosilicato	IVA Argentina
Probeta	10 mL \pm 0.10 mL PE 20 °C	Kimax México

GASES

Tabla 19. Especificaciones de los gases usados durante el análisis de muestras biológicas

GASES	MARCA
Acetileno grado espectrofotometro	AGA de México
Nitrógeno 99.9% de pureza	AGA de México
Aire Comprimido	-----

En los siguientes diagramas de flujo, se mencionan de manera general los pasos que se llevaron a cabo para la evaluación de los bolos e inyetable de Selenio desarrollados (FES-C), en los diferentes animales de experimentación, así como, los pasos para el análisis de muestras biológicas, tanto su tratamiento previo en el horno de microondas y su cuantificación en el espectrómetro de absorción atómica por generador de hidruros.

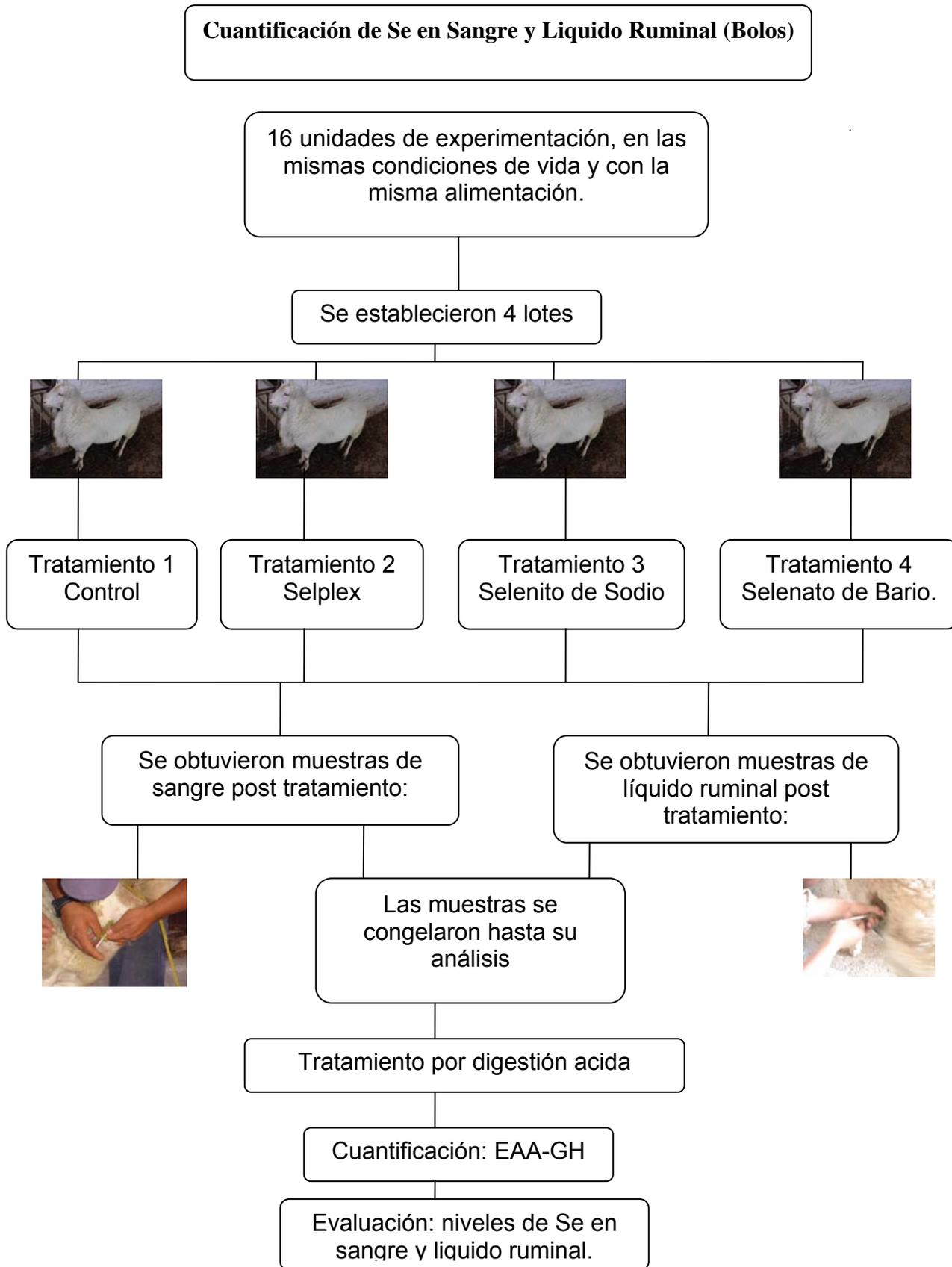


Fig. 25 Diagrama de flujo que muestra el procedimiento para cuantificar los niveles de Se en sangre y líquido ruminal.

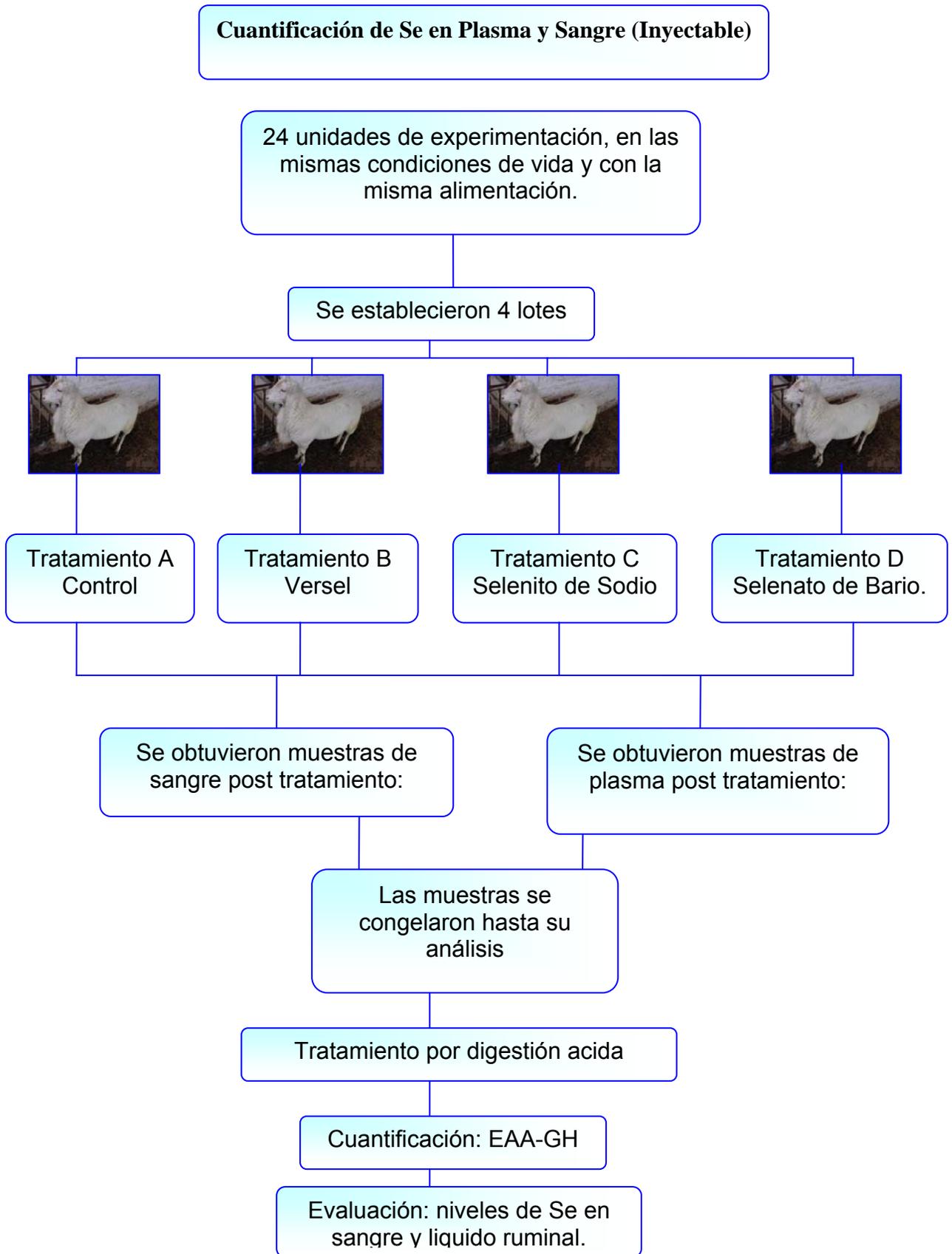


Fig.26 Diagrama de flujo que muestra el procedimiento para cuantificar los niveles de Se en sangre v plasma

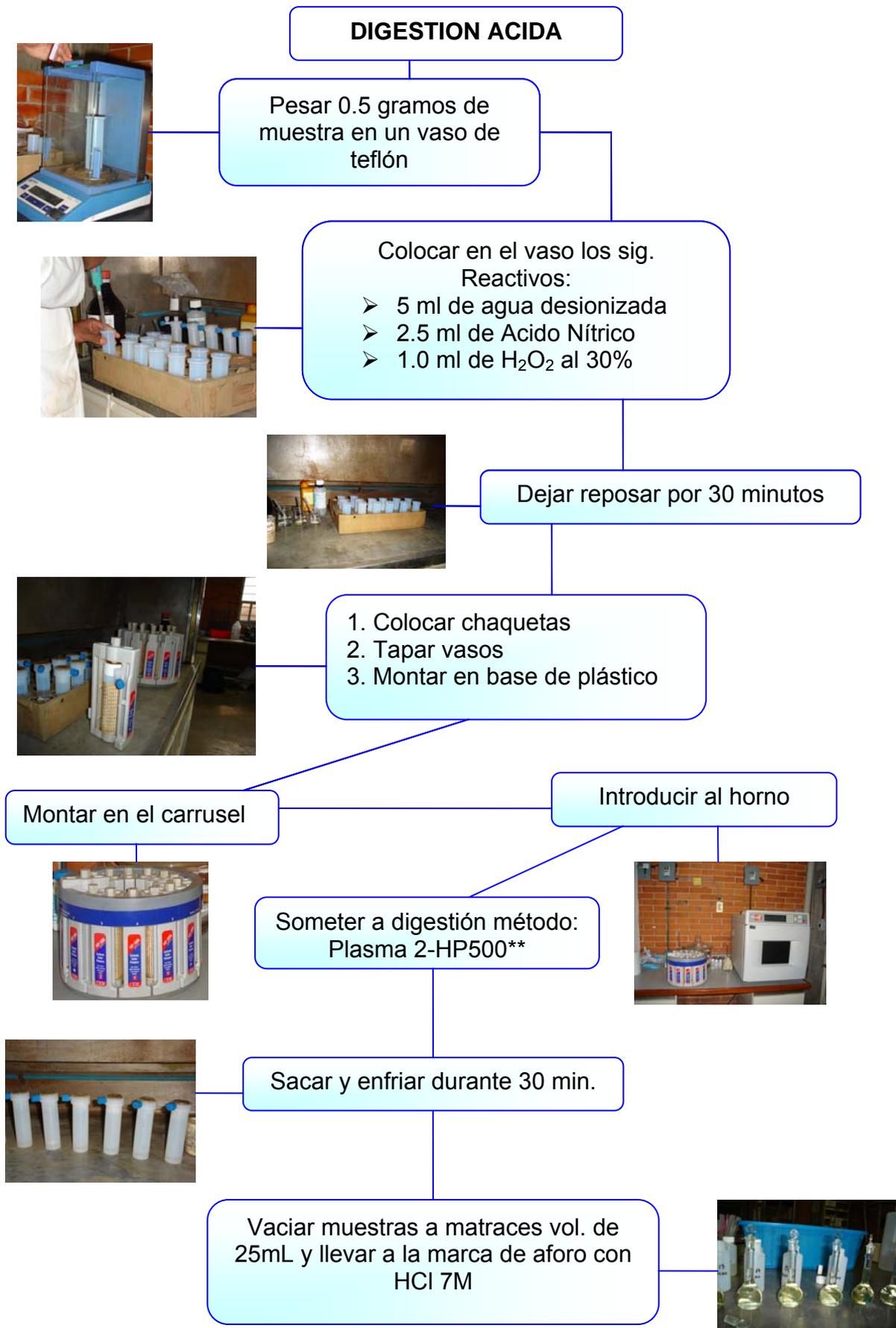


Fig. 27 Diagrama de flujo que muestra el procedimiento de la Digestión acida.

****Tabla 20.** Método de Plasma 2-HP500

Etapa	Potencia		Tiempo de alcance	Presión psi	Temperatura °C	Tiempo de mantenimiento
	máxima	%				
1	1200w	100	5 min.	350	120	2 min.
2	1200w	100	5 min.	350	170	5 min.

CUANTIFICACION EN EAA-GH

Tabla 21. Curva de calibración de Selenio con las concentraciones estándares para preparar la curva de calibración para leer en EAA-GH.

Conc. (mcg/L)	Abs	SCE(i)
0	0	
0	-0.0017	
0	-0.0008	1.44667E-06
2	0.0277	
2	0.0319	
2	0.0309	9.62667E-06
6	0.1127	
6	0.1163	
6	0.1191	2.05867E-05
10	0.203	
10	0.2058	
10	0.2078	1.16267E-05
14	0.29	
14	0.2936	
14	0.2948	1.248E-05
18	0.3711	
18	0.3752	
18	0.3763	1.502E-05
ERROR PURO		7.07867E-05

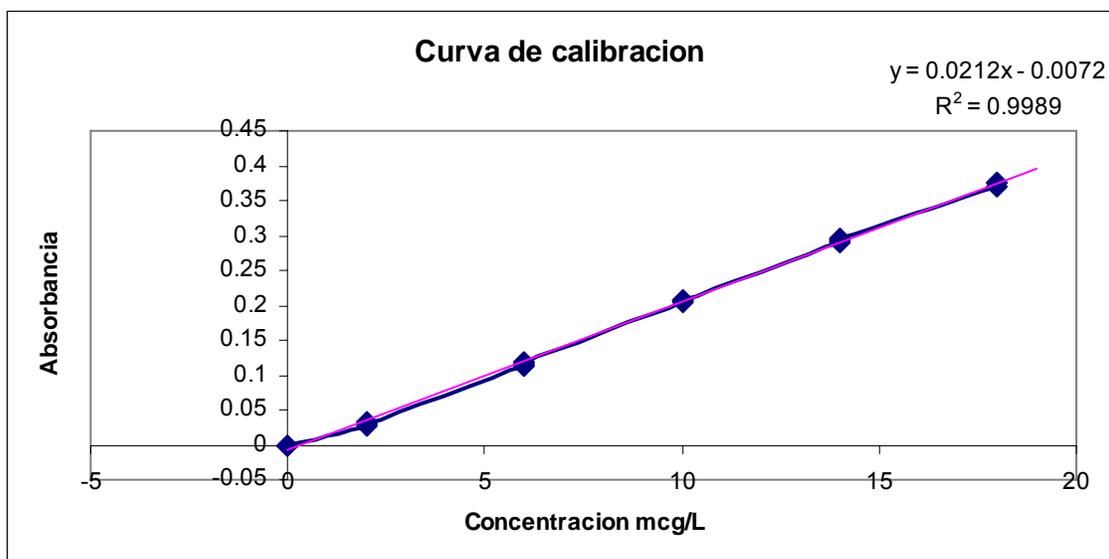


Fig. 28. Curva de Calibración del Selenio.

Tabla 22 Parámetros estadísticos para la aceptación de la curva.

	a_1	a_0	
Pendiente = Sensibilidad = $a_1 =$	0.021	-0.007	= Blanco = a_0
Desviación estándar de $a_1 = s_{a1}$ =	0.000	0.002	= s_{a0} = Desviación estándar de a_0
Estimación de la $R^2 =$	0.999	0.005	= Desviación estandar del residual
Estimador de $F_{regresión} =$	15157.252	16.000	= grados de libertad de los residuales
$SCE_{Regresión} =$	0.329	0.000	= $SCE_{Residual}$

Tabla 23. Linealidad del sistema.

Resultados de la Prueba de Linealidad					
Número de niveles del estándar = 5					
Fuente de variación	SCE	gl	CM	F	Valores críticos de $F_{\alpha=0.05}$
Regresión	0.329	1	0.329	60382.632	4.667
Error del modelo	2.763E-04	3	9.210E-05	16.913	3.411
Error puro	7.079E-05	13	5.445E-06		
Total	0.329	17			

Una vez teniendo la curva de calibración se leen las muestras tratadas en un tiempo no mayor de 48 hrs después de la digestión ácida.

7 RESULTADOS Y DISCUSION.

De acuerdo a las formulaciones mostradas en la tabla 8 (ver pagina 53) se realizaron diferentes tipos de evaluaciones para determinar cual era la formulación más adecuada.

- Para las formulaciones de la 1 – 4 se pueden observar que no llevan la materia prima llamada Methocel K15M, en estas formulaciones se observó que los bolos elaborados se desintegraban con una gran facilidad a una temperatura de 25°C, la permanencia de su estructura dentro del agua desionizada era menor a 4 hrs, esto indicaba una inestabilidad de la forma farmacéutica, por lo que no cumplía a nuestros fines de permanecer estructuralmente por más de 15 días.
- Para la formulación 1 y 2 se nota que el principio activo es Selenio Orgánico pero el peso de este en el bolo es mayor, lo que tenia como resultado que el bolo era sumamente frágil y no cumplía con la dureza necesaria para poder ser administrados, independientemente que se requería mucho principio activo para cubrir las exigencias de la dosificación.

Para las formulaciones 5 – 8 se siguieron las siguientes evaluaciones para determinar cual era la mejor formulación:

- Se depositó un bolo de cada formulación en 100 mL de agua desionizada al mismo tiempo y se observó que se formo una capa de gel alrededor de cada bolo, pero la espesura de dicha capa cualitativamente era mejor en algunas que para otras siguiendo el siguiente esquema.

Formulación: 5 > 7 > 8 > 6

Espesor de capa de gel.

Estas formulaciones se observaron durante 15 días en 100 ml de agua desionizada y en condiciones y temperatura de laboratorio, observando lo siguiente:

- En las cuatro formulaciones se sigue observando la capa de gel, durante los 15 días de observación.
- En las formulaciones 6 y 7 el tamaño del bolo aumento un 30%. En los primeros días la formulación 6 el hierro comienza a oxidarse. En la formulación 7 la oxidación del hierro es muy escasa.
- En la formulación 5 el bolo aumenta un 50% su tamaño y la oxidación del hierro es nula, al igual que la formulación 8 solo que para esta el aumento del tamaño es del 100%.
- En los últimos días de observación las formulaciones 6 y 7 la oxidación del hierro es más severa y la masa del bolo se encuentra expandida en el fondo del recipiente que los contiene.
- En la formulación 5 la oxidación es nula y sigue manteniendo su forma.
- En la formulación 8 la oxidación es nula pero el tamaño aumenta considerablemente a un 200%

También se registro el pH para cada formulación teniendo los siguientes datos:

Tabla 24 pH de las formulaciones en Agua desionizada

FORMULACION DIA	1	2	3	4	5	6	7	8
5	6.0	9.2	9.8	9.6	9.5	9.5	9.5	9.5
6	6.0	8.7	10.2	10.5	10.4	10.4	10.4	10.4
7	6.0	8.7	10.1	10.5	10.4	10.4	10.4	10.4
8	6.0	9.0	9.7	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5

Como se puede observar el pH después del día 5 se mantiene por lo que ya no se siguió midiendo.

Las mismas formulaciones también fueron evaluadas con líquido intraruminal utilizando 100 ml este líquido durante 15 días teniéndose las siguientes observaciones:

El líquido intraruminal tiene un aspecto coloración entre café y verde, tiene un aroma característico y un pH de 7.4 a una Temperatura de 16°C

- En todas las formulaciones se forma la capa de gel y aumentan de tamaño, aunque en el fondo del matraz se observa seca la parte que entra en contacto con el mismo matraz y no se observan oxidaciones en ningún sistema.
- Con el paso de los días en las formulaciones 6 y 7 se va observando una oxidación del hierro, mantienen el mismo nivel de masa y mantienen el núcleo seco, en la formulación 8 se comienza a ver la oxidación muy ligeramente.
- Al final de la observación en las formulaciones 6 y 7 sigue manteniendo la oxidación, la formulación 8 se ve intensificada la oxidación, y la formulación 5 no se observa ninguna oxidación, en el tamaño de la masa la única que mantienen el núcleo es la formulación 5 y las demás formulaciones se observa que la masa esta expandida por el recipiente donde los contienen.

También se evaluó el pH teniendo los siguientes resultados:

Tabla 25. pH de las formulaciones en Líquido Ruminal.

FORMULACION DIA	1	2	3	4	5	6	7	8
5	7.7	7.7	7.8	7.9	8.0	8.1	8.1	8.1
6	7.5	7.7	7.7	7.7	7.9	7.9	7.9	7.9
7	7.4	7.6	7.7	7.7	7.9	8.0	8.0	8.0
8	7.7	7.7	7.9	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0

Con base a estos resultados se determinó que la mejor formulación es la 5, ya que esta formulación el bolo aumentó muy poco su tamaño y su núcleo permaneció seco por aproximadamente 15 días y no presentó oxidación del hierro.

Una vez teniendo los bolos de la formulación 5 por compresión directa y granulación húmeda se realizaron las siguientes evaluaciones farmacotecnicas:

- Espesor
- Densidad

Para las evaluaciones de las formulas de compresión directa.

Tabla 26 Evaluaciones de la Fórmula con Selenito de Sodio por compresión directa.

Unidad Evaluación	Espesor (mm)	Densidad (g/mL)
1	19.1	0.2167
2	18.73	0.2136
3	18.25	0.2145
4	18.14	
5	19.24	
6	17.76	
7	18.79	
8	18.14	
9	18.64	
10	19.1	
Promedio	18.589	0.215
Desvest.	0.496	0.002
C.V.	2.668	0.742

Tabla 27. Evaluaciones de la Fórmula con Selenato de Bario por compresión directa.

Unidad Evaluación	Espesor (mm)	Densidad (g/mL)
1	18.23	0.2189
2	17.97	0.2156
3	18.51	0.2145
4	19.14	
5	18.6	
6	18.31	
7	17.58	
8	19.75	
9	18.09	
10	17.24	
Promedio	18.342	0.216
Desvest.	0.725	0.002
C.V.	3.950	1.058

Tabla 28. Evaluaciones de la Formula con Placebo por compresión directa.

Unidad Evaluación	Espesor (mm)	Densidad (g/mL)
1	17.96	0.2009
2	17.61	0.2045
3	17.85	0.1997
4	17.66	
5	17.73	
6	17.78	
7	18.13	
8	16.96	
9	17.33	
10	17.5	
Promedio	17.651	0.202
Desvest.	0.332	0.002
C.V.	1.881	1.238

Para las evaluaciones de las formulas de granulación vía húmeda.

Tabla 29. Evaluaciones de la Fórmula con Selenito de Bario por granulación húmeda.

Unidad Evaluación	Espesor (mm)	Densidad (g/mL)
1	19.38	0.2189
2	19.99	0.2234
3	18.67	0.2156
4	18.78	
5	18.34	
6	19.65	
7	19.76	
8	19.56	
9	18.92	
10	18.67	
Promedio	19.172	0.2193
Desvest.	0.562787	0.003915
C.V.	2.935462	1.785387

Tabla 30. Evaluaciones de la Fórmula con Selenato de Bario por granulación húmeda.

Unidad Evaluación	Espesor	Densidad
1	19.45	0.223
2	18.87	0.2193
3	18.34	0.2298
4	19.76	
5	19.78	
6	19.24	
7	18.68	
8	18.69	
9	19.22	
10	18.75	
Promedio	19.078	0.224033
Desvest.	0.48844	0.005326
C.V.	2.560225	2.377201

Tabla 31. Evaluaciones de la Formula con Placebo por granulación húmeda.

Unidad Evaluación	Espesor	Densidad
1	17.97	0.2089
2	18.65	0.2174
3	18.39	0.2173
4	18.95	
5	19.05	
6	18.89	
7	18.76	
8	17.83	
9	17.78	
10	18.25	
Promedio	18.452	0.214533
Desvest.	0.476907	0.004879
C.V.	2.58458	2.274176

Para las evaluaciones del inyectable solo se realizo el pH, aspecto y resuspendibilidad teniendo los siguientes resultados:

Tabla 32. Evaluaciones del Inyectable.

Tipo / Evaluación	pH	Aspecto	Resuspendibilidad
Selenito de Sodio	6.5	Lechoso	Fácil
Selenato de Bario	7.1	Cre moso	Fácil

Una vez teniendo las evaluaciones farmacológicas se realizaron las evaluaciones in vivo cabe mencionar que únicamente se administraron los bolos que se obtuvieron por granulación vía húmeda y el inyectable por lotes separados teniendo los siguientes resultados.

RESULTADOS DE LA ADMINISTRACION DE LOS BOLOS.

Comparaciones de la media de los perfiles de concentración de Se en sangre en cada uno de los tratamientos en función al tiempo de muestreo

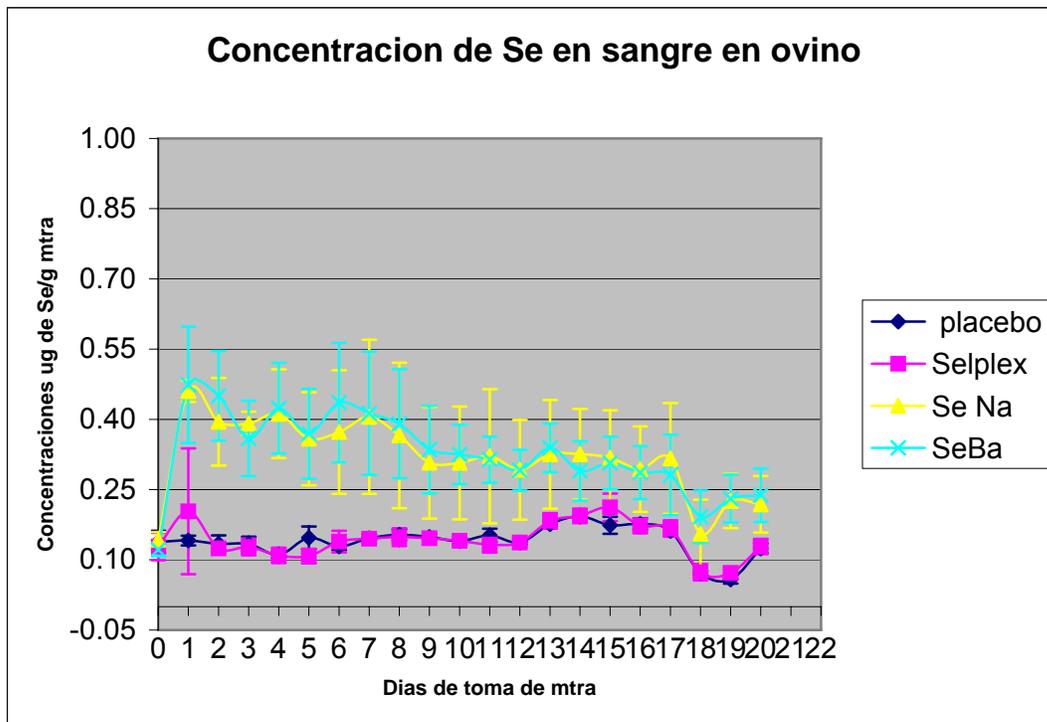


Fig.29 Grafica de las medias de las concentraciones del Se en sangre en función del tiempo de muestreo de los bolos.

En la grafica nos muestra los perfiles de concentración del Se en sangre y se observa que los que mantienen los niveles por arriba del control es el SeBa y SeNa y mantienen sus niveles por mas 20 días.

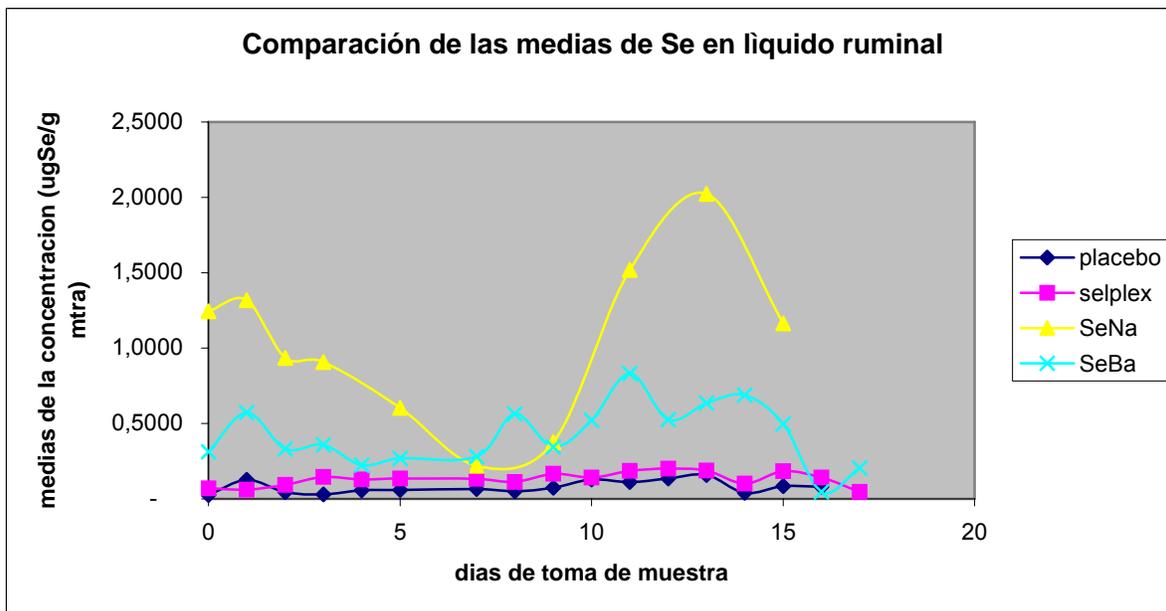


Fig.30 Grafica de las medias de las concentraciones del Se en liquido ruminal en función del tiempo de muestreo de los bolos.

En la grafica nos muestra los perfiles de concentración del Se en liquido ruminal y se observa que los niveles por arriba del control es el SeBa y SeNa y mantienen sus niveles por mas 15 días, cabe mencionar que los puntos donde el SeNa esta en cero fue porque no hubo muestra para ser analizada.

RESULTADOS DE LOS PERFILES DE LA CONCENTRACION DE Se EN LIQUIDO RUMINAL.

Realizando el tratamiento de todos los datos obtenidos durante todo el análisis de las muestras, se realiza las siguientes tablas para su análisis.

Tabla 33 Medias de la concentración de Se en liquido ruminal en las diferentes formulaciones.

Media placebo	Media selplex	Media SeNa	Media SeBa
0.0255	0.0687	1.2457	0.3116
0.1271	0.0617	1.3196	0.5725
0.0436	0.0922	0.9347	0.3321
0.0295	0.1455	0.9077	0.3580
0.0579	0.1284	0.0809	0.2228
0.0591	0.1348	0.6038	0.2673
0.0655	0.1320	0.2184	0.2808
0.0500	0.1112	0.0547	0.5633
0.0731	0.1657	0.3755	0.3441
0.1286	0.1412	0.0982	0.5204
0.1109	0.1864	1.5189	0.8302
0.1348	0.2005	0.1078	0.5258
0.1583	0.1877	2.0235	0.6354
0.0396	0.1005	0.0235	0.6873
0.0836	0.1831	1.1638	0.4955
0.0807	0.1420		0.0470
	0.0457	0.7419	0.2038

Para el Análisis de comparaciones múltiples de las medias de la concentración de Se en líquido ruminal (ugSe/g mtra) en función de las diferentes formulaciones, las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas de las medias entre las diferentes formulaciones (Selplex, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa de las medias en al menos una formulación (Selplex, SeBa, SeNa).

Tabla 34 Anova de las medias de la administración con bolos en Líquido ruminal.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	4.18101	3	1.39367	13.41	0.0000
Intra grupos	6.44548	62	0.103959		
Total (Corr.)	10.6265	65			

De acuerdo a la tabla , se acepta **Ha** ya que, el P-valor de la prueba F es menor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

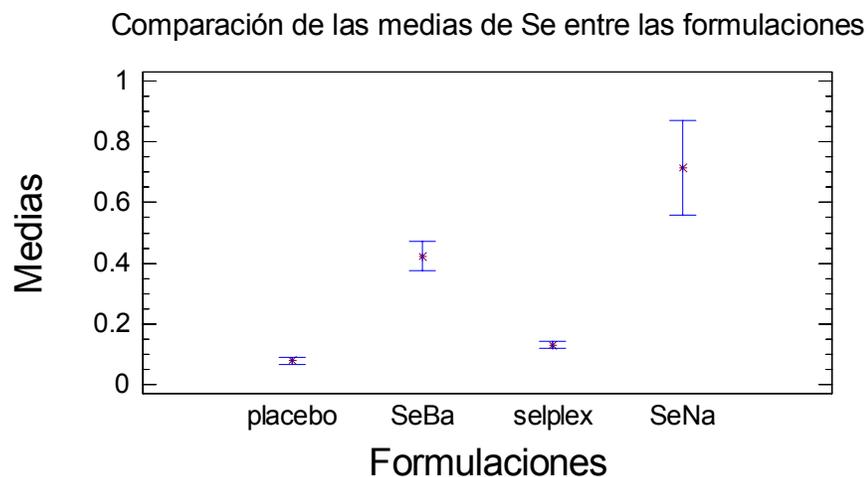


Fig. 31 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de las medias de la administración con bolos en líquido ruminal.

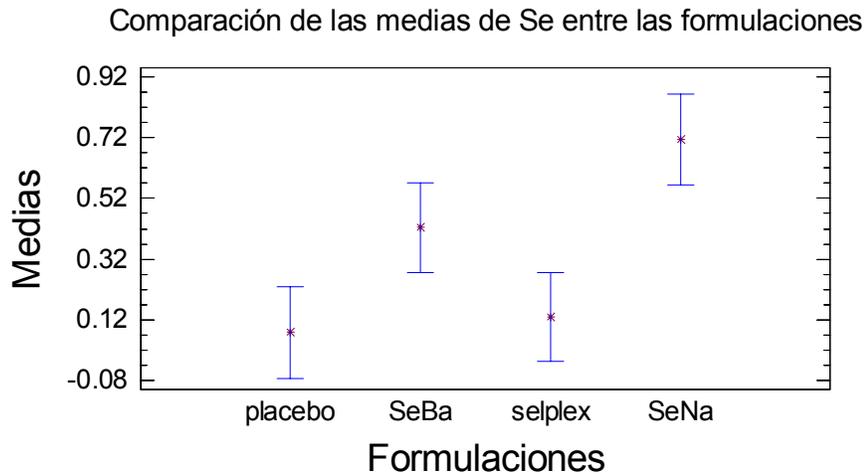


Fig. 32 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la administración con bolos en líquido ruminal.

Tabla 35 Tabla del contraste múltiple de rangos de las medias de la concentración de Se en la administración de Bolos en líquido ruminal.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
placebo	16	0.0792375	X
selplex	17	0.131018	X
SeBa	17	0.423406	X
SeNa	16	0.713662	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
placebo - SeBa	*-0.344168	0.224498
placebo - selplex	-0.0517801	0.224498
placebo - SeNa	*-0.634425	0.227874
SeBa - selplex	*0.292388	0.22107
SeBa - SeNa	*-0.290257	0.224498
selplex - SeNa	*-0.582645	0.224498

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que la formulación con SeNa es la que presenta diferencia significativa con respecto a las formulaciones (Selplex, SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en las medias de las formulaciones, ya que el SeNa es más soluble que el SeBa.

RESULTADOS DE LOS PERFILES DE LA CONCENTRACION DE Se EN SANGRE.

Realizando el tratamiento de los datos obtenidos durante todo el análisis de las muestras, se realizan las siguientes tablas para su análisis.

Tabla 36 ABC de la administración con Bolos en sangre.

OBSERVACIONES	ABC NaSe	ABC BaSe	ABC Slpx	ABC Control
1	4.4573	6.0736	2.5802	2.8448
2	8.1155	7.4579	2.8657	2.8615
3	2.4979	5.2115	3.0197	2.8889
4	6.9793	7.6337	2.9945	2.6718

Tabla 37 Cmax de la administración con Bolos en sangre.

OBSERVACIONES	C max NaSe	C max BaSe	C max Slpx	C max Control
1	0.4701	0.6571	0.2545	0.1874
2	0.5449	0.5581	0.2100	0.1942
3	0.6241	0.3948	0.2056	0.1958
4	0.4475	0.5850	0.4048	0.1955

Tabla 38 Tmax de la administración con Bolos en sangre.

OBSERVACIONES	T max NaSe	T max BaSe	T max Slpx	T max Control
1	1	1	15s	14
2	7	6	14	14
3	3	1	15	15
4	7	2	1	14

Una vez realizada y organizada la información se realiza un análisis de comparación múltiple de medias, para determinar si existen diferencias entre las distintas formulaciones.

Comparación del Área Bajo la Curva (ABC) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples del ABC en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas de las ABC entre las diferentes formulaciones

(Selplex, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa del ABC en al menos una formulación

(Selplex, SeBa, SeNa).

Tabla 39 Anova del ABC de la administración con bolos en sangre.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	43.624	3	14.5413	7.49	0.0044
Intra grupos	23.2886	12	1.94072		
Total (Corr.)	66.9127	15			

De acuerdo a la tabla, se acepta **Ha** ya que, el P-valor de la prueba F es menor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

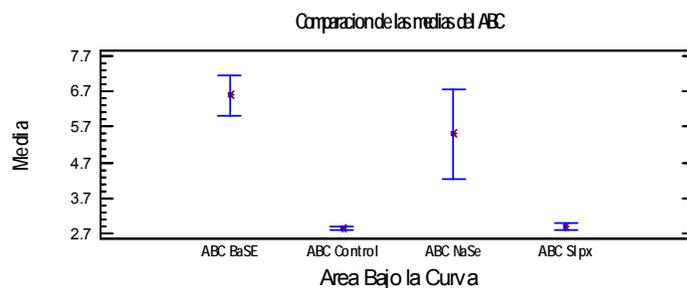


Fig.33 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración con bolos en sangre

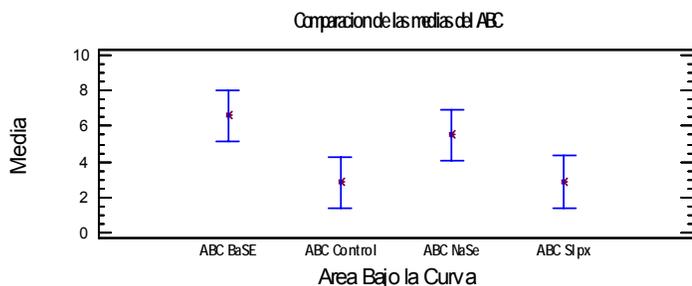


Fig.34 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración de bolos en sangre.

Tabla 40 Tabla del contraste múltiple de rangos del ABC de la administración de Bolos en sangre.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
ABC Control	4	2.81675	X
ABC Slpx	4	2.86503	X
ABC NaSe	4	5.5125	X
ABC BaSE	4	6.59418	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
ABC BaSE - ABC Control	*3.77743	2.14628
ABC BaSE - ABC NaSe	1.08168	2.14628
ABC BaSE - ABC Slpx	*3.72915	2.14628
ABC Control - ABC NaSe	*-2.69575	2.14628
ABC Control - ABC Slpx	-0.048275	2.14628
ABC NaSe - ABC Slpx	*2.64748	2.14628

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que la formulación con SeBa es la que presenta diferencia significativa con respecto a las formulaciones (Selplex, SeNa) en las cuales no hay diferencia significativa en el ABC.

Comparación de la Concentración Máxima (Cmax) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples de la Cmax en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas de la Cmax entre las diferentes formulaciones (Selplex, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa de la Cmax en al menos una formulación (Selplex, SeBa, SeNa).

Tabla 41 Anova de la Cmax de la administración con bolos en sangre.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	0.383081	3	0.127694	18.63	0.0001
Intra grupos	0.0822328	12	0.00685274		
Total (Corr.)	0.465314	15			

De acuerdo a la tabla, se acepta **Ha** ya que, el P-valor de la prueba F es menor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

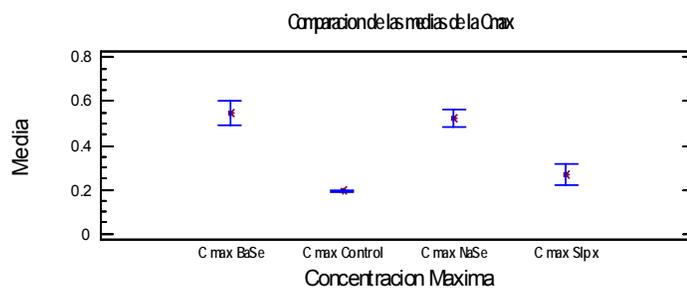


Fig. 35 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. De la administración con bolos en sangre.

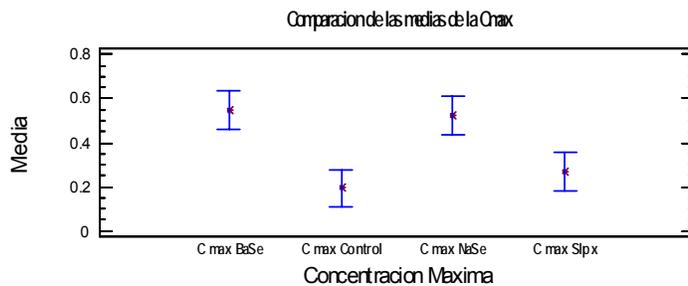


Fig.36 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax .de la administración con bolos en sangre

Tabla 42. Contraste múltiple de rangos de la Cmax de la administración con bolos en sangre.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
C max Control	4	0.193225	X
C max SlpX	4	0.268725	X
C max NaSe	4	0.52165	X
C max BaSe	4	0.54875	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
C max BaSe - C max Control	*0.355525	0.127538
C max BaSe - C max NaSe	0.0271	0.127538
C max BaSe - C max SlpX	*0.280025	0.127538
C max Control - C max NaSe	*-0.328425	0.127538
C max Control - C max SlpX	-0.0755	0.127538
C max NaSe - C max SlpX	*0.252925	0.127538

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que la formulación con Selplex es la que presenta diferencia significativa con respecto a las formulaciones (SeNa, SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en la Cmax.

Comparación de los Tiempos Máximos (Tmax) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples de la Cmax en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas del Tmax entre las diferentes formulaciones (Selplex, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa del Tmax en al menos una formulación (Selplex, SeBa, SeNa).

Tabla 43. Anova del Tmax de la administración con bolos en sangre.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	368.25	3	122.75	7.94	0.0035
Intra grupos	185.5	12	15.4583		
Total (Corr.)	553.75	15			

De acuerdo a la tabla, se acepta **Ha** ya que, el P-valor de la prueba F es menor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

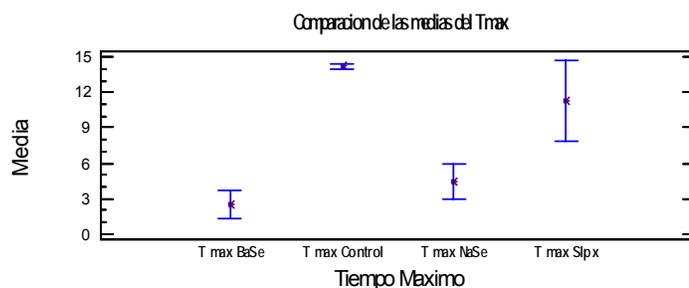


Fig. 37 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. De la administración con bolos en sangre.

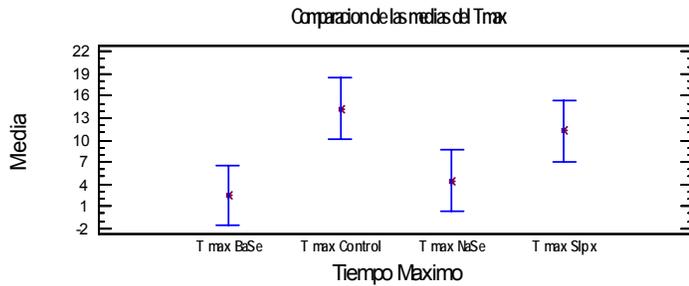


Fig.38 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración con bolos en sangre.

Tabla 44 Contraste múltiple de rangos del Tmax de la administración con bolos en sangre.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
T max BaSe	4	2.5	X
T max NaSe	4	4.5	X
T max Slpx	4	11.25	X
T max Control	4	14.25	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
T max BaSe - T max Control	*-11.75	6.05741
T max BaSe - T max NaSe	-2.0	6.05741
T max BaSe - T max Slpx	*-8.75	6.05741
T max Control - T max NaSe	*9.75	6.05741
T max Control - T max Slpx	3.0	6.05741
T max NaSe - T max Slpx	*-6.75	6.05741

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que la formulación con Selplex es la que presenta diferencia significativa con respecto a las formulaciones (SeNa, SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en el Tmax.

RESULTADOS DE LA ADMINISTRACION DEL INYECTABLE.

RESULTADOS DE LOS PERFILES DE LA CONCENTRACION DE Se EN PLASMA.

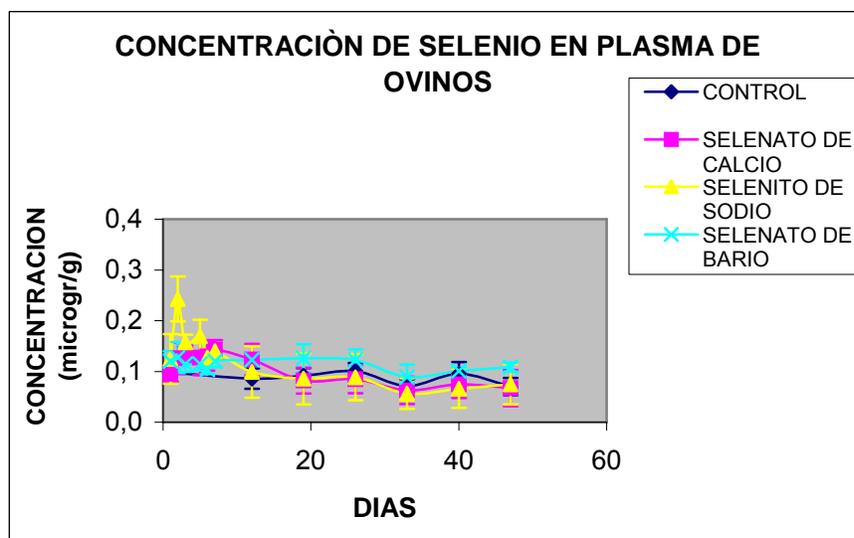


Fig. 39. Grafica de las medias de las concentraciones del Se en plasma en función del tiempo de muestreo del inyectable.

En la grafica anterior nos muestra que el único perfil que se mantiene por arriba del control es el SeBa, ya que este es más liposoluble y se queda mas tiempo adherido a los tejidos teniendo por consecuencia la liberación más lenta y prolongada que el SeNa.

Realizando el tratamiento de los datos obtenidos durante todo el análisis de las muestras, se realiza las siguientes tablas para su análisis.

Tabla 45 ABC de la administración con Inyectable en plasma.

OBSERVACIONES	ABC NaSe	ABC BaSE	ABC Versel	ABC Control
1	6.0734	5.73497	6.218	5.0165
2	4.0298	4.97965	3.042	4.02275
3	4.96345	5.6482	3.957	3.19525
4	1.08235	5.13655	3.864	3.5438
5	4.8086	4.6018	4.390	4.68755
6	4.6636	5.2348	4.186	3.6937

Tabla 46 Cmax de la administración con Inyectable en plasma.

OBSERVACIONES	C max NaSe	C max BaSe	C max Versel	C max Control
1	0.3173	0.1815	0.1816	0.1238
2	0.227	0.13	0.1388	0.1057
3	0.2238	0.1562	0.1364	0.089
4	0.2284	0.1505	0.1893	0.1116
5	0.2101	0.1208	0.1185	0.1186
6	0.274	0.1388	0.1746	0.1106

Tabla 47 Tmax de la administración con Inyectable en plasma.

OBSERVACIONES	T max NaSe	T max BaSe	T max Versel	T max Control
1	2	2	6	26
2	2	7	7	40
3	1	19	7	26
4	2	19	2	1
5	2	19	12	1
6	2	19	7	26

Una vez realizada y organizada la información se realiza un análisis de comparación múltiple de medias, para determinar si existen diferencias entre las distintas formulaciones.

Comparación del Área Bajo la Curva (ABC) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples del ABC en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas de las ABC entre las diferentes formulaciones (Versel, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa del ABC en al menos una formulación (Versel, SeBa, SeNa).

Tabla 48 Anova del ABC de la administración con Inyectable en plasma.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	5.03293	3	1.67764	1.44	0.2614
Intra grupos	23.3311	20	1.16656		
Total (Corr.)	28.3641	23			

De acuerdo a la tabla, se acepta H_0 ya que, el P-valor de la prueba F es mayor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente que no hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

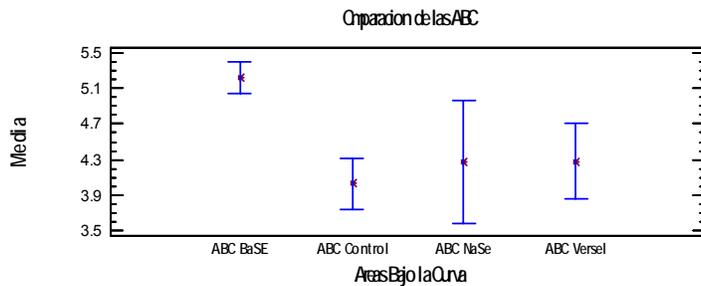


Fig. 40 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del ABC del la administración del inyectable en plasma.

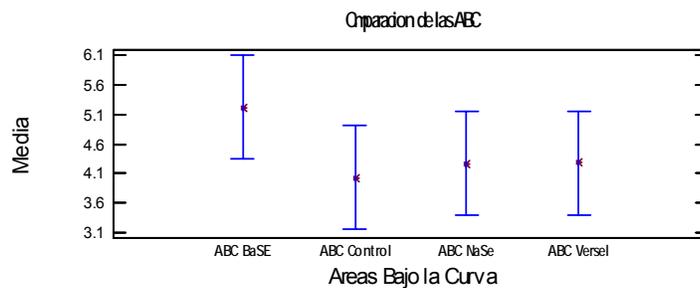


Fig.41 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración del inyectable en plasma.

Tabla 49. Tabla del contraste múltiple de rangos del ABC de la administración con Inyectable en plasma.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
ABC Control	6	4.02659	X
ABC NaSe	6	4.2702	X
ABC Versel	6	4.27617	X
ABC BaSE	6	5.22266	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
ABC BaSE - ABC Control	1.19607	1.30077
ABC BaSE - ABC NaSe	0.952462	1.30077
ABC BaSE - ABC Versel	0.946495	1.30077
ABC Control - ABC NaSe	-0.243608	1.30077
ABC Control - ABC Versel	-0.249575	1.30077
ABC NaSe - ABC Versel	-0.00596667	1.30077

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que no presenta diferencia significativa en las diferentes formulaciones (Versel, SeNa SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en el ABC.

Comparación de la Concentración Máxima (Cmax) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples de la Cmax en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas de la Cmax entre las diferentes formulaciones (Versel, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa de la Cmax en al menos una formulación (Versel, SeBa, SeNa).

Tabla 50. Anova de la Cmax de la administración con Inyectable en plasma.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	0.0608697	3	0.0202899	26.07	0.0000
Intra grupos	0.0155649	20	0.000778247		
Total (Corr.)	0.0764346	23			

De acuerdo a la tabla, se acepta **Ha** ya que, el P-valor de la prueba F es menor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

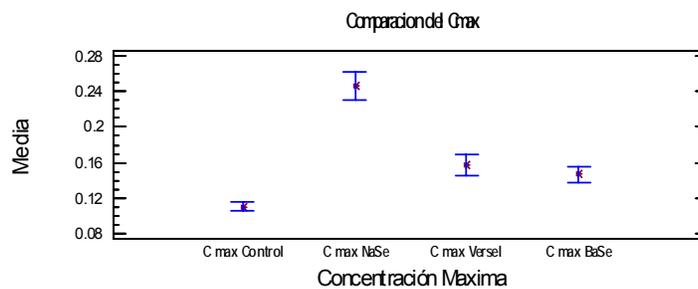


Fig.42 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del Inyectable en plasma.

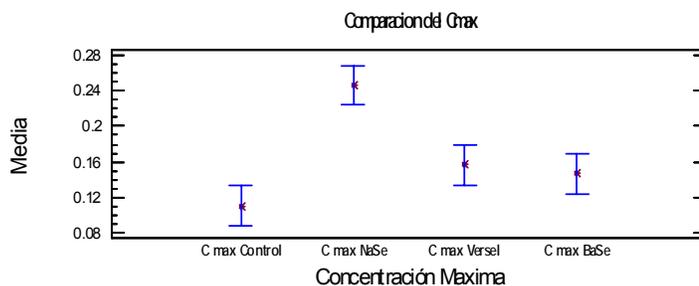


Fig.43 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del Inyectable en plasma.

Tabla 51 Contraste múltiple de rangos de la Cmax de la administración con Inyectable en plasma.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
C max Control	6	0.109883	X
C max BaSe	6	0.1463	X
C max Versel	6	0.156533	X
C max NaSe	6	0.246767	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
C max Control - C max NaSe	*-0.136883	0.0335974
C max Control - C max Versel	*-0.04665	0.0335974
C max Control - C max BaSe	*-0.0364167	0.0335974
C max NaSe - C max Versel	*0.0902333	0.0335974
C max NaSe - C max BaSe	*0.100467	0.0335974
C max Versel - C max BaSe	0.0102333	0.0335974

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que la formulación con SeNa es la que presenta diferencia significativa con respecto a las formulaciones (Versel, SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en la Cmax.

Comparación de los Tiempos Máximos (Tmax) de las diferentes formulaciones. Para el Análisis de comparaciones múltiples del Tmax en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas del Tmax entre las diferentes formulaciones (Versel, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa del Tmax en al menos una formulación (Versel, SeBa, SeNa).

Tabla 52 Anova del Tmax de la administración con Inyectable en plasma.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	1152.46	3	384.153	4.88	0.0105
Intra grupos	1574.5	20	78.725		
Total (Corr.)	2726.96	23			

De acuerdo a la tabla, se acepta **Ha** ya que, el P-valor de la prueba F es menor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

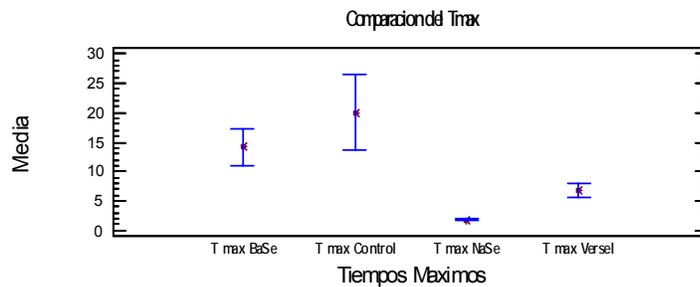


Fig.44 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del Tmax de la administración del Inyectable en plasma.

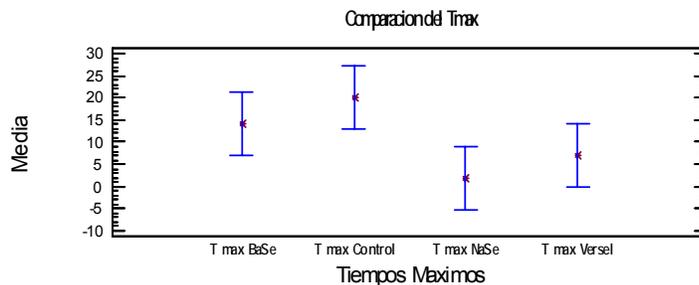


Fig.45 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración del Inyectable en plasma

Tabla 53. Contraste múltiple de rangos del Tmax de la administración con Inyectable en plasma.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
T max NaSe	6	1.83333	X
T max Versel	6	6.83333	XX
T max BaSe	6	14.1667	XX
T max Control	6	20.0	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
T max BaSe - T max Control	-5.83333	10.6857
T max BaSe - T max NaSe	*12.3333	10.6857
T max BaSe - T max Versel	7.33333	10.6857
T max Control - T max NaSe	*18.1667	10.6857
T max Control - T max Versel	*13.1667	10.6857
T max NaSe - T max Versel	-5.0	10.6857

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que la formulación con SeNa es la que presenta diferencia significativa con respecto a las formulaciones (Versel, SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en el Tmax.

RESULTADOS DE LOS PERFILES DE LA CONCENTRACION DE Se EN SANGRE.

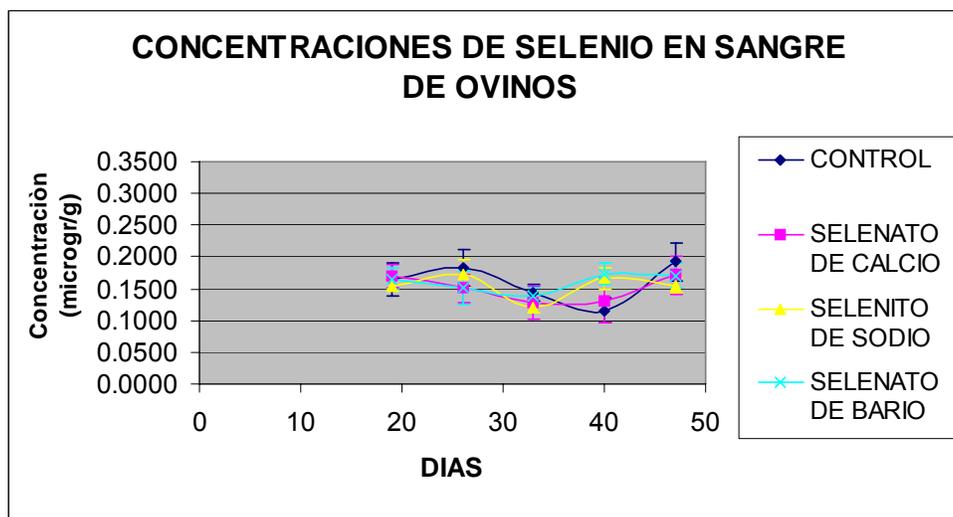


Fig. 46. Grafica de las medias de las concentraciones del Se en sangre en función del tiempo de muestreo del inyectable.

En la grafica anterior no se muestra que los perfiles no se mantienen por arriba del control en los primeros 10 días de muestreo, pero que el SeBa y SeNa, después del día 32 están por arriba del control.

Realizando el tratamiento de los datos obtenidos durante todo el análisis de las muestras, se realiza las siguientes tablas para su análisis.

Tabla 54. ABC de la administración con Inyectable en sangre.

OBSERVACIONES	ABC NaSe	ABC BaSE	ABC Versel	ABC Control
1	6.029	6.2648	6.3368	5.2785
2	5.27325	5.15435	4.8378	6.05705
3	5.79505	5.56035	5.97115	5.6239
4		6.0548	5.96395	5.088
5	5.80215	6.9061	5.8273	6.1972
6	5.91025	6.04265	5.0468	6.0107

Tabla 55 Cmax de la administración con Inyectable en sangre.

OBSERVACIONES	C max NaSe	C max BaSe	C max Versel	C max Control
1	0.1979	0.1816	0.2114	0.2514
2	0.1675	0.1543	0.1875	0.2338
3	0.1804	0.1675	0.1845	0.1791
4		0.1708	0.1866	0.1724
5	0.166	0.2025	0.1822	0.184
6	0.1877	0.1757	0.161	0.1922

Tabla 56 Tmax de la administración con Inyectable en sangre.

OBSERVACIONES	T max NaSe	T max BaSe	T max Versel	T max Control
1	26	40	47	47
2	19	40	19	26
3	40	47	47	19
4		40	19	47
5	26	40	47	19
6	26	26	47	47

Una vez realizada y organizada la información se realiza un análisis de comparación múltiple de medias, para determinar si existen diferencias entre las distintas formulaciones.

Comparación del Área Bajo la Curva (ABC) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples del ABC en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

H₀: No existe diferencias significativas de las ABC entre las diferentes formulaciones (Versel, SeBa, SeNa).

H_a: Si existe diferencia significativa del ABC en al menos una formulación (Versel, SeBa, SeNa).

Tabla 57 Anova del ABC de la administración con Inyectable en sangre.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	0.395091	3	0.131697	0.51	0.6794
Intra grupos	4.89507	19	0.257635		
Total (Corr.)	5.29016	22			

De acuerdo a la tabla, se acepta **H₀** ya que, el P-valor de la prueba F es mayor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente que no hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

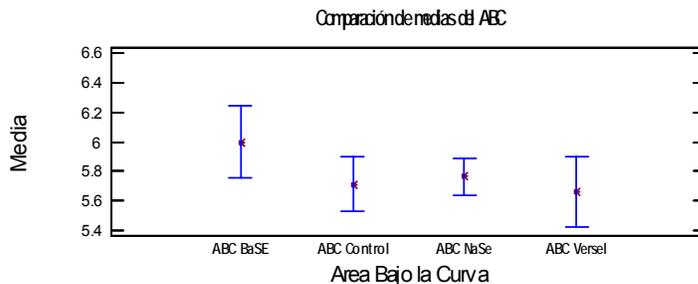


Fig.47 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración del Inyectable en sangre.

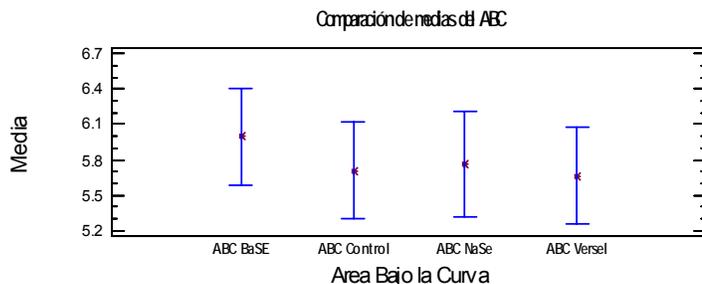


Fig. 48 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del ABC de la administración del Inyectable en sangre.

Tabla 58. Tabla del contraste múltiple de rangos del ABC de la administración con Inyectable en sangre.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD			
	Frec.	Media	Grupos homogéneos

ABC Versel	6	5.66397	X
ABC Control	6	5.70923	X
ABC NaSe	5	5.76194	X
ABC BaSE	6	5.99718	X

Contraste			Diferencias +/- Límites

ABC BaSE - ABC Control			0.28795 0.613362
ABC BaSE - ABC NaSe			0.235235 0.6433
ABC BaSE - ABC Versel			0.333208 0.613362
ABC Control - ABC NaSe			-0.052715 0.6433
ABC Control - ABC Versel			0.0452583 0.613362
ABC NaSe - ABC Versel			0.0979733 0.6433

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que no presenta diferencia significativa en las diferentes formulaciones (Versel, SeNa SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en el ABC.

Comparación de la Concentración Máxima (Cmax) de las diferentes formulaciones.

Para el Análisis de comparaciones múltiples de la Cmax en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas de la Cmax entre las diferentes formulaciones (Versel, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa de la Cmax en al menos una formulación (Versel, SeBa, SeNa).

Tabla 59 Anova de la Cmax de la administración con Inyectable en sangre.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	0.00242645	3	0.000808817	1.79	0.1836
Intra grupos	0.00859401	19	0.000452316		
Total (Corr.)	0.0110205	22			

De acuerdo a la tabla, se acepta **H₀** ya que, el P-valor de la prueba F es mayor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente no hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

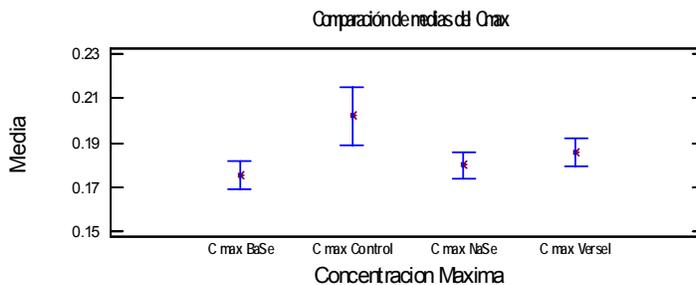


Fig. 49 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del inyectable en sangre

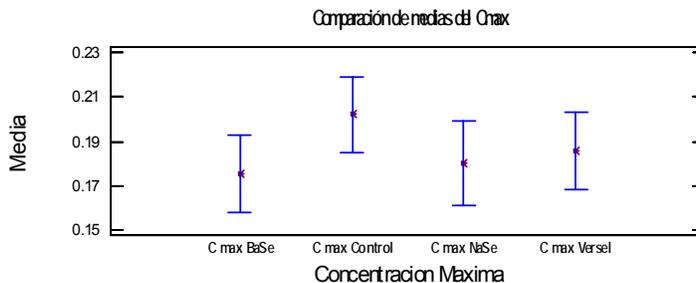


Fig. 50 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% de la Cmax. de la administración del inyectable en sangre

Tabla 60 Contraste múltiple de rangos de la Cmax de la administración con Inyectable en sangre.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
C max BaSe	6	0.1754	X
C max NaSe	5	0.1799	XX
C max Versel	6	0.185533	XX
C max Control	6	0.20215	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
C max BaSe - C max Control	*-0.02675	0.0257001
C max BaSe - C max NaSe	-0.0045	0.0269545
C max BaSe - C max Versel	-0.0101333	0.0257001
C max Control - C max NaSe	0.02225	0.0269545
C max Control - C max Versel	0.0166167	0.0257001
C max NaSe - C max Versel	-0.00563333	0.0269545

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que no presenta diferencia significativa en las diferentes formulaciones (Versel, SeNa SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en la Cmax.

Comparación de los Tiempos Máximos (Tmax) de las diferentes formulaciones. Para el Análisis de comparaciones múltiples del Tmax en función de las medias del contenido de Selenio (mg/g mtra), las hipótesis implicadas son:

Ho: No existe diferencias significativas del Tmax entre las diferentes formulaciones (Versel, SeBa, SeNa).

Ha: Si existe diferencia significativa del Tmax en al menos una formulación (Versel, SeBa, SeNa).

Tabla 61 Anova del Tmax de la administración con Inyectable en sangre.

Tabla ANOVA

Análisis de la Varianza					
Fuente	Sumas de cuad.	Gl	Cuadrado Medio	Cociente-F	P-Valor
Entre grupos	423.104	3	141.035	1.06	0.3910
Intra grupos	2538.2	19	133.589		
Total (Corr.)	2961.3	22			

De acuerdo a la tabla, se acepta **H₀** ya que, el P-valor de la prueba F es mayor de 0.05, lo cual implica que estadísticamente que no hay una diferencia significativa entre los valores de las medias de las formulaciones analizadas.

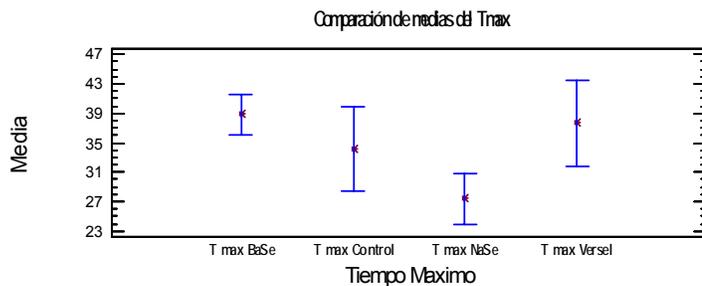


Fig. 51 Grafica que muestra el Error Estándar (S Individual) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración del Inyectable en sangre.

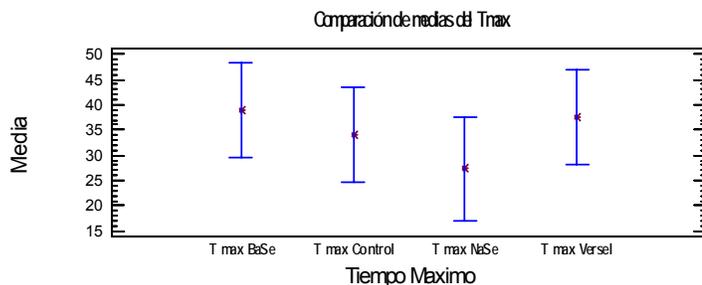


Fig.52 Grafica que muestra los Intervalos LSD (Menor Diferencia Significativa) a un nivel de confianza del 95% del Tmax. de la administración del Inyectable en sangre.

Tabla 62 Contraste múltiple de rangos del Tmax de la administración con Inyectable en sangre.

Contraste Múltiple de Rango

Método: 95.0 porcentaje LSD

	Frec.	Media	Grupos homogéneos
T max NaSe	5	27.4	X
T max Control	6	34.1667	X
T max Versel	6	37.6667	X
T max BaSe	6	38.8333	X

Contraste	Diferencias	+/- Límites
T max BaSe - T max Control	4.66667	13.9669
T max BaSe - T max NaSe	11.4333	14.6486
T max BaSe - T max Versel	1.16667	13.9669
T max Control - T max NaSe	6.76667	14.6486
T max Control - T max Versel	-3.5	13.9669
T max NaSe - T max Versel	-10.2667	14.6486

* indica una diferencia significativa.

En la comparación múltiple de medias, se presentan los contrastes entre las medias a un nivel de confianza del 95.0%. Así mismo, se determinó que no presenta diferencia significativa en las diferentes formulaciones (Versel, SeNa SeBa) en las cuales no hay diferencia significativa en el Tmax.

8 CONCLUSIONES.

Este trabajo permitió determinar que:

- ▲ Es posible elaborar bolos de Selenio con carragenina tipo Iota, pero para lograr un efecto sostenido en las concentraciones en sangre es necesario continuar con la optimización de la formulación para determinar que factores afectan su liberación en rumen.
- ▲ Con 2% de carragenina tipo Kappa en una suspensión inyectable se lograron tener liberación prolongadas de selenio hasta un periodo de 45 días en una sola administración.
- ▲ Los niveles de selenio en líquido ruminal presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) cuando la formulación contiene selenito de sodio o selenato de bario.
- ▲ El comportamiento de la suspensión inyectable con selenito de sodio y selenato de bario presentaron comportamientos equivalentes en los niveles de selenio en sangre y en plasma.
- ▲ Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , ABC, en bolo con selenito de sodio y selenato de bario si presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$).
- ▲ Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , ABC, en la suspensión inyectable no presentaron diferencias significativas entre selenito de sodio y selenato de bario.

Los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , ABC obtenidos con el bolo fueron mayores que los obtenidos en la suspensión inyectable porque en el bolo la cantidad de selenio fue mayor que en la suspensión inyectable

9 REFERENCIAS

1. M. R. Mangione, D. Giacomazza, D. Bulone, V. Martorana and P. L. San Biagio Thermoreversible gelation of κ -Carrageenan: relation between conformational transition and aggregation Biophysical Chemistry, Volume 104, Issue 1, 1 May 2003, Pages 95-105
2. http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/agronomia/2001819/lecciones/cap03/cap03_09.html consultada el 14 de Agosto del 2006.
3. <http://www.fmcbiopolymer.com/PopularProducts/FMCCarrageenan/DisperseandSolubilize/tabid/821/Default.aspx>
4. Dr. William A. Bubnis section 13 Carrageenan FMC Biopolimer.
5. Thomas Karbowiak, Frédéric Debeaufort, Dominique Champion and Andrée Voilley Wetting properties at the surface of iota-carrageenan-based edible films Journal of Colloid and Interface Science, Volume 294, Issue 2, 15 February 2006, Pages 400-410
6. <http://www.unav.es/botanica/bpnvisc/imagenes/ab/>
7. Srinivas Janaswamy and Rengaswami Chandrasekaran Cation-induced polymorphism in iota-carrageenan Cation-induced polymorphism in iota-carrageenan.
8. Yoshiaki Yuguchi, Thanh Thi Thu Thuy, Hiroshi Urakawa and Kanji Kajiwara Structural characteristics of carrageenan gels: temperature and concentration dependence Food Hydrocolloids, Volume 16, Issue 6, November 2002, Pages 515-522
9. Gurvan Michel, William Helbert, Richard Kahn, Otto Dideberg and Bernard Kloareg The Structural Bases of the Processive Degradation of ι -Carrageenan, a Main Cell Wall Polysaccharide of Red Algae Journal of Molecular Biology, Volume 334, Issue 3, 28 November 2003, Pages 421-433.
10. <http://food. Oregstate.edu/imagenes/hidrocolloids/carr3jrgingrefurl>.

11. Health consultation. 2001. Selenium. http://atsdr.cdc.gov/HAC/PHA/marshall/mar_p2.html.
12. Humphreys, D.J. 1988. Veterinary toxicology, Baiee Tindal, London, pp 74-77.
13. NCR. 1980. Mineral tolerance of domestic animals, Subcommittee on mineral toxicity in animals, National Academy of Sciences, Washington, D.C.
14. Underwood, E.J. 1999. The mineral nutrition of livestock, Commonwealth Agricultural Bureaux, London, U. K., pp 1-16. <http://www.cabipublishing.org/pdf/Books/0851991289/1289ch1.pdf>
15. Köhrle, J. 1999. The trace element selenium and the thyroid gland, *Biochimie*, 81: 527-533.
16. Tinggi, U. 2003. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review, *Toxicology Letters*, 137: 103-110.
17. Ramírez-Bribiesca, J.E.; Tórtora, J.L.; Huerta, M.; Aguirre, A.; Hernández, L.M. 2001b. Diagnosis of selenium status in grazing dairy goats on the Mexican plateau. *Small Ruminant Research*, 41, 81-85.
18. Werner, G. 1988. los suelos del Estado de Tlaxcala. Gobierno del Estado de Tlaxcala, Universidad Autónoma de Tlaxcala, p.198.
19. Ramírez-Bribiesca, J.E.; Tórtora, J.L.; Hernández, L.M.; Huerta, M. 2001a. Main causes of mortalities in dairy goat kids from the Mexican plateau. *Small Ruminant research*, 41, 77-80.
20. Ramírez-Bribiesca, J.E.; Hernández, E.; Hernández, L.; Tórtora, J. 2004. Efecto de un suplemento parenteral con selenito de sodio en la mortalidad de los corderos y los valores hemáticos de selenio. *Agrociencia*, 38: 43-51.
21. Gartenberg, P.K.; McDowell, L.R.; Rodríguez, D.; Wilkinson, N.; Conrad, J.H. and Martin, G. 1990. Evaluation of trace mineral status in ruminants in northeast México. *Livestock research for Rural development*, <http://www.cipav.org.co/lrrd/lrrd2/1/mcdowell.htm>.
22. Andersen, O. and Nielsen, J.B. 1994. Effects of simultaneous low-level dietary supplementation with inorganic and organic selenium on whole-body,

- blod, and organ levels of toxic metals in mice, *Environmental Health Perspectives*, 102: 321-324.
23. Buck, W; Osweiler, G; Van Gelder, A. 1981. *Toxicología veterinaria clínica y diagnóstica*, acribia, España, pp. 434-445.
24. Palmer I.S. 2001. *Toxicity Studies in South Dakota*, http://ohioline.osu.edu/sc167_03.html.
25. Willson, R.L. 1987. Vitamin, selenium, zinc and cooper interaction in free radical protection against ill-placed iron, *Proc. Nutr. Soc.* 46: 27-34.
26. Spalholz, J. 1994. On the nature of selenium toxicity and carcinostatic activity, *Biol. Med.*, 17; 45-64.
27. Anzola, H. J. 2001. Algunas descripciones de la actividad biológica y fisiológica del selenio, <http://www.encolombia.com/acovez24284organico.htm>.
28. NCR. 1983. *Selenium in Nutrition*, National Academy Press, Washington, D.C.
29. Selenio y Ganado. 2001 <http://ansci.correl.ecl/plants/toxicagents/selenium/selenium.html>.
30. Food and Drug Administration. 1989. *Target Safety Guidelines for New Animal Drugs*. Office of New Animal Evaluation, <http://fda.gov/cvm/gidance/guidline33.html#thr>.
31. Valadez Pérez Juan Carlos. Comparacion de la forma organica e inorgánica de Suplementación de Selenio sobre la toxicidad en ovinos. Tesis de M.C. UNAM Campo I 2005.
32. Mc Dowell L. R. 1997. Trace Elements Supplementation in Latin America and the Potential for Organic Selenium. *Abs. Proc. Alltech 13th Annual Biotechnology in the Feed Industry*: 45.
33. Kuchel R. E. y Buckley R. A. 1969. The Provision of Selenium to Sheep by Means of Heavy Pellets. *Aust J Agric Res.* 2001: 1009-1107.
34. Judson G. H., Ellis N. F., Kempe B. R. 1991. Shallow M. Long-acting Selenium Treatments for Sheep. *Aust Vet J*; 68 (8): 263-265.

35. Vandame T. F. y Ellis K. J. 2004. Issues in Developing Ruminant Drug Delivery Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 56: 1415-1436.
36. Kendall N. R., Mcackenzie A. M. 2001. Telfer S. B. Effect of a Koper, Cobalt and Selenium Soluble Glass Bolus given to Grazing Sheep. *Livestock Production Science*; 68: 31-39.
37. Blodinger J. 1983. Formulation of Veterinary Dosage Forms. In: *Formulation of Drug Dosage Forms for Animals*. New York. Marcel Decker: 135-173.
38. Vila J. J. 2001. *Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Formas Farmacéuticas*. Editorial Síntesis, S.A. España. Págs: 379 - 383, 422 -434.
39. Clarck L. J., Falminton A. B., Wright A. B., Isherwood P., Baas E. 1992. Selenium Field Trials in Dairy Cattle. *Proc. Of the 22nd. Seminar Sheep and Beef Cattle Society*. New Zeland veterinary Association Incorporating the NZVA Conference. Publication N°. 154 Pp. 27-31.
40. Herigstad R. R. & Whitehair. 1974. *K. C. Vet. Med. Anim. Clin.* 69, 1035.
41. Gyurik Robert J., "Rumen Refention Devices" en *Drug Delivery Devices*, Editado por Praveen Tyle, Marcel Dekker, New York ,Capitulo 4, páginas: 549-561.
42. Pope D.G., Wilkinson P.K., Egerton J.R. & Conroy j., "Oral Controlled-Release Delivery of Ivermectin in Cattle Via an Osmotic Pump", *journal of Pharmaceufical Sciences*, Vol. 74, No. 10, Octubre de 1985.
43. Vandamme Th..F. & Ngombo Mukendi J.F., "Controlled Release of Levamisole from Poly-(E-caprolactone) Matrices II. Effects of Water Soluble Polymer and Iron Powder Incorporated Into Matrices", *International jornal of Pharmaceutics*, 132, 153-163 (1996).
44. Amador Gonzalez Enrique. *Fabricación de un bolo de liberación prolongada con Sulfametazina sodica para el tratamiento de coccidiosis en cabras*. Tesina FES Zaragoza 2000.
45. Robles Molina Silvana Mashenka *Desarrollo y Validación de Procesos Farmacéuticos:*
Desarrollo de una formulación inyectable de lenta liberación de Selenito de

- Sodio via subcutánea, para pequeños rumiantes. Tesis Q.F.B FES Cuautitlán 2006.
46. Gyurik R. J. 1983. Rumen Retention Devices in Drug Delivery devices. Fundamentals and Applications. Editado por Paveen Tyle. New York. Marcel Decker: 549-561.
47. Doménech. Martínez. Tecnología Farmacéutica. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol 11. Síntesis. España. 2001. Pp: 319-333.
48. tesis
49. D. Roman. Femando. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. 1990. Pp. 121 -133.
50. Brannon L. Peppas. Polymers in Controlled Dmg Delivery. Magazine. 1997. Medical devicelink. MPB. Nov 1997, p. 34.
<http://www.devicelink.com/mpb/index.ht>

10 ANEXOS

En las siguientes tablas se muestran los días que se muestreo, la unidad experimental (U.E), las cantidades de sangre que se utilizaron para el análisis así como las concentraciones obtenidas directamente del espectrofotómetro así como la concentración real en cada muestra.

Para el cálculo de la concentración real se siguió la siguiente formula:

$$\text{Conc del equipo (ug/L)} * 0.025\text{L} / \text{peso de sangre} = \text{ug de Se / g de mtra}$$

CONCENTRACIONES DE Se EN SANGRE (BOLOS)

TRATAMIENTO I CONTROL

TRATAMIENTO II SELPLEX

TRATAMIENTO III SELENITO DE SODIO

TRATAMIENTO IV SELENATO DE BARIO

* COAGULADA

MUESTREO	U.E	TRATAMIENTO	PESO DE SANGRE (g)	CONC. (ug/L)	%ABS.	CONC. REAL ug de Se/g de mtra
01/03/07	1	1	0.5382	3.67	0.0707	0.1705
01/03/07	2	1	0.5152	2.93	0.0549	0.1422
01/03/07	3	1	0.5420	2.59	0.0477	0.1195
01/03/07	4	1	0.5248	2.56	0.0472	0.1220
01/03/07	5	2	0.4668	1.81	0.0312	0.0969
01/03/07	6	2	0.5196	3.06	0.0577	0.1472

01/03/07	7	2	0.4925	3.13	0.0592	0.1589
01/03/07	8	2	0.5100	2.26	0.0407	0.1108
01/03/07	9	3	0.5140	2.56	0.0472	0.1245
01/03/07	10	3	0.5218	3.13	0.0591	0.1500
01/03/07	11	3	0.4626	1.98	0.0348	0.1070
01/03/07	12	3	0.4654	2.88	0.0540	0.1547
01/03/07	13	4	0.5152	2.43	0.0443	0.1179
01/03/07	14	4	0.5168	2.43	0.0442	0.1176
01/03/07	15	4	0.5094	2.89	0.0541	0.1418
01/03/07	16	4	0.4959	2.18	0.0391	0.1099
02/03/07	1	1	0.4773	2.68	0.0496	0.1404
02/03/07	2	1	0.5586	3.21	0.0609	0.1437
02/03/07	3	1	0.5326	3.26	0.0619	0.1530
02/03/07	4	1	0.4896	2.51	0.0460	0.1282
02/03/07	5	2	0.5068	2.87	0.0536	0.1416
02/03/07	6	2	0.5155	2.79	0.0521	0.1353
02/03/07	7	2	0.4801	2.54	0.0466	0.1323
02/03/07	8	2	0.4934	7.99	0.1622	0.4048
02/03/07	9	3	0.5127	9.64	0.1974	0.4701
02/03/07	10	3	0.5130	9.78	0.2003	0.4766
02/03/07	11	3	0.5161	10.74	0.2207	0.5202
02/03/07	12	3	0.5160	8.96	0.1830	0.4341
02/03/07	13	4	0.5098	13.40	0.2771	0.6571
02/03/07	14	4	0.5131	9.07	0.1854	0.4419
02/03/07	15	4	0.5078	8.02	0.1630	0.3948
02/03/07	16	4	0.5146	8.24	0.1677	0.4003
03/03/07	1	1	0.5140	3.00	0.0565	0.1459
03/03/07	2	1	0.5165	2.78	0.0518	0.1346
03/03/07	3	1	0.5148	3.04	0.0574	0.1476
03/03/07	4	1	0.5298	2.31	0.0418	0.1090
03/03/07	5	2	0.5159	2.32	0.0420	0.1124
03/03/07	6	2	0.5189	2.67	0.0495	0.1286
03/03/07	7	2	0.5210	2.67	0.0495	0.1281

03/03/07	8	2	0.5093	2.63	0.0487	0.1291
03/03/07	9	3	0.5093	7.01	0.1416	0.3441
03/03/07	10	3	0.5342	10.75	0.2209	0.5031
03/03/07	11	3	0.5101	11.32	0.2444	0.5548
03/03/07	12	3	0.5100	6.89	0.1390	0.3377
03/03/07	13	4	0.5024	7.67	0.1556	0.3817
03/03/07	14	4	0.4903	8.86	0.1809	0.4518
03/03/07	15	4	0.5029	7.69	0.1559	0.3823
03/03/07	16	4	0.5064	11.85	0.2442	0.5850
04/03/07	1	1	0.5349	2.49	0.0457	0.1164
04/03/07	2	1	0.5153	3.17	0.0600	0.1538
04/03/07	3	1	0.5016	2.73	0.0506	0.1361
04/03/07	4	1	0.5118	2.64	0.0489	0.1290
04/03/07	5	2	0.5042	2.24	0.0402	0.1111
04/03/07	6	2	0.5093	3.08	0.0582	0.1512
04/03/07	7	2	0.5187	2.42	0.0442	0.1166
04/03/07	8	2	0.5068	2.67	0.0495	0.1317
04/03/07	9	3	0.5009	7.40	0.1499	0.3693
04/03/07	10	3	0.4862	7.53	0.1525	0.3872
04/03/07	11	3	0.5063	12.64	0.2610	0.6241
04/03/07	12	3	0.4922	8.24	0.1676	0.4185
04/03/07	13	4	0.4919	6.70	0.1349	0.3405
04/03/07	14	4	0.5039	9.49	0.1942	0.4708
04/03/07	15	4	0.5047	5.62	0.1121	0.2784
04/03/07	16	4	0.4910	6.83	0.1377	0.3478
05/03/07	1	1	0.5128	2.47	0.0452	0.1204
05/03/07	2	1	0.4933	2.09	0.0371	0.1059
05/03/07	3	1	0.5129	2.29	0.0414	0.1116
05/03/07	4	1	0.4972	2.09	0.0371	0.1051
05/03/07	5	2	0.5018	1.94	0.0339	0.0967
05/03/07	6	2	0.5517	2.11	0.0375	0.0956
05/03/07	7	2	0.4993	2.32	0.0420	0.1162
05/03/07	8	2	0.5225	2.72	0.0505	0.1301

05/03/07	9	3	0.5070	6.26	0.1257	0.3087
05/03/07	10	3	0.5050	10.00	0.2050	0.4950
05/03/07	11	3	0.4857	10.67	0.2193	0.5492
05/03/07	12	3	0.4990	8.63	0.1759	0.4324
05/03/07	13	4	0.4878	7.35	0.1488	0.3767
05/03/07	14	4	0.5283	11.53	0.2375	0.5456
05/03/07	15	4	0.4937	6.36	0.1277	0.3221
05/03/07	16	4	0.4715	8.51	0.1733	0.4512
06/03/07	1	1	0.4813	2.40	0.0436	0.1247
06/03/07	2	1	0.4820	3.01	0.0566	0.1561
06/03/07	3	1	0.5219	2.73	0.0507	0.1308
06/03/07	4	1	0.5034	3.56	0.0683	0.1768
06/03/07	5	2	0.5412	1.88	0.0327	0.0868
06/03/07	6	2	0.5341	2.27	0.0409	0.1063
06/03/07	7	2	0.4749	2.20	0.0394	0.1158
06/03/07	8	2	0.5105	2.52	0.0462	0.1234
06/03/07	9	3	0.5296	5.23	0.1038	0.2469
06/03/07	10	3	0.4980	8.70	0.1773	0.4367
06/03/07	12	3	0.5055	7.93	0.1611	0.3922
06/03/07	13	4	0.5123	7.18	0.1452	0.3504
06/03/07	14	4	0.4980	9.60	0.1966	0.4819
06/03/07	15	4	0.5078	5.08	0.1005	0.2501
06/03/07	16	4	0.5122	8.08	0.1642	0.3944
07/03/07	1	1	0.5052	2.83	0.0529	0.1400
07/03/07	2	1	0.5157	2.51	0.0461	0.1217
07/03/07	3	1	0.5282	2.68	0.0497	0.1268
07/03/07	4	1	0.5284	2.68	0.0496	0.1268
07/03/07	5	2	0.5152	2.32	0.0419	0.1126
07/03/07	6	2	0.5129	2.61	0.0482	0.1272
07/03/07	7	2	0.4907	3.17	0.0601	0.1615
07/03/07	8	2	0.4932	3.05	0.0574	0.1546
07/03/07	9	3	0.5107	4.63	0.0910	0.2266
07/03/07	10	3	0.5073	9.80	0.2007	0.4829

07/03/07	12	3	0.5043	8.25	0.1678	0.4090
07/03/07	13	4	0.5088	7.77	0.1576	0.3818
07/03/07	14	4	0.5026	11.22	0.2310	0.5581
07/03/07	15	4	0.4997	5.63	0.1122	0.2817
07/03/07	16	4	0.5130	10.69	0.2198	0.5210
08/03/07	1	1	0.5129	3.08	0.0581	0.1501
08/03/07	2	1	0.5084	3.01	0.0566	0.1480
08/03/07	3	1	0.4945	2.85	0.0532	0.1441
08/03/07	4	1	0.5142	2.92	0.0546	0.1420
08/03/07	5	2	0.5066	2.88	0.0540	0.1421
08/03/07	6	2	0.5028	3.21	0.0609	0.1596
08/03/07	7	2	0.5086	2.89	0.0540	0.1421
08/03/07	8	2	0.5101	2.80	0.0522	0.1372
08/03/07	9	3	0.5116	4.58	0.0901	0.2238
08/03/07	10	3	0.5047	11.00	0.2263	0.5449
08/03/07	12	3	0.5067	9.07	0.1853	0.4475
08/03/07	13	4	0.5124	6.83	0.1378	0.3332
08/03/07	14	4	0.5091	9.25	0.1891	0.4542
08/03/07	15	4	0.5114	5.84	0.1167	0.2855
08/03/07	16	4	0.5160	11.95	0.2463	0.5790
09/03/07	1	1	0.5080	3.19	0.0604	0.1570
09/03/07	2	1	0.4779	3.22	0.0611	0.1684
09/03/07	3	1	0.5315	3.15	0.0596	0.1482
09/03/07	4	1	0.5070	2.86	0.0536	0.1410
09/03/07	5	2	0.5180	2.74	0.0508	0.1322
09/03/07	6	2	0.5144	3.05	0.0576	0.1482
09/03/07	7	2	0.5069	3.55	0.0680	0.1751
09/03/07	8	2	0.5086	2.82	0.0526	0.1386
09/03/07	9	3	0.5235	4.43	0.0867	0.2116
09/03/07	10	3	0.5133	10.72	0.2203	0.5221
09/03/07	12	3	0.4783	6.95	0.1403	0.3633
09/03/07	13	4	0.5171	7.34	0.1486	0.3549
09/03/07	14	4	0.4786	7.71	0.1565	0.4027

09/03/07	15	4	0.5122	5.38	0.1072	0.2626
09/03/07	16	4	0.5137	11.14	0.2292	0.5421
10/03/07	1	1	0.5032	2.99	0.0561	0.1485
10/03/07	2	1	0.5021	3.02	0.0569	0.1504
10/03/07	3	1	0.5057	3.15	0.0597	0.1557
10/03/07	4	1	0.5022	2.82	0.0526	0.1404
10/03/07	5	2	0.5029	2.67	0.0494	0.1327
10/03/07	6	2	0.4984	3.06	0.0576	0.1535
10/03/07	7	2	0.4994	3.17	0.0601	0.1587
10/03/07	8	2	0.5092	2.85	0.0533	0.1399
10/03/07	9	3	0.5075	3.56	0.0683	0.1754
10/03/07	10	3	0.5003	8.14	0.1656	0.4068
10/03/07	12	3	0.5046	6.86	0.1386	0.3399
10/03/07	13	4	0.4862	5.96	0.1194	0.3065
10/03/07	14	4	0.5072	6.87	0.1386	0.3386
10/03/07	15	4	0.5132	4.85	0.0958	0.2363
10/03/07	16	4	0.5080	9.36	0.1915	0.4606
11/03/07	1	1	0.5162	3.02	0.0569	0.1463
11/03/07	2	1	0.5117	2.88	0.0538	0.1407
11/03/07	3	1	0.5133	2.96	0.0555	0.1442
11/03/07	4	1	0.5103	2.63	0.0486	0.1288
11/03/07	5	2	0.5195	2.96	0.0556	0.1424
11/03/07	6	2	0.5169	2.95	0.0554	0.1427
11/03/07	7	2	0.5105	2.99	0.0562	0.1464
11/03/07	8	2	0.5096	2.67	0.0494	0.1310
11/03/07	9	3	0.5195	3.78	0.0729	0.1819
11/03/07	10	3	0.5018	8.48	0.1728	0.4225
11/03/07	12	3	0.4972	6.30	0.1264	0.3168
11/03/07	13	4	0.5027	5.71	0.1140	0.2840
11/03/07	14	4	0.4972	7.24	0.1464	0.3640
11/03/07	15	4	0.4929	5.12	0.1015	0.2597
11/03/07	16	4	0.4970	7.81	0.1586	0.3929
12/03/07	1	1	0.5148	3.08	0.0582	0.1496

12/03/07	2	1	0.5064	3.35	0.0638	0.1654
12/03/07	3	1	0.5094	3.28	0.0623	0.1610
12/03/07	4	1	0.5176	2.77	0.0515	0.1338
12/03/07	5	2	0.5100	2.39	0.0435	0.1172
12/03/07	6	2	0.5084	2.66	0.0493	0.1308
12/03/07	7	2	0.5046	3.17	0.0601	0.1571
12/03/07	8	2	0.5009	2.52	0.0463	0.1258
12/03/07	9	3	0.4997	3.25	0.0618	0.1626
12/03/07	10	3	0.5117	9.03	0.1844	0.4412
12/03/07	12	3	0.5073	7.31	0.1479	0.3602
12/03/07	13	4	0.5085	5.88	0.1175	0.2891
12/03/07	14	4	0.5052	7.13	0.1441	0.3528
12/03/07	15	4	0.5114	5.25	0.1041	0.2566
12/03/07	16	4	0.5046	7.20	0.1456	0.3567
13/03/07	1	1	0.5045	2.73	0.0508	0.1353
13/03/07	2	1	0.5072	2.87	0.0537	0.1415
13/03/07	3	1	0.5054	2.80	0.0523	0.1385
13/03/07	4	1	0.4969	2.63	0.0487	0.1323
13/03/07	5	2	0.5032	2.60	0.0479	0.1292
13/03/07	6	2	0.5051	2.93	0.0550	0.1450
13/03/07	7	2	0.5252	3.08	0.0581	0.1466
13/03/07	8	2	0.5060	2.56	0.0471	0.1265
13/03/07	9	3	0.5108	3.53	0.0677	0.1728
13/03/07	10	3	0.5143	7.76	0.1575	0.3772
13/03/07	12	3	0.5123	6.71	0.1351	0.3274
13/03/07	13	4	0.5171	5.39	0.1072	0.2606
13/03/07	14	4	0.5214	6.85	0.1381	0.3284
13/03/07	15	4	0.5137	5.09	0.1009	0.2477
13/03/07	16	4	0.5030	6.62	0.1333	0.3290
14/03/07	1	1	0.4925	3.55	0.0682	0.1802
14/03/07	2	1	0.4891	3.45	0.0659	0.1763
14/03/07	3	1	0.4622	3.33	0.0635	0.1801
14/03/07	4	1	0.4940	3.34	0.0637	0.1690

14/03/07	5	2	0.4508	2.95	0.0554	0.1636
14/03/07	6	2	0.5274	4.04	0.0785	0.1915
14/03/07	7	2	0.5050	4.06	0.0790	0.2010
14/03/07	8	2	0.4958	3.50	0.0670	0.1765
14/03/07	9	3	0.5201	4.09	0.0796	0.1966
14/03/07	10	3	0.4829	8.15	0.1658	0.4219
14/03/07	12	3	0.5338	7.64	0.1549	0.3578
14/03/07	13	4	0.4611	5.88	0.1175	0.3188
14/03/07	14	4	0.4844	7.51	0.1522	0.3876
14/03/07	15	4	0.4711	5.18	0.1027	0.2749
14/03/07	16	4	0.5302	7.95	0.1615	0.3749
15/03/07	1	1	0.4963	3.72	0.0718	0.1874
15/03/07	2	1	0.4918	3.82	0.0739	0.1942
15/03/07	3	1	0.5320	4.15	0.0809	0.1950
15/03/07	4	1	0.4783	3.74	0.0721	0.1955
15/03/07	5	2	0.5283	3.78	0.0729	0.1789
15/03/07	6	2	0.4987	4.19	0.0816	0.2100
15/03/07	7	2	0.5105	4.16	0.0810	0.2037
15/03/07	8	2	0.5086	3.72	0.0716	0.1829
15/03/07	9	3	0.5026	4.37	0.0855	0.2174
15/03/07	10	3	0.4867	7.85	0.1593	0.4032
15/03/07	12	3	0.5034	7.18	0.1452	0.3566
15/03/07	13	4	0.4849	5.80	0.1159	0.2990
15/03/07	14	4	0.4835	7.19	0.1454	0.3718
15/03/07	15	4	0.5286	5.65	0.1126	0.2672
15/03/07	16	4	0.4849	4.29	0.0839	0.2212
16/03/07	1	1	0.4956	3.61	0.0694	0.1821
16/03/07	2	1	0.5156	3.28	0.0623	0.1590
16/03/07	3	1	0.5044	3.95	0.0766	0.1958
16/03/07	4	1	0.4830	3.07	0.0579	0.1589
16/03/07	5	2	0.5030	5.12	0.1015	0.2545
16/03/07	6	2	0.5011	4.03	0.0782	0.2011
16/03/07	7	2	0.5023	4.13	0.0804	0.2056

16/03/07	8	2	0.5030	3.77	0.0727	0.1874
16/03/07	9	3	0.5083	4.17	0.0812	0.2051
16/03/07	10	3	0.4981	8.01	0.1628	0.4020
16/03/07	12	3	0.5020	6.96	0.1405	0.3466
16/03/07	13	4	0.4990	5.42	0.1086	0.2715
16/03/07	14	4	0.4820	7.09	0.1432	0.3677
16/03/07	15	4	0.4996	4.96	0.0981	0.2482
16/03/07	16	4	0.5058	6.87	0.1387	0.3396
17/03/07	1	1	0.5283	3.87	0.0749	0.1831
17/03/07	2	1	0.5054	3.39	0.0647	0.1677
17/03/07	3	1	0.5039	3.84	0.0742	0.1905
17/03/07	4	1	0.5022	3.33	0.0635	0.1658
17/03/07	5	2	0.4944	3.09	0.0584	0.1563
17/03/07	6	2	0.5018	3.58	0.0687	0.1784
17/03/07	7	2	0.5025	3.86	0.0748	0.1920
17/03/07	8	2	0.5254	3.44	0.0657	0.1637
17/03/07	9	3	0.5009	3.80	0.0735	0.1897
17/03/07	10	3	0.4952	7.15	0.1444	0.3610
17/03/07	12	3	0.4969	6.57	0.1323	0.3305
17/03/07	13	4	0.5057	5.22	0.1036	0.2581
17/03/07	14	4	0.4772	6.18	0.1239	0.3238
17/03/07	15	4	0.4813	4.25	0.0830	0.2208
17/03/07	16	4	0.4997	6.83	0.1377	0.3417
18/03/07	1	1	0.4854	3.05	0.0574	0.1571
18/03/07	2	1	0.5133	3.30	0.0629	0.1607
18/03/07	3	1	0.4839	3.33	0.0634	0.1720
18/03/07	4	1	0.5086	3.19	0.0606	0.1568
18/03/07	5	2	0.5041	2.99	0.0562	0.1483
18/03/07	6	2	0.5064	3.38	0.0645	0.1669
18/03/07	7	2	0.5084	3.87	0.0748	0.1903
18/03/07	8	2	0.5047	3.28	0.0625	0.1625
18/03/07	9	3	0.4938	3.66	0.0705	0.1853
18/03/07	10	3	0.5080	7.10	0.1435	0.3494

18/03/07	12	3	0.4817	8.00	0.1626	0.4152
18/03/07	13	4	0.4990	4.95	0.0978	0.2480
18/03/07	14	4	0.4883	7.36	0.1489	0.3768
18/03/07	15	4	0.4925	3.54	0.0679	0.1797
18/03/07	16	4	0.4910	6.30	0.1266	0.3208
19/03/07	1	1	0.4869	1.35	0.0213	0.0693
19/03/07	2	1	0.5140	1.56	0.0256	0.0759
19/03/07	3	1	0.4981	1.51	0.0249	0.0758
19/03/07	4	1	0.5040	1.34	0.0212	0.0665
19/03/07	5	2	0.5076	1.08	0.0157	0.0532
19/03/07	6	2	0.5126	1.53	0.0253	0.0746
19/03/07	7	2	0.4901	1.87	0.0325	0.0954
19/03/07	8	2	0.5026	1.41	0.0226	0.0701
19/03/07	9	3	0.5018	1.46	0.0237	0.0727
19/03/07	10	3	0.4991	4.19	0.0817	0.2099
19/03/07	12	3	0.5045	3.72	0.0716	0.1843
19/03/07	13	4				
19/03/07	14	4	0.5009	2.18	0.0390	0.1088
19/03/07	15	4	0.4767	4.35	0.0851	0.2281
19/03/07	16	4	0.5156	4.32	0.0844	0.2095
20/03/07	1	1	0.5166	1.41	0.0226	0.0682
20/03/07	2	1	0.5166	1.26	0.0196	0.0610
20/03/07	3	1	0.5234	1.14	0.0169	0.0545
20/03/07	4	1	0.5065	0.97	0.0133	0.0479
20/03/07	5	2	0.5086	1.17	0.0176	0.0575
20/03/07	6	2	0.5172	1.59	0.0266	0.0769
20/03/07	7	2	0.5095	1.70	0.0288	0.0834
20/03/07	8	2	0.5072	1.41	0.0227	0.0695
20/03/07	9	3	0.5092	3.25	0.0618	0.1596
20/03/07	10	3	0.5337	5.69	0.1136	0.2665
20/03/07	12	3	0.4959	4.98	0.0985	0.2511
20/03/07	13	4	0.4968	4.14	0.0807	0.2083
20/03/07	14	4	0.5133	5.58	0.1113	0.2718

20/03/07	15	4	0.5057	3.42	0.0653	0.1691
20/03/07	16	4	0.4908	5.36	0.1066	0.2730
21/03/07	1	1	0.4971	2.29	0.0415	0.1152
21/03/07	2	1	0.5016	2.63	0.0485	0.1311
21/03/07	3	1	0.5141	2.79	0.0520	0.1357
21/03/07	4	1	0.5091	2.37	0.0430	0.1164
21/03/07	5	2	0.5105	2.55	0.0468	0.1249
21/03/07	6	2	0.4841	2.66	0.0491	0.1374
21/03/07	7	2	0.5030	2.91	0.0544	0.1446
21/03/07	8	2	0.5047	2.17	0.0389	0.1075
21/03/07	9	3	0.5130	3.07	0.0579	0.1496
21/03/07	10	3	0.5090	5.31	0.1055	0.2608
21/03/07	12	3	0.5034	4.94	0.0976	0.2453
21/03/07	13	4	0.5108	3.86	0.0748	0.1889
21/03/07	14	4				
21/03/07	15	4	0.5001	3.79	0.0732	0.1895
21/03/07	16	4	0.4998	5.52	0.1099	0.2761

CONCENTRACIONES DE LÍQUIDO RUMINAL (BOLOS)

DILUCION	MUESTREO	U.E.	TRATAMIENTO	PESO DE LIQUIDO(g)	CONC. (ug/L)	%ABS.	CON REAL SIN DILUCION ug de Se / g de mtra
	02/03/07	1	1	0.5384	0.57	0.0050	0.0265
	02/03/07	2	1	0.5187	0.51	0.0036	0.0246
	02/03/07	5	2	0.5202	1.87	0.0324	0.0899
	02/03/07	6	2	0.5145	0.98	0.0137	0.0476
0.1mL/10mL	02/03/07	9	3	0.4905	12.23	0.2524	0.2493
1.0mL/10mL	02/03/07	10	3	0.5245	11.76	0.2425	2.2421
0.5mL/10mL	02/03/07	13	4	0.5000	3.88	0.0751	0.3880
	02/03/07	14	4	0.5049	4.75	0.0936	0.2352
	04/03/07	3	1	0.5176	3.54	0.0680	0.1710
	04/03/07	4	1	0.5108	1.70	0.0288	0.0832

	04/03/07	7	2	0.4937	1.44	0.0234	0.0729
	04/03/07	8	2	0.5191	1.05	0.0150	0.0506
0.5mL/10mL	04/03/07	11	3	0.5136	11.79	0.2430	1.1478
0.5mL/10mL	04/03/07	12	3	0.4965	14.81	0.3070	1.4914
0.5mL/10mL	04/03/07	15	4	0.4990	4.22	0.0824	0.4228
0.5mL/10mL	04/03/07	16	4	0.5387	7.78	0.1579	0.7221
	06/03/2007	1	1	0.5200	1.09	0.0159	0.0524
	06/03/2007	2	1	0.4958	0.69	0.0075	0.0348
	06/03/2007	5	2	0.5031	2.32	0.0421	0.1153
	06/03/2007	6	2	0.5178	1.43	0.0231	0.0690
0.5mL/10mL	06/03/2007	9	3	0.4830	5.46	0.1087	0.5652
0.5mL/10mL	06/03/2007	10	3	0.5153	13.44	0.2780	1.3041
0.5mL/10mL	06/03/2007	13	4	0.4849	3.19	0.0605	0.3289
0.5mL/10mL	06/03/2007	14	4	0.5071	3.40	0.0650	0.3352
	07/03/2007	3	1	0.5019	0.58	0.0052	0.0289
	07/03/2007	4	1	0.4982	0.60	0.0054	0.0301
	07/03/2007	7	2	0.4851	2.26	0.0408	0.1165
	07/03/2007	8	2	0.4868	3.40	0.0648	0.1746
0.5mL/10mL	07/03/2007	10	3	0.5031	8.24	0.1677	0.8189
0.5mL/10mL	07/03/2007	12	3	0.5018	10.00	0.2050	0.9964
0.5mL/10mL	07/03/2007	15	4	0.4994	2.00	0.0352	0.2002
0.5mL/10mL	07/03/2007	16	4	0.5225	5.39	0.1071	0.5158
	08/03/2007	1	1	0.4818	1.28	0.0200	0.0664
	08/03/2007	2	1	0.4854	0.96	0.0130	0.0494
	08/03/2007	5	2	0.4964	3.25	0.0617	0.1637
	08/03/2007	6	2	0.4908	1.83	0.0317	0.0932
0.5mL/10mL	08/03/2007	9	3	0.5254	0.85	0.0108	0.0809
0.5mL/10mL	08/03/2007	13	4	0.4717	1.11	0.0162	0.1177
0.5mL/10mL	08/03/2007	14	4	0.4954	3.25	0.0618	0.3280
	09/03/2007	3	1	0.5285	0.91	0.0122	0.0430
	09/03/2007	4	1	0.4822	1.45	0.0235	0.0752
	09/03/2007	7	2	0.4829	2.93	0.0550	0.1517
	09/03/2007	8	2	0.4915	2.32	0.0420	0.1180

0.5mL/10mL	09/03/2007	10	3	0.4957	5.84	0.1167	0.5891
0.5mL/10mL	09/03/2007	12	3	0.4874	6.03	0.1207	0.6186
0.5mL/10mL	09/03/2007	15	4	0.5214	0.90	0.0119	0.0863
0.5mL/10mL	09/03/2007	16	4	0.4818	4.32	0.0845	0.4483
	10/03/2007	1	1	0.4789	1.51	0.0247	0.0788
	10/03/2007	2	1	0.4834	1.01	0.0143	0.0522
	10/03/2007	5	2	0.5213	2.96	0.0556	0.1420
	10/03/2007	6	2	0.5265	2.57	0.0472	0.1220
	10/03/2007	9	3	0.4842	4.23	0.0825	0.2184
	10/03/2007	13	4	0.4942	5.55	0.1106	0.2808
	12/03/2007	1	1	0.4729	1.36	0.0215	0.0719
	12/03/2007	2	1	0.5082	0.57	0.0049	0.0280
	12/03/2007	5	2	0.5252	2.47	0.0451	0.1176
	12/03/2007	6	2	0.5247	2.20	0.0394	0.1048
	12/03/2007	9	3	0.5254	1.15	0.0172	0.0547
	12/03/2007	13	4	0.5047	4.97	0.0983	0.2462
	12/03/2007	14	4	0.5034	17.73	0.3691	0.8805
	13/03/2007	3	1	0.5013	0.89	0.0116	0.0444
	13/03/2007	4	1	0.4883	1.99	0.0351	0.1019
	13/03/2007	7	2	0.4977	3.05	0.0574	0.1532
	13/03/2007	8	2	0.4841	3.45	0.0659	0.1782
0.5mL/10mL	13/03/2007	10	3	0.5153	3.45	0.0660	0.3348
0.5mL/10mL	13/03/2007	12	3	0.5032	4.19	0.0816	0.4163
0.5mL/10mL	13/03/2007	15	4	0.5283	4.54	0.0892	0.4297
0.5mL/10mL	13/03/2007	16	4	0.4989	2.58	0.0476	0.2586
	14/03/2007	1	1	0.5178	3.26	0.0621	0.1574
	14/03/2007	2	1	0.4905	1.96	0.0343	0.0999
	14/03/2007	5	2	0.5010	2.72	0.0504	0.1357
	14/03/2007	6	2	0.4792	2.81	0.0524	0.1466
	14/03/2007	9	3	0.4963	1.95	0.0339	0.0982
	14/03/2007	13	4	0.4715	3.11	0.0587	0.1649
	14/03/2007	14	4	0.5205		0.3851	0.8759
	15/03/2007	3	1	0.5001	2.19	0.0392	0.1095

	15/03/2007	4	1	0.5430	2.44	0.0447	0.1123
	15/03/2007	7	2	0.5497	4.15	0.0808	0.1887
	15/03/2007	8	2	0.5164	3.80	0.0734	0.1840
	15/03/2007	10	3	0.4798		0.7397	1.8218
	15/03/2007	12	3	0.5033		0.5175	1.2161
	15/03/2007	15	4	0.5118	3.98	0.0772	0.1944
	15/03/2007	16	4	0.4943		0.6130	1.4661
	16/03/2007	1	1	0.4618	2.96	0.0557	0.1602
	16/03/2007	2	1	0.5191	2.27	0.0410	0.1093
	16/03/2007	5	2	0.5187	4.73	0.0932	0.2280
	16/03/2007	6	2	0.4737	3.28	0.0624	0.1731
	16/03/2007	9	3	0.5172	2.23	0.0401	0.1078
	16/03/2007	13	4	0.4844	1.82	0.0313	0.0939
	16/03/2007	14	4	0.4195	16.07	0.3339	0.9577
	17/03/2007	3	1	0.5300	3.40	0.0648	0.1604
	17/03/2007	4	1	0.5044	3.15	0.0597	0.1561
	17/03/2007	7	2	0.4835	3.82	0.0739	0.1975
	17/03/2007	8	2	0.5213	3.71	0.0714	0.1779
	17/03/2007	10	3	0.4986		0.8356	1.9799
	17/03/2007	12	3	0.5235		0.9161	2.0671
	17/03/2007	15	4	0.5286	0.60	0.0053	0.0284
	17/03/2007	16	4	0.5077		0.5334	1.2425
	18/03/2007	1	1	0.4943	1.32	0.0208	0.0668
	18/03/2007	2	1	0.5022	0.25	0.0006	0.0124
	18/03/2007	5	2	0.5197	2.19	0.0393	0.1053
	18/03/2007	6	2	0.5253	2.01	0.0354	0.0957
	18/03/2007	9	3	0.4886	0.46	0.0025	0.0235
	18/03/2007	13	4	0.4549	2.23	0.0401	0.1226
	18/03/2007	14	4	0.5038	13.85	0.2866	0.6873
	19/03/2007	3	1	0.4830	2.12	0.0378	0.1097
	19/03/2007	4	1	0.4880	1.12	0.0166	0.0574
	19/03/2007	7	2	0.4992	2.94	0.0552	0.1472
	19/03/2007	8	2	0.5217	4.57	0.0898	0.2190

	19/03/2007	10	3	0.5146		0.5561	1.2778
	19/03/2007	12	3	0.5006		0.4441	1.0497
	19/03/2007	15	4	0.5220	1.64	0.0275	0.0785
	19/03/2007	16	4	0.4923	17.97	0.3741	0.9126
	20/03/2007	1	1	0.4977	1.87	0.0325	0.0939
	20/03/2007	2	1	0.4934	1.33	0.0209	0.0674
	20/03/2007	5	2	0.4944	3.83	0.0741	0.1937
	20/03/2007	6	2	0.5006	1.81	0.0312	0.0904
	20/03/2007	9	3	0.5243	1.49	0.0243	0.0710
	20/03/2007	13	4	0.4900	1.17	0.0176	0.0597
	20/03/2007	14	4	0.4942	0.93	0.2247	0.0470
	21/03/2007	3	1	0.4668	1.83	0.0317	0.0980
	21/03/2007	4	1	0.4943	1.73	0.0294	0.0875
	21/03/2007	7	2	0.5148	0.62	0.0060	0.0301
	21/03/2007	8	2	0.4820	1.18	0.0178	0.0612
	21/03/2007	10	3	0.5210	9.74	0.1994	0.4674
	21/03/2007	12	3	0.5133		0.4409	1.0164
	21/03/2007	15	4	0.5232	0.35	0.0002	0.0167
	21/03/2007	16	4	0.5033	7.87	0.1597	0.3909

CONCENTRACIONES DE Se EN EL INYECTABLE (PLASMA).

Grupo A Control

Grupo B Selenato de Potasio Versel-L

Grupo C Selenito de Sodio

Grupo D Selenato de Bario

MUESTREO	U.E.	GRUPO	PESO DE PLASMA (g)	CONC. (ug/L)	%ABS.	CONC. REAL ug de Se / g de mtra.
DIA 1	152	A	0.5037	1.92	0.0335	0.0953
DIA 1	153	A	0.4798	1.84	0.0318	0.0959
DIA 1	155	A	0.5006	1.39	0.0224	0.0694
DIA 1	162	A	0.5039	2.25	0.0404	0.1116
DIA 1	171	A	0.4889	2.32	0.0421	0.1186
DIA 1	174	A	0.5175	1.96	0.0343	0.0947
2 SEMANA	152	A	0.5081	2.11	0.0375	0.1038
2 SEMANA	153	A	0.4990	1.47	0.0240	0.0736
2 SEMANA	155	A	0.5059	1.32	0.0207	0.0652
2 SEMANA	162	A	0.5070	1.32	0.0208	0.0651
2 SEMANA	171	A	0.5050	2.16	0.0385	0.1069
2 SEMANA	174	A	0.5021	2.01	0.0354	0.1001
3 SEMANA	174	A	0.5773	2.35	0.0426	0.1018
3 SEMANA	171	A	0.5036	2.24	0.0403	0.1112
3 SEMANA	162	A	0.5133	1.54	0.0255	0.0750
3 SEMANA	155	A	0.5338	1.66	0.0281	0.0777
3 SEMANA	153	A	0.4709	1.71	0.0290	0.0908
4 SEMANA	153	A	0.6120	2.23	0.0402	0.0911
4 SEMANA	171	A	0.5970	2.56	0.0471	0.1072
4 SEMANA	155	A	0.5000	1.78	0.0306	0.0890
4 SEMANA	162	A	0.5710	1.79	0.0308	0.0784
4 SEMANA	174	A	0.4950	2.19	0.0392	0.1106

4 SEMANA	152	A	0.5070	2.51	0.0461	0.1238
5 SEMANA	152	A	0.4955	1.84	0.0317	0.0928
5 SEMANA	153	A	0.5008	1.42	0.0229	0.0709
5 SEMANA	162	A	0.4983	1.19	0.0180	0.0597
5 SEMANA	171	A	0.4982	1.49	0.0244	0.0748
5 SEMANA	174	A	0.5291	1.60	0.0267	0.0756
5 SEMANA	155	A	0.4927	1.10	0.0161	0.0558
6 SEMANA	155	A	0.4967	1.21	0.0185	0.0609
6 SEMANA	171	A	0.4975	2.10	0.0373	0.1055
6 SEMANA	162	A	0.5002	1.68	0.0284	0.0840
6 SEMANA	152	A	0.4938	2.38	0.0434	0.1205
6 SEMANA	174	A	0.5007	1.94	0.0339	0.0969
6 SEMANA	153	A	0.5060	2.14	0.0381	0.1057
7 SEMAN	174	A	0.4991	1.19	0.0180	0.0596
7 SEMAN	171	A	0.4986	1.27	0.0197	0.0637
7 SEMAN	162	A	0.5160	1.23	0.0880	0.0596
7 SEMAN	155	A	0.5080	1.21	0.0184	0.0595
7 SEMAN	153	A	0.5149	1.62	0.0271	0.0787
7 SEMAN	152	A	0.4940	2.00	0.0353	0.1012
DIA 1	159	B	0.4936	1.68	0.0283	0.0851
DIA 1	151	B	0.5047	2.43	0.0443	0.1204
DIA 1	160	B	0.5210	1.55	0.0257	0.0744
DIA 1	161	B	0.5020	2.06	0.0365	0.1026
DIA 1	172	B	0.5186	2.04	0.0360	0.0983
DIA 1	177	B	0.5063	1.88	0.0327	0.0928
DIA 2	177	B	0.5024	2.39	0.0434	0.1189
DIA 2	172	B	0.5056	2.13	0.0380	0.1053
DIA 2	161	B	0.5084	3.85	0.0745	0.1893
DIA 2	160	B	0.5081	2.36	0.0428	0.1161
DIA 2	159	B	0.5200	2.31	0.0417	0.1111
DIA 2	151	B	0.5087	2.33	0.0422	0.1145
DIA 3	177	B	0.4975	2.82	0.0526	0.1417
DIA 3	172	B	0.4936	2.20	0.0395	0.1114

DIA 3	161	B	0.5038	2.64	0.0488	0.1310
DIA 3	160	B	0.5061	2.54	0.0466	0.1255
DIA 3	159	B	0.5036	2.65	0.0490	0.1316
DIA 3	151	B	0.5070	3.29	0.0626	0.1622
DIA 5	177	B	0.4892	3.25	0.0618	0.1661
DIA 5	172	B	0.5078	2.36	0.0429	0.1162
DIA 5	161	B	0.5217	2.50	0.0458	0.1198
DIA 5	160	B	0.5029	2.09	0.0372	0.1039
DIA 5	159	B	0.5062	1.73	0.0295	0.0854
DIA 5	151	B	0.4952	3.39	0.0647	0.1711
DIA 6	177	B	0.4982	2.76	0.0513	0.1385
DIA 6	172	B	0.4948	2.28	0.0411	0.1152
DIA 6	161	B	0.4978	2.31	0.0419	0.1160
DIA 6	160	B	0.4927	2.48	0.0454	0.1258
DIA 6	159	B	0.5060	2.06	0.0365	0.1018
DIA 6	151	B	0.4941	3.59	0.0689	0.1816
DIA 7	177	B	0.4009	2.80	0.0522	0.1746
DIA 7	172	B	0.4963	2.33	0.0422	0.1174
DIA 7	161	B	0.4930	2.92	0.0548	0.1481
DIA 7	160	B	0.4929	2.69	0.0498	0.1364
DIA 7	159	B	0.5170	2.87	0.0537	0.1388
DIA 7	151	B	0.5084	3.63	0.0699	0.1785
2 SEMANA	177	B	0.4963	2.53	0.0464	0.1274
2 SEMANA	172	B	0.4998	2.37	0.0430	0.1185
2 SEMANA	161	B	0.5033	2.24	0.0402	0.1113
2 SEMANA	160	B	0.5066	2.32	0.0421	0.1145
2 SEMANA	159	B	0.5002	1.79	0.0307	0.0895
2 SEMANA	151	B	0.0495	3.25	0.0618	1.6401
3 SEMANA	151	B	0.5247	2.46	0.0450	0.1172
3 SEMANA	161	B	0.5027	1.96	0.0343	0.0975
3 SEMANA	172	B	0.4929	1.72	0.0294	0.0872
3 SEMANA	160	B	0.4951	1.61	0.0270	0.0813
3 SEMANA	177	B	0.5070	1.31	0.0205	0.0646

3 SEMANA	159	B	0.5236	0.93	0.0125	0.0444
4 SEMANA	151	B	0.5100	2.82	0.0527	0.1382
4 SEMANA	159	B	0.5520	1.42	0.0230	0.0643
4 SEMANA	160	B	0.5400	1.62	0.0272	0.0750
4 SEMANA	161	B	0.5710	1.67	0.0281	0.0731
4 SEMANA	172	B	0.5410	1.92	0.0336	0.0887
4 SEMANA	177	B	0.5940	1.64	0.0276	0.0690
5 SEMANA	151	B	0.5090	2.18	0.0391	0.1071
5 SEMANA	160	B	0.5053	1.29	0.0201	0.0638
5 SEMANA	159	B	0.4954	0.61	0.0058	0.0308
5 SEMANA	172	B	0.5058	1.46	0.0237	0.0722
5 SEMANA	177	B	0.4900	1.27	0.0198	0.0648
5 SEMANA	161	B	0.4873	0.74	0.0085	0.0380
6 SEMANA	177	B	0.4962	1.37	0.0218	0.0690
6 SEMANA	161	B	0.4971	0.92	0.0124	0.0463
6 SEMANA	160	B	0.5021	1.58	0.0263	0.0787
6 SEMANA	172	B	0.4957	1.97	0.0346	0.0994
6 SEMANA	151	B	0.4993	2.21	0.0397	0.1107
6 SEMANA	159	B	0.4952	0.89	0.0116	0.0449
7 SEMAN	177	B	0.5015	1.32	0.0207	0.0658
7 SEMAN	172	B	0.4967	1.33	0.0210	0.0669
7 SEMAN	161	B	0.5013	1.05	0.0151	0.0524
7 SEMAN	160	B	0.5047	0.63	0.0062	0.0312
7 SEMAN	159	B	0.5014	1.00	0.0139	0.0499
7 SEMAN	151	B	0.4984	2.69	0.0499	0.1349
DIA 1	176	C	0.4941	1.97	0.0345	0.0997
DIA 1	168	C	0.4992	2.22	0.0399	0.1112
DIA 1	164	C	0.4956	2.02	0.0357	0.1019
DIA 1	157	C	0.4825	4.32	0.0845	0.2238
DIA 1	156	C	0.4953	1.94	0.0339	0.0979
DIA 1	154	C	0.4982	2.25	0.0404	0.1129
DIA 2	176	C	0.4981	5.46	0.1086	0.2740
DIA 2	168	C	0.5058	4.25	0.0830	0.2101

DIA 2	164	C	0.5067	4.63	0.0911	0.2284
DIA 2	157	C	0.5054	4.05	0.0787	0.2003
DIA 2	156	C	0.4978	4.52	0.0887	0.2270
DIA 2	154	C	0.5059	6.42	0.1290	0.3173
DIA 3	176	C	0.4945	3.51	0.0672	0.1775
DIA 3	168	C	0.4959	3.17	0.0601	0.1598
DIA 3	164	C	0.4996	2.92	0.0548	0.1461
DIA 3	157	C	0.4794	2.76	0.0514	0.1439
DIA 3	156	C	0.5004	2.92	0.0547	0.1459
DIA 3	154	C	0.4523	3.12	0.0589	0.1725
DIA 5	176	C	0.5010	3.02	0.0568	0.1507
DIA 5	168	C	0.5013	2.76	0.0514	0.1376
DIA 5	164	C	0.4954	4.28	0.0837	0.2160
DIA 5	157	C	0.5067	3.07	0.0579	0.1515
DIA 5	156	C	0.5025	4.12	0.0802	0.2050
DIA 5	154	C	0.5066	3.10	0.0585	0.1530
DIA 6	176	C	0.5017	2.88	0.0540	0.1435
DIA 6	168	C	0.4952	2.42	0.0441	0.1222
DIA 6	164	C	0.4833	2.50	0.0458	0.1293
DIA 6	157	C	0.5017	2.02	0.0356	0.1007
DIA 6	156	C	0.5063	2.54	0.0467	0.1254
DIA 6	154	C	0.5002	2.88	0.0539	0.1439
DIA 7	176	C	0.4965	2.84	0.0531	0.1430
DIA 7	168	C	0.4959	2.86	0.0536	0.1442
DIA 7	164	C	0.4979	3.17	0.0601	0.1592
DIA 7	157	C	0.5024	2.64	0.0489	0.1314
DIA 7	156	C	0.5010	2.37	0.0431	0.1183
DIA 7	154	C	0.5010	2.89	0.0542	0.1442
2 SEMANA	176	C	0.4995	2.36	0.0428	0.1181
2 SEMANA	168	C	0.4988	2.34	0.0424	0.1173
2 SEMANA	157	C	0.4982	2.27	0.0409	0.1139
2 SEMANA	156	C	0.4951	1.98	0.0349	0.1000
2 SEMANA	154	C	0.5027	2.93	0.0550	0.1457

3 SEMANA	176	C	0.5040	2.05	0.0364	0.1017
3 SEMANA	168	C	0.4955	2.00	0.0351	0.1009
3 SEMANA	157	C	0.5155	2.05	0.0363	0.0994
3 SEMANA	156	C	0.4883	1.21	0.0184	0.0619
3 SEMANA	154	C	0.5078	3.06	0.0577	0.1506
4 SEMANA	154	C	0.3640	1.83	0.0315	0.1257
4 SEMANA	156	C	0.5570	1.97	0.0346	0.0884
4 SEMANA	157	C	0.5870	2.58	0.0475	0.1099
4 SEMANA	168	C	0.5010	2.16	0.0385	0.1078
4 SEMANA	176	C	0.5270	2.08	0.0369	0.0987
5 SEMANA	168	C	0.5073	1.51	0.0248	0.0744
5 SEMANA	157	C	0.5094	1.29	0.0201	0.0633
5 SEMANA	154	C	0.4930	1.74	0.0297	0.0882
5 SEMANA	176	C	0.5010	1.29	0.0202	0.0644
5 SEMANA	156	C	0.4902	1.03	0.0147	0.0525
6 SEMANA	154	C	0.5044	2.15	0.0385	0.1066
6 SEMANA	168	C	0.5033	1.55	0.0257	0.0770
6 SEMANA	157	C	0.4988	1.89	0.0329	0.0947
6 SEMANA	176	C	0.5063	1.15	0.0171	0.0568
6 SEMANA	156	C	0.4940	1.16	0.0173	0.0587
7 SEMAN	476	C	0.4981	1.51	0.0248	0.0758
7 SEMAN	168	C	0.4988	1.62	0.0281	0.0812
7 SEMAN	157	C	0.5148	2.04	0.0362	0.0991
7 SEMAN	156	C	0.5064	1.55	0.0257	0.0765
7 SEMAN	154	C	0.5075	2.36	0.0428	0.1163
DIA 1	173	D	0.4978	1.98	0.0348	0.0994
DIA 1	170	D	0.4976		0.4590	0.0000
DIA 1	169	D	0.4955	2.40	0.0438	0.1211
DIA 1	166	D	0.4961	2.47	0.0452	0.1245
DIA 1	165	D	0.4951	2.12	0.0379	0.1070
DIA 1	163	D	0.4980	2.98	0.0561	0.1496
DIA 2	173	D	0.4984	2.64	0.0488	0.1324
DIA 2	170	D	0.5000	2.00	0.0352	0.1000

DIA 2	169	D	0.4925	2.56	0.0471	0.1299
DIA 2	166	D	0.4968	2.45	0.0447	0.1233
DIA 2	165	D	0.4929	1.93	0.0338	0.0979
DIA 2	163	D	0.5151	3.74	0.0722	0.1815
DIA 3	173	D	0.5013	2.44	0.0445	0.1217
DIA 3	170	D	0.5046	2.10	0.0374	0.1040
DIA 3	169	D	0.4983	2.65	0.0490	0.1330
DIA 3	166	D	--	--	--	
DIA 3	165	D	0.4997	1.88	0.0327	0.0941
DIA 3	163	D	0.5026	2.45	0.0448	0.1219
DIA 5	173	D	0.5011	2.51	0.0460	0.1252
DIA 5	170	D	0.5014	1.98	0.0348	0.0987
DIA 5	169	D	0.4956	2.38	0.0434	0.1201
DIA 5	166	D	0.4978	2.35	0.0427	0.1180
DIA 5	165	D	0.5009	1.97	0.0345	0.0983
DIA 5	163	D	0.4985	2.55	0.0470	0.1279
DIA 6	173	D	0.4992	2.19	0.0393	0.1097
DIA 6	170	D	0.5031	1.78	0.0340	0.0885
DIA 6	169	D	0.5191	2.09	0.0371	0.1007
DIA 6	166	D	0.4997	2.19	0.0392	0.1096
DIA 6	165	D	0.5136	2.09	0.0371	0.1017
DIA 6	163	D	0.5047	2.32	0.0420	0.1149
DIA 7	173	D	0.5008	2.36	0.0428	0.1178
DIA 7	170	D	0.5021	2.00	0.0352	0.0996
DIA 7	169	D	0.4978	2.37	0.0430	0.1190
DIA 7	166	D	0.4982	2.48	0.0454	0.1244
DIA 7	165	D	0.5057	2.63	0.0486	0.1300
DIA 7	163	D	0.5106	2.71	0.0503	0.1327
2 SEMANA	173	D	0.5097	2.47	0.0453	0.1211
2 SEMANA	170	D	0.5126	2.31	0.0418	0.1127
2 SEMANA	169	D	0.5113	2.46	0.0451	0.1203
2 SEMANA	166	D	0.5062	2.67	0.0494	0.1319
2 SEMANA	165	D	0.5000	2.41	0.0439	0.1205

2 SEMANA	163	D	0.4981	2.60	0.0479	0.1305
3 SEMANA	173	D	0.4719	2.62	0.0485	0.1388
3 SEMANA	170	D	0.5153	2.49	0.0457	0.1208
3 SEMANA	166	D	0.5105	3.19	0.0605	0.1562
3 SEMANA	165	D	0.5063	2.10	0.0973	0.1037
3 SEMANA	163	D	0.4902	16.57	0.3445	0.8451
3 SEMANA	169	D	0.4982	3.00	0.0565	0.1505
4 SEMANA	163	D	0.5020	3.33	0.0635	0.1658
4 SEMANA	166	D	0.5900	2.62	0.0483	0.1110
4 SEMANA	170	D	0.5260	2.49	0.0456	0.1183
4 SEMANA	173	D	0.5500	2.47	0.0451	0.1123
4 SEMANA	165	D	0.5450	2.40	0.0437	0.1101
4 SEMANA	169	D	0.5120	2.36	0.0429	0.1152
5 SEMANA	173	D	0.4879	1.77	0.0303	0.0907
5 SEMANA	170	D	0.5134	1.34	0.0212	0.0653
5 SEMANA	169	D	0.4979	1.16	0.0175	0.0582
5 SEMANA	163	D	0.4962	2.23	0.0402	0.1124
5 SEMANA	166	D	0.4800	2.24	0.0402	0.1167
5 SEMANA	165	D	0.5087	1.90	0.0331	0.0934
6 SEMANA	169	D	0.4936	1.85	0.0321	0.0937
6 SEMANA	170	D	0.4981	1.88	0.0327	0.0944
6 SEMANA	166	D	0.5074	2.13	0.0379	0.1049
6 SEMANA	163	D	0.5042	2.28	0.0412	0.1131
6 SEMANA	173	D	0.5028	1.95	0.0342	0.0970
6 SEMANA	165	D	0.4977	2.03	0.0358	0.1020
7 SEMAN	173	D	0.5021	2.13	0.0379	0.1061
7 SEMAN	170	D	0.5105	2.00	0.0353	0.0979
7 SEMAN	169	D	0.5035	2.36	0.0429	0.1172
7 SEMAN	166	D	0.4982	1.96	0.0344	0.0984
7 SEMAN	165	D	0.5031	2.34	0.0424	0.1163
7 SEMAN	163	D	0.5020	2.31	0.0417	0.1150

CONCENTRACIONES DE Se DEL INYECTABLE EN SANGRE

MUESTREO	U.E.	GRUPO	PESO DE SANGRE (g)	CONC. (ug/L)	%ABS.	CONC. REAL ug de Se / g de mtra
3 SEMANA	171	A	0.5286	3.89	0.0753	0.1840
3 SEMANA	162	A	0.5138	2.74	0.0510	0.1333
3 SEMANA	155	A	0.4969	3.56	0.0683	0.1791
3 SEMANA	153	A	0.5178	2.72	0.0505	0.1313
3 SEMANA	152	A	0.5207	3.81	0.0736	0.1829
3 SEMANA	174	A	0.5089	3.61	0.0694	0.1773
3 SEMANA	177	B	0.5044	2.80	0.0523	0.1388
3 SEMANA	161	B	0.5037	3.76	0.0726	0.1866
3 SEMANA	172	B	0.5054	3.50	0.0671	0.1731
3 SEMANA	159	B	0.5080	3.81	0.0736	0.1875
3 SEMANA	151	B	0.5041	3.45	0.0661	0.1711
3 SEMANA	160	B	0.4942	3.09	0.0583	0.1563
3 SEMANA	176	C	0.4866	3.22	0.0610	0.1654
3 SEMANA	168	C	0.4783	2.97	0.0558	0.1552
3 SEMANA	157	C	0.4976	3.05	0.0574	0.1532
3 SEMANA	156	C	0.5031	3.37	0.0677	0.1675
3 SEMANA	154	C	0.4923	2.58	0.0475	0.1310
3 SEMANA	173	D	0.4989	3.16	0.0599	0.1583
3 SEMANA	170	D	0.4997	3.92	0.0760	0.1961
3 SEMANA	169	D	0.5469	3.65	0.0703	0.1668
3 SEMANA	166	D	0.4956	3.11	0.0587	0.1569
3 SEMANA	165	D	0.4859	2.86	0.0536	0.1471
3 SEMANA	163	D	0.4972	3.36	0.0641	0.1689
4 SEMANA	154	C	0.5040	3.99	0.0774	0.1979
4 SEMANA	157	C	0.5000	3.55	0.0682	0.1775
4 SEMANA	156	C	0.5000	2.76	0.0513	0.1380
4 SEMANA	176	C	0.5020	3.77	0.0728	0.1877
4 SEMANA	168	C	0.5060	3.36	0.0641	0.1660

4 SEMANA	151	B	0.5070	3.73	0.0720	0.1839
4 SEMANA	159	B	0.5065	2.56	0.0470	0.1264
4 SEMANA	161	B	0.5220	3.41	0.0651	0.1633
4 SEMANA	160	B	0.4993	3.13	0.0592	0.1567
4 SEMANA	172	B	0.5005	2.93	0.0549	0.1464
4 SEMANA	177	B	0.5010	2.54	0.0466	0.1267
4 SEMANA	169	D	0.5255	3.43	0.0656	0.1632
4 SEMANA	163	D	0.4856	3.29	0.0626	0.1694
4 SEMANA	165	D	0.5046	2.27	0.0409	0.1125
4 SEMANA	166	D	0.4852	2.41	0.0439	0.1242
4 SEMANA	170	D	0.4902	3.18	0.0604	0.1622
4 SEMANA	173	D	0.5052	3.55	0.0681	0.1757
4 SEMANA	152	A	0.5220			0.0000
4 SEMANA	153	A	0.4919	4.60	0.0905	0.2338
4 SEMANA	155	A	0.5059	3.50	0.0970	0.1730
4 SEMANA	171	A	0.5285	3.78	0.0730	0.1788
4 SEMANA	162	A	0.5003	3.26	0.0619	0.1629
4 SEMANA	174	A	0.4897	3.32	0.0632	0.1695
5 SEMANA	152	A	0.5119	3.32	0.0631	0.1621
5 SEMANA	153	A	0.5138	3.15	0.0597	0.1533
5 SEMANA	155	A	0.4978	2.54	0.0467	0.1276
5 SEMANA	162	A	0.5039	2.66	0.0493	0.1320
5 SEMANA	171	A	0.5103	3.04	0.0574	0.1489
5 SEMANA	174	A	0.4988	2.88	0.0539	0.1443
5 SEMANA	151	B	0.5036	3.02	0.0569	0.1499
5 SEMANA	159	B	0.5024	1.72	0.0293	0.0856
5 SEMANA	160	B	0.4945	2.83	0.0528	0.1431
5 SEMANA	161	B	0.4992	2.82	0.0525	0.1412
5 SEMANA	172	B	0.4806	2.74	0.0509	0.1425
5 SEMANA	177	B	0.5113	2.15	0.0385	0.1051
5 SEMANA	154	C	0.5033	2.84	0.0530	0.1411
5 SEMANA	156	C	0.5140	2.07	0.0367	0.1007
5 SEMANA	157	C	0.5038	2.18	0.0391	0.1082

5 SEMANA	168	C	0.5228	2.95	0.0555	0.1411
5 SEMANA	176	C	0.5041	2.13	0.0379	0.1056
5 SEMANA	163	D	0.4980	2.89	0.0541	0.1451
5 SEMANA	165	D	0.5120	2.56	0.0741	0.1250
5 SEMANA	166	D	0.4996	2.63	0.0487	0.1316
5 SEMANA	169	D	0.5017	2.73	0.0508	0.1360
5 SEMANA	170	D	0.4954	3.11	0.0587	0.1569
5 SEMANA	173	D	0.5141	2.88	0.0540	0.1401
6 SEMANA	153	A	0.4971	2.72	0.0504	0.1368
6 SEMANA	152	A	0.5273	2.67	0.0495	0.1266
6 SEMANA	155	A	0.4904	1.69	0.0286	0.0862
6 SEMANA	174	A	0.5020	2.40	0.0437	0.1195
6 SEMANA	162	A	0.5016	1.97	0.0346	0.0982
6 SEMANA	171	A	0.5068	2.62	0.0483	0.1292
6 SEMANA	151	B	0.4999	2.96	0.0557	0.1480
6 SEMANA	172	B	0.5170	2.71	0.0504	0.1310
6 SEMANA	159	B	0.5066	1.44	0.0234	0.0711
6 SEMANA	161	B	0.5136	2.39	0.0434	0.1163
6 SEMANA	177	B	0.5053	3.05	0.0575	0.1509
6 SEMANA	160	B	0.4949	3.38	0.0645	0.1707
6 SEMANA	157	C	0.5071	3.66	0.0705	0.1804
6 SEMANA	176	C	0.5059	3.38	0.0645	0.1670
6 SEMANA	156	C	0.5090	2.81	0.0525	0.1380
6 SEMANA	154	C	0.4900	3.63	0.0699	0.1852
6 SEMANA	168	C	0.5033	3.24	0.0616	0.1609
6 SEMANA	163	D	0.5246	3.81	0.0737	0.1816
6 SEMANA	165	D	0.5120	3.16	0.0598	0.1543
6 SEMANA	170	D	0.5000	4.05	0.0787	0.2025
6 SEMANA	173	D	0.4965	3.32	0.0633	0.1672
6 SEMANA	166	D	0.4836	3.16	0.0598	0.1634
6 SEMANA	169	D	0.4978	3.40	0.0648	0.1708
7 SEMANA	152	A	0.5260	5.29	0.1051	0.2514
7 SEMANA	153	A	0.4959	3.87	0.0749	0.1951

7 SEMANA	155	A	0.5180	3.48	0.0666	0.1680
7 SEMANA	162	A	0.5047	3.48	0.0666	0.1724
7 SEMANA	171	A	0.5969	4.14	0.0807	0.1734
7 SEMANA	174	A	0.5099	3.92	0.0760	0.1922
7 SEMANA	151	B	0.4955	4.19	0.0818	0.2114
7 SEMANA	159	B	0.4974	2.38	0.0432	0.1196
7 SEMANA	160	B	0.4878	3.60	0.0691	0.1845
7 SEMANA	161	B	0.5035	3.41	0.0651	0.1693
7 SEMANA	172	B	0.4886	3.56	0.0682	0.1822
7 SEMANA	177	B	0.5031	3.24	0.0616	0.1610
7 SEMANA	154	C	0.5103	3.83	0.0741	0.1876
7 SEMANA	156	C	0.5109	2.68	0.0496	0.1311
7 SEMANA	168	C	0.4888	2.84	0.0531	0.1453
7 SEMANA	176	C	0.4684	2.88	0.0539	0.1537
7 SEMANA	157	C	0.5080	3.14	0.0595	0.1545
7 SEMANA	165	D	0.5046	2.88	0.0539	0.1427
7 SEMANA	163	D	0.5061	3.45	0.0660	0.1704
7 SEMANA	166	D	0.5031	3.37	0.0642	0.1675
7 SEMANA	169	D	0.5075	3.46	0.0662	0.1704
7 SEMANA	170	D	0.5047	4.07	0.0792	0.2016
7 SEMANA	173	D	0.5001	3.45	0.0660	0.1725

DATOS GENERALES DE LAS FARMACOCINETICAS**SANGRE (BOLOS)**

OBSERVACIONES	ABC NaSe	ABC BaSE	ABC Slpx	ABC Control	C max NaSe	C max BaSe	C max Slpx	C max Control
1	4.4573	6.0736	2.5802	2.8448	0.4701	0.6571	0.2545	0.1874
2	8.1155	7.4579	2.8657	2.8615	0.5449	0.5581	0.2100	0.1942
3	2.4979	5.2115	3.0197	2.8889	0.6241	0.3948	0.2056	0.1958
4	6.9793	7.6337	2.9945	2.6718	0.4475	0.5850	0.4048	0.1955

T max NaSe	T max BaSe	T max Slpx	T max Control
1	1	15	14
7	6	14	14
3	1	15	15
7	2	1	14

PLASMA (INYECTABLE)

OBSERVACIONES	ABC NaSe	ABC BaSE	ABC Versel	ABC Control	C max NaSe	C max BaSe	C max Versel	C max Control
1	6.0734	5.73497	6.218	5.0165	0.3173	0.1815	0.1816	0.1238
2	4.0298	4.97965	3.042	4.02275	0.227	0.13	0.1388	0.1057
3	4.96345	5.6482	3.957	3.19525	0.2238	0.1562	0.1364	0.089
4	1.08235	5.13655	3.864	3.5438	0.2284	0.1505	0.1893	0.1116
5	4.8086	4.6018	4.390	4.68755	0.2101	0.1208	0.1185	0.1186
6	4.6636	5.2348	4.186	3.6937	0.274	0.1388	0.1746	0.1106

T max NaSe	T max BaSe	T max Versel	T max Control
2	2	6	26
2	7	7	40
1	19	7	26
2	19	2	1
2	19	12	1
2	19	7	26

SANGRE (INYECTABLE)

OBSERVACIONES	ABC NaSe	ABC BaSe	ABC Versel	ABC Control	C max NaSe	C max BaSe	C max Versel	C max Control
1	6.029	6.2648	6.3368	5.2785	0.1979	0.1816	0.2114	0.2514
2	5.27325	5.15435	4.8378	6.05705	0.1675	0.1543	0.1875	0.2338
3	5.79505	5.56035	5.97115	5.6239	0.1804	0.1675	0.1845	0.1791
4		6.0548	5.96395	5.088		0.1708	0.1866	0.1724
5	5.80215	6.9061	5.8273	6.1972	0.166	0.2025	0.1822	0.184
6	5.91025	6.04265	5.0468	6.0107	0.1877	0.1757	0.161	0.1922

T max NaSe	T max BaSe	T max Versel	T max Control
26	40	47	47
19	40	19	26
40	47	47	19
	40	19	47
26	40	47	19
26	26	47	47