



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN**

**Desarrollo de una formulación de bolos de propionato de sodio por  
granulación vía húmeda para ganado vacuno**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**Licenciada en Farmacia**

**P R E S E N T A:**

**Martínez Romero Zochabeht Cruz**

**ASESOR**

**M. en C. Hugo Cuatecontzi Flores**

**COASESORA**

**DRA. Raquel López Arellano**

**Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2017**

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Desarrollo de una formulación de bolos de propionato de sodio por granulación via húmeda para ganado vacuno.

Que presenta la pasante: Zochabeht Cruz Martínez Romero  
Con número de cuenta: 308132467 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

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

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcallí, Méx. a 09 de Junio de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Juan Escobar Chávez	
VOCAL	M.C. Miriam Aide Castillo Rodríguez	
SECRETARIO	M.C. Hugo Castecontzi Flores	
1er. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	



---

## Dedicatorias

*Para mi hermana, el regalo más hermoso de mi vida*

*Para mis ángeles, sé que desde el cielo me cuidan*

*Para tí, por todo y por tanto*

*Lograríamos muchas más cosas si no pensáramos  
que es imposible. Vince Lombardi*



---

## **Agradecimientos**

### *A DIOS*

*Por permitirme estar aquí hoy, en este momento y disfrutar cada día.*

### *A MI FAMILIA*

*A mi madre por todo lo que has hecho, por todo lo que me has dado. A Nasario por su apoyo incondicional. A mis abuelos y tíos.*

### *A LA UNAM*

*En especial a la FES-Cuautitlán por el conocimiento, la oportunidad de pertenecer a esta casa de estudios.*

### *A MIS SINODALES*

*Por su paciencia y el tiempo para leer este trabajo, así como sus correcciones.*

### *A LEDEFAR*

*A Hugo por el apoyo que me brindaste, por tus buenas ideas. A Gaby, Mímis, Claus por su amistad. A la Dra. Raquel y al D. A. R. Juan José por permitirme ser parte del LEDEFAR y el apoyo recibido en esta etapa.*

### *A MIS AMIGOS*

*A Jaz, Ceci & Misael por estar siempre ahí a pesar de la distancia. A Aidé, Laura, Montse, Zaira & Noé gracias por el apoyo, las risas, lágrimas, locuras, diversión.*



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE ECUACIONES .....</b>	<b>X</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>2</b>
<b>A. General .....</b>	<b>2</b>
<b>B. Particulares .....</b>	<b>2</b>
<b>III. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>2</b>
<b>A. Periodo seco en las vacas .....</b>	<b>2</b>
i. Cetosis.....	3
ii. Tipos de cetosis.....	4
<b>B. Monografía del propionato de sodio .....</b>	<b>5</b>
<b>C. Bolos.....</b>	<b>5</b>
<b>D. Excipientes .....</b>	<b>6</b>
i. Definición .....	6
ii. Funcionalidad de los excipientes .....	7
<b>E. Métodos de fabricación de sólidos orales .....</b>	<b>8</b>
i. Definición e importancia de la granulación .....	8
i. Granulación vía húmeda .....	8
ii. Granulación vía seca .....	10
iii. Compresión directa.....	10
iv. Granulación en seco activada por humedad (MADG).....	11
<b>F. Evaluación al granulado .....</b>	<b>12</b>
i. Ángulo de reposo .....	12
ii. Velocidad de flujo .....	13
iii. Densidad aparente y compactada .....	13
iv. Índice de compresibilidad (índice de Carr e Índice de Hausner).....	14
<b>G. Evaluación a los bolos.....</b>	<b>15</b>
i. Peso promedio .....	15
ii. Espesor y altura.....	15
iii. Resistencia a la fractura .....	16
iv. Desintegración .....	16
<b>H. Calidad por diseño (QbD).....</b>	<b>16</b>
i. Definición .....	16



ii. Objetivos del diseño.....	17
<b>IV. HIPÓTESIS .....</b>	<b>17</b>
<b>V. PLAN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>18</b>
A. Diagrama general .....	18
C. Equipos e instrumentos .....	19
D. Materia prima, excipientes, reactivos.....	19
E. Procedimiento para la elaboración de bolos.....	20
<b>VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>21</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>61</b>
<b>VIII. REFERENCIAS .....</b>	<b>62</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>66</b>
<b>A. Evaluación de las pruebas de control al granulado y a los bolos .....</b>	<b>66</b>
i. Resultados de la formulación 8.....	66
ii. Resultados de la formulación 9.....	68
iii. Resultados de la formulación 10.....	69
<b>B. Evaluación de las pruebas de control al granulado y a los bolos de diferentes lotes utilizando PVP K30 .....</b>	<b>71</b>
<b>C. Gráficas de control de las dimensiones del bolo, utilizando PVP K30 .....</b>	<b>77</b>
<b>D. Procedimientos de las pruebas realizadas al granulado.....</b>	<b>81</b>
i. Determinación del ángulo de reposo estático .....	81
ii. Velocidad de flujo estático.....	81
iii. Determinación de la densidad aparente y asentada .....	82
<b>E. Procedimientos de las pruebas realizadas al granulado.....</b>	<b>83</b>
i. Determinación de la altura y diámetro .....	83
ii. Determinación de la variación de peso (masa del bolo).....	83
iii. Determinación de la resistencia a la ruptura (dureza).....	83
iv. Determinación del tiempo de desintegración en agua.....	83
v. Determinación del tiempo de desintegración en búfer.....	83
vi. Determinación de tiempo de desintegración <i>in vivo</i> .....	83
<b>F. Procedimiento para la identificación de propionato de sodio y excipientes .....</b>	<b>83</b>
<b>G. Procedimiento para determinar incompatibilidad de propionato de sodio y excipientes .....</b>	<b>84</b>
<b>H. Procedimiento para determinar estabilidad en las formulaciones .....</b>	<b>84</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1 Cambios sanguíneos en la cetosis clínica .....</i>	<i>3</i>
<i>Tabla 2 Comparaciones entre cetonas de la sangre y de la leche.....</i>	<i>4</i>
<i>Tabla 3 Clasificación y función de los excipientes empleados en la formulación de sólidos orales.....</i>	<i>7</i>
<i>Tabla 4 Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo .....</i>	<i>13</i>
<i>Tabla 5 Escala de fluidez. ....</i>	<i>14</i>
<i>Tabla 6 Controles realizados al producto terminado.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 7 Atributos de calidad del bolo de propionato de sodio.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 8 Ángulo de reposo del propionato de sodio.....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 9 Índice de Carr y de Hausner del propionato de sodio .....</i>	<i>22</i>
<i>Tabla 10 Formulaciones de un bolo de propionato de sodio .....</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 11 Resultados promedio de las pruebas reológicas realizadas al granulado de las diferentes formulaciones .....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 12 Resultados promedio (n=3) de desintegración realizadas al bolo de las diferentes formulaciones. 26</i>	
<i>Tabla 13 Resultados promedio de las pruebas reológicas realizadas al granulado de las diferentes formulaciones .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 14 Resultados promedio de las pruebas físicas realizadas al bolo de las diferentes formulaciones ....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 15 Desintegración in vivo de bolos de propionato de sodio .....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 16 Resultados promedio de las pruebas reológicas realizadas al granulado de diferentes lotes, utilizando PVP K30 como aglutinante .....</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 17 Resultados promedio de las pruebas físicas realizadas al bolo diferentes lotes, utilizando PVP K30 como aglutinante .....</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 18 Resultados de las prueba de ángulo de reposo .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 19 Resultados de las prueba de velocidad de flujo .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 20 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabla 21 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 22 Resultados de las prueba dureza de los bolos.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 23 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos .....</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 24 Resultados de las prueba de ángulo de reposo .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 25 Resultados de las prueba de velocidad de flujo .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 26 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 27 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 28 Resultados de las prueba dureza de los bolos.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 29 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 30 Resultados de las prueba de ángulo de reposo .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 31 Resultados de las prueba de velocidad de flujo .....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 32 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr .....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 33 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 34 Resultados de las prueba dureza de los bolos.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabla 35 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos .....</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 36 Resultados de las prueba de ángulo de reposo. Lote A001 .....</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 37 Resultados de las prueba de velocidad de flujo. Lote A001 .....</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 38 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr. Lote A001 .....</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 39 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos. Lote A001 .....</i>	<i>72</i>



---

<i>Tabla 40 Resultados de las prueba dureza de los bolos. Lote A001 .....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 41 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos. Lote A001 .....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 42 Resultados de las prueba de ángulo de reposo. Lote A002 .....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 43 Resultados de las prueba de velocidad de flujo. Lote A002 .....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 44 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr. Lote A002 .....</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 45 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos. Lote A002 .....</i>	<i>74</i>
<i>Tabla 46 Resultados de las prueba dureza de los bolos. Lote A002 .....</i>	<i>74</i>
<i>Tabla 47 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos. Lote A002 .....</i>	<i>74</i>
<i>Tabla 48 Resultados de las prueba de ángulo de reposo. Lote A003 .....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 49 Resultados de las prueba de velocidad de flujo. Lote A003 .....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 50 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr. Lote A003 .....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 51 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos. Lote A003 .....</i>	<i>76</i>
<i>Tabla 52 Resultados de las prueba dureza de los bolos. Lote A003 .....</i>	<i>76</i>
<i>Tabla 53 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos. Lote A003 .....</i>	<i>76</i>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1</i> Fórmula estructural del propionato de sodio.....	5
<i>Figura 2</i> Administración de formas farmacéuticas sólidas mediante un aplicador.....	6
<i>Figura 3</i> Etapas de la granulación por vía húmeda.....	9
<i>Figura 4</i> Etapas de la granulación por vía seca .....	10
<i>Figura 5</i> Etapas de la compresión directa .....	11
<i>Figura 6</i> Etapas de la granulación en seco activada por humedad .....	12
<i>Figura 7</i> Medición del ángulo de reposo .....	12
<i>Figura 8</i> Espectro de infrarrojo de propionato de sodio medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada).....	29
<i>Figura 9</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de propionato de sodio medido por reflectancia .....	29
<i>Figura 10</i> Espectro de infrarrojo de PVP K 30 medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada) .....	30
<i>Figura 11</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de PVP K 30 medido por reflectancia .....	30
<i>Figura 12</i> Espectro de infrarrojo cercano de alginato de sodio medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada).....	31
<i>Figura 13</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de alginato de sodio medido por reflectancia .....	31
<i>Figura 14</i> Espectro de infrarrojo cercano de celulosa microcristalina PH 102 medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada) .....	32
<i>Figura 15</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de celulosa microcristalina PH 102 medido por reflectancia.....	32
<i>Figura 16</i> Espectro de infrarrojo cercano de croscarmelosa sódica medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada) .....	33
<i>Figura 17</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de croscarmelosa sódica medido por reflectancia .....	33
<i>Figura 18</i> Espectro de infrarrojo cercano ácido esteárico medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada).....	34
<i>Figura 19</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de ácido esteárico medido por reflectancia [15]... ..	34
<i>Figura 20</i> Espectro de infrarrojo cercano de dióxido de silicio medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada).....	35
<i>Figura 21</i> Referencia del espectro de infrarrojo cercano de dióxido de silicio medido por reflectancia .....	35
<i>Figura 22</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30 .....	36
<i>Figura 23</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio .....	37
<i>Figura 24</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102.....	37
<i>Figura 25</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica .....	38
<i>Figura 26</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico .....	38
<i>Figura 27</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio .....	39
<i>Figura 28</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30, antes y después de someter a temperatura (60°C) .....	40
<i>Figura 29</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio, antes y después de someter a temperatura (60°C).....	40
<i>Figura 30</i> Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a temperatura (60°C) .....	41



<i>Figura 31 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica, antes y después de someter a temperatura (60°C) .....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 32 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico, antes y después de someter a temperatura (60°C) .....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 33 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio, antes y después de someter a temperatura (60°C).....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 34 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30, antes y después de someter a la luz UV.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 35 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio, antes y después de someter a la luz UV .....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 36 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a la luz UV.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 37 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica, antes y después de someter a la luz UV.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 38 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico, antes y después de someter a la luz UV.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 39 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio, antes y después de someter a la luz UV .....</i>	<i>46</i>
<i>Figura 40 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30, antes y después de someter a humedad.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 41 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio, antes y después de someter a humedad.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 42 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a humedad.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 43 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica, antes y después de someter a humedad .....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 44 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico, antes y después de someter a humedad .....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 45 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio, antes y después de someter a humedad.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 46 Comparación de espectros de infrarrojo cercano de la mezclas 1:1 de propionato de sodio y excipientes, expuestos a la humedad. ....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 47 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a polivinilpirrolidona (PVP K30), antes y después de someter a la luz.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 48 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a alginato de sodio, antes y después de someter a la luz.....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 49 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a la luz.....</i>	<i>52</i>
<i>Figura 50 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a polivinilpirrolidona (PVP K30), antes y después de someter a temperatura .....</i>	<i>53</i>
<i>Figura 51 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a alginato de sodio, antes y después de someter a temperatura.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 52 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene celulosa microcristalina, antes y después de someter a temperatura .....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 53 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a polivinilpirrolidona (PVP K30), antes y después de someter a la humedad .....</i>	<i>55</i>



---

<i>Figura 54 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a alginato de sodio, antes y después de someter a la humedad.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 55 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a la humedad .....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 56 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 57 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 58 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 59 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 60 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 61 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>78</i>
<i>Figura 62 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A002. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>78</i>
<i>Figura 63 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A002. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>79</i>
<i>Figura 64 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A002. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>79</i>
<i>Figura 65 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A003. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 66 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A003. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 67 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A003. Aplicando <math>\pm 3S</math>.....</i>	<i>81</i>



---

## ÍNDICE DE ECUACIONES

<i>Ecuación 1 para obtener el ángulo de reposo.....</i>	<i>12</i>
<i>Ecuación 2 para obtener el la velocidad de flujo.....</i>	<i>13</i>
<i>Ecuación 3 para obtener la densidad aparente.....</i>	<i>13</i>
<i>Ecuación 4 para obtener la densidad compactada .....</i>	<i>14</i>
<i>Ecuación 5 para obtener el índice de Carr .....</i>	<i>14</i>



## I. INTRODUCCIÓN

En las vacas lecheras el periodo seco y de transición se puede presentar desde tres semanas antes del parto hasta tres o cuatro semanas después del parto. Este periodo se caracteriza por un estrés metabólico, manifestado por la disminución del consumo voluntario de alimento [1]. Los problemas metabólicos pueden aparecer por la alimentación o el manejo de las vacas durante el periodo de seco y de transición, la pérdida de vacas recién paridas junto con los gastos completos de estos desordenes tanto en la forma clínica como subclínica son grandes [2].

Uno de los problemas metabólicos que se presenta es la cetosis, el cual es un trastorno metabólico causado por la reducción de la glucosa en sangre y una concentración anormal de grupos cetónicos en la sangre, leche y orina en los animales afectados [3].

La administración de suplementos gluconeogénicos en el periodo de transición reduce las concentraciones plasmáticas de cuerpos cetónicos. Los precursores de la glucosa más utilizados son el propilenglicol, el propionato sódico y el glicerol. El propionato es el principal precursor en la síntesis de la glucosa, puede ser suministrado por vía oral en agua o en alimento en forma de propionato de sodio o calcio [4]. El propionato de sodio se puede administrar de 80 a 250 g por vaca por seis semanas o 21 días antes del parto a 60 días posparto [5,6].

El propionato de sodio se incluirá en la formulación de la forma farmacéutica para facilitar la administración y la deglución durante la administración, teniendo un peso adecuado del bolo para satisfacer las necesidades energéticas del ganado vacuno.

El método de fabricación del bolo fue la granulación vía húmeda, este tipo de granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados.

En el proceso de fabricación de los bolos hay varias etapas por lo que se realizaron controles físicos al granulado y a los bolos, para garantizar la calidad de los mismos. Además de la desintegración *in vitro* e *in vivo*.



---

## II. OBJETIVOS

### A. General

Desarrollar un bolo de propionato de sodio por granulación vía húmeda para el tratamiento de cetosis en vacas lecheras.

### B. Particulares

- ✓ Realizar una revisión bibliográfica consultando fuentes primarias y secundarias de información para conocer las propiedades fisicoquímicas del propionato de sodio.
- ✓ Aplicar el sistema calidad por diseño (QbD) al producto para obtener diversas formulaciones para seleccionar las mejores.
- ✓ Realizar las pruebas de control físico al granulado y a los bolos para evaluar la calidad de los mismos.
- ✓ Determinar el tiempo de desintegración de los bolos de propionato de sodio *in vitro* e *in vivo* para conocer si cumple con la finalidad establecida.

## III. MARCO TEÓRICO

### A. Periodo seco en las vacas

Uno de los problemas que presentan las vacas lecheras es la cetosis durante el periodo seco y de transición. El periodo de transición, es considerado como aquel periodo que transcurre desde tres semanas antes del parto hasta tres o cuatro semanas después del parto [7,8], caracterizada por una disminución del consumo de alimento, esta caída genera un balance energético negativo en el inicio de la lactación.

El balance energético negativo es la diferencia energética entre las necesidades del animal y los aportes alimentarios. Durante 2-4 últimas semanas de gestación se produce un aumento energético debido al desarrollo fetal y la síntesis de calostro. Esta situación se acompaña de una disminución en la ingestión de materia seca [8].

Durante el periodo de transición el animal debe de adaptarse a las nuevas condiciones metabólicas y fisiológicas que le exigen el pasar de un estado de preñez y sin producir leche a un estado de no preñez o vacía y producir grandes cantidades de leche [9]. El fracaso del



proceso de adaptación genera alteraciones productivas y patológicas que se conocen como enfermedades del periparto, entre las que se incluyen la cetosis, el desplazamiento de abomaso, la retención de placenta, la mastitis, la reducción de la producción y los problemas reproductivos [8].

Este déficit disminuye los niveles de glucosa e insulina en sangre que estimulan la movilización de grasa. La movilización de grasa resulta en un aumento de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) en sangre que son utilizados por el hígado. Estos ácidos grasos se utilizan como fuente de energía (oxidación), pero cuando su utilización es excesiva, se saturan las vías de metabolización y exportación de lípidos, y se generan vías hepáticas alternativas, una de ellas es la formación y exportación de cuerpos cetónicos y la formación y almacenamiento hepático de triglicéridos. Si esta situación se desarrolla durante el parto, se disminuye notablemente la capacidad de adaptación del hígado para el periodo postparto, lo que predispone al desarrollo del síndrome cetosis-hígado graso [8].

### i. Cetosis

La cetosis es una enfermedad de los rumiantes producida por un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono y de ácidos grasos [10], causado por la reducción de la glucosa en sangre como se muestra en la tabla 1. También causa una concentración anormal de grupos cetónicos en la sangre, leche y orina en los animales afectados [11], esto se puede apreciar en la tabla 2.

Tabla 1 Cambios sanguíneos en la cetosis clínica [12].

Componentes	Normal	Cetosis
	mg/dL	
Sangre		
Glucosa	52	<b>28</b>
Cetonas, total	3	<b>41</b>
Plasma		
Ácidos grasos libres	3	<b>33</b>
Triglicéridos	14	8
Colesterol libre	29	15
Esteres del colesterol	226	150
Fosfolípidos	174	82



Tabla 2 Comparaciones entre cetonas de la sangre y de la leche [12].

	Sangre			Leche	
	Glucosa	$\beta$ HBA	AA+A	$\beta$ HBA	AA+A
mg/dL					
Negativo	44	4.3	1.1	1.7	0.8
Vestigios	40	8.8	2.8	2.3	1.7
Una cruz	30	11	4.0	3.1	2.5
Dos cruces	35	14.7	7.0	2.8	5.5

\*  $\beta$ HBA, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico; AA, ácido acetoacético; A, acetona (toda expresada como acetona).

## ii. Tipos de cetosis

### Punto de vista clínico

- Cetosis tipo I. Espontánea o subalimentación, se produce en las vacas entre 3 a 6 semanas después del parto. Las concentraciones de insulina en la sangre son bajas debido a la escasez de precursores de glucosa.
- Cetosis tipo II. Incluye cualquier vaca que desarrolle balance energético negativo y comienzan a movilizar la grasa corporal antes o durante el parto.
- Cetosis por ensilaje butírico. Ensilado húmedo o que son bajos en carbohidratos solubles en agua favorecen el crecimiento de *Clostridium* sp. Estas bacterias fermentan algunos hidratos en ácido butírico [13].

### Según su origen

- Primaria: es la que afecta a vacas con una buena, e incluso excesiva, condición corporal, que tienen un alto potencial de lactación y que están siendo alimentadas con raciones de buena calidad. También se incluyen las originadas por la ingestión de cantidades excesivas de butirato en el ensilado [6].
  - ✓ Subclínica o inaparente: se caracteriza por el incremento de las concentraciones sanguíneas de cuerpos cetónicos, sin la presencia de signos clínicos. Causa gran impacto económico asociada con la reducción de la producción de leche y predisposición a enfermedades del periparto.
  - ✓ Clínica: genera secreción ácida en la leche. Se reconocen dos formas clínicas: la digestiva y la nerviosa [14].



- Secundaria: aparece cuando existe otra enfermedad que provoca una disminución de la cantidad de alimento ingerido, tales como el desplazamiento del abomaso, reticulitis traumática, metritis, mastitis, etc [6].

### B. Monografía del propionato de sodio

Fórmula estructural Véase figura No. 1.

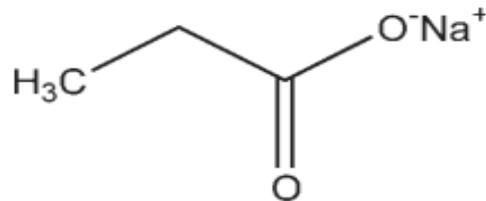


Figura 1 Fórmula estructural del propionato de sodio

Función: conservante antimicrobiano y saborizante en alimentos, uso veterinario.

Aplicación farmacéutica: en medicina veterinaria, se usa terapéuticamente como una sustancia glucogénica en rumiantes.

Solubilidad: Soluble 1 en 24 de etanol (95%), 1 en 1 de agua, prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Estabilidad: Es delicuescente, se debe de almacenar en un recipiente hermético en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidades: sus incompatibilidades son similares a los de los ácidos orgánicos débiles [15]. Como agentes oxidantes, peróxidos, permanganatos, productos cáusticos, etc.

### C. Bolos

Los bolos son comprimidos diseñados para la administración de cantidades elevadas de fármacos en animales de gran tamaño. Tienen forma cilíndrica o alargada, similar a la de las cápsulas de gelatina rígida, lo que facilita la administración y la deglución. Se administran utilizando unos aplicadores que cuentan con un tubo en el que se pueden cargar una o varias unidades y un émbolo que, cuando se acciona, provoca un desplazamiento.



Los rumiantes tienen tendencia a regurgitar los bolos, por lo que al diseñarlos se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- ✚ Su forma y sus dimensiones deben ser compatibles con el empleo de los aplicadores de uso habitual en administración oral y con el paso a través del esófago (Véase figura 2).
- ✚ Sus características físicas deben ser tales que eviten la regurgitación y garanticen la permanencia en el rumen.
- ✚ Deben llevar incorporado algún sistema que permita conseguir un control eficaz de la liberación durante el período de tiempo para el que está previsto su funcionamiento [16].

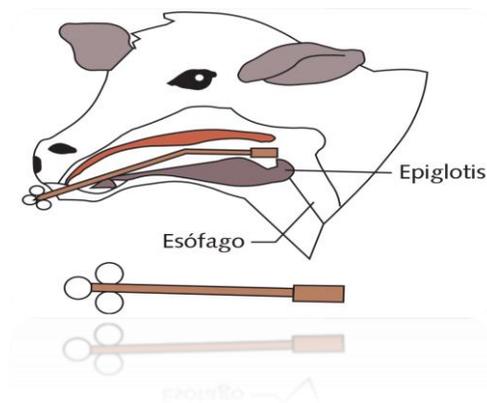


Figura 2 Administración de formas farmacéuticas sólidas mediante un aplicador.

## D. Excipientes

### i. Definición

La Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Excipientes Farmacéuticos los define como sustancias distintas al API, que han sido evaluadas apropiadamente para la seguridad y se incluyen en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su procesamiento o fabricación, para proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o la aceptabilidad del paciente, para apoyar en la identificación del producto, mejorar cualquier atributo de seguridad y efectividad de la forma de dosificación, durante su almacenamiento y durante su uso [17].



## ii. Funcionalidad de los excipientes

Los excipientes ya no son considerados como materiales inertes, sino componentes esenciales de formas de dosificación farmacéuticas cada vez más sofisticados y modernos. Pueden ser agrupados en tres categorías, en función de que influyen en la estabilidad, la liberación y absorción del principio activo o de fabricación durante la fase del proceso de fabricación [18]. En la tabla 3 se muestran las funciones y ejemplos de algunos excipientes.

Tabla 3 Clasificación y función de los excipientes empleados en la formulación de sólidos orales

Tipo	Función	Ejemplos
Diluentes	Consiste en formar el cuerpo de la forma farmacéutica. Especialmente si la masa del principio activo es pequeña deben utilizarse excipientes para obtener un volumen de polvo comprimible [19].	Lactosa, almidón, sacarosa, caolín, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio y carbonato de calcio [20].
Desintegrantes	Facilitan la disgregación del sólido en pequeños fragmentos en agua o en el jugo gástrico [19].	El almidón se utiliza en una proporción de entre el 2 y el 10%. Los almidones modificados, tales como el glicolato sódico de almidón, se utilizan, sin embargo, en proporciones mucho más bajas [21].
Aglutinantes	Actúan como adhesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos. Aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad [22].	Los más utilizados son almidón, gelatina; las gomas naturales y sintéticas que han sido utilizadas incluyen goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona [23].
Lubricantes	Evitan la adhesión del material de las formas farmacéuticas sólidas a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las formas farmacéuticas sólidas de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo. La mayoría de los lubricantes son hidrófobos [23].	Los materiales más usados son el estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ácido esteárico, almidón, etc. [20].
Deslizantes	Mejoran las propiedades de flujo de los materiales que se van a alimentar a la matriz [24]. Estos materiales se agregan durante el paso de lubricación.	El dióxido de silicio coloidal (Aerosil o Cab-O-Sil) es el deslizante de uso más común [23], tiene la propiedad adicional de ser capaz de eliminar la humedad [24].



## E. Métodos de fabricación de sólidos orales

Existen varios métodos generales para preparar:

- I. Granulación vía húmeda
- II. Granulación vía seca
- III. Compresión directa
- IV. Granulación en seco activada por humedad (MADG)

### i. Definición e importancia de la granulación

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son [22]:

- ❖ Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debidos a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes.
- ❖ Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla.
- ❖ Aumentar las características de compresión de la mezcla.
- ❖ Favorecer la expulsión del aire interpuesto.
- ❖ Reducir significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación.
- ❖ Reducir la higroscopicidad de la mezcla.
- ❖ Mejorar la velocidad de disolución.
- ❖ Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir.

### i. Granulación vía húmeda

El método más empleado y más común para preparar solidos orales es el de granulación húmeda. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento, en particular a gran escala. En la figura 3 se pueden observar los pasos de este método.

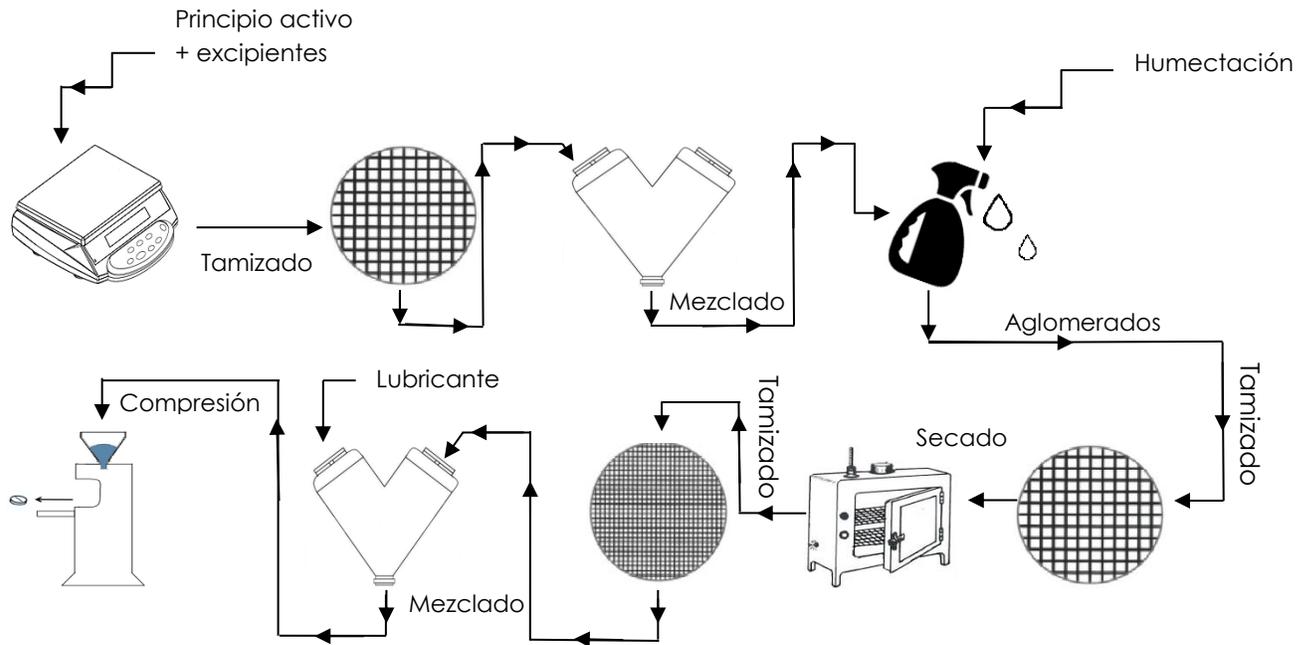


Figura 3 Etapas de la granulación por vía húmeda

La solución aglutinante de granulación puede usarse solo o más habitualmente, como un disolvente que contiene un adhesivo disuelto (también conocido como aglutinante) que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco. El agua se usa habitualmente por razones económicas y ecológicas.

El aglutinante se añade a la mezcla fármaco-diluyente para garantizar que los gránulos y los comprimidos se puedan formar sin añadir una gran fuerza mecánica. Los aglutinantes se pueden añadir a los polvos de distintas formas:

- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la aglomeración húmeda
- En forma de solución que se usa como líquido de aglomeración durante la aglomeración húmeda (solución aglutinante)

En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la compactación (aglutinante seco) [22].



## ii. Granulación vía seca

Conocida como “granulación por doble compresión”, se produce mediante la agregación de los componentes en polvo sometidos a alta presión seguida de una fragmentación y posterior granulación mediante tamización para conseguir el tamaño de gránulo deseado (Véase figura 4). Las técnicas más empleadas son el briqueteado (slugging) y la compactación con rodillos. Esta vía se puede utilizar como alternativa a la vía húmeda cuando el fármaco que se va a granular es sensible a la humedad o no es estable a altas temperaturas de secado. Sus principales inconvenientes son que la mezcla debe presentar ciertas propiedades cohesivas, la formación de polvo y la baja reproducibilidad en las propiedades finales del granulado [25].

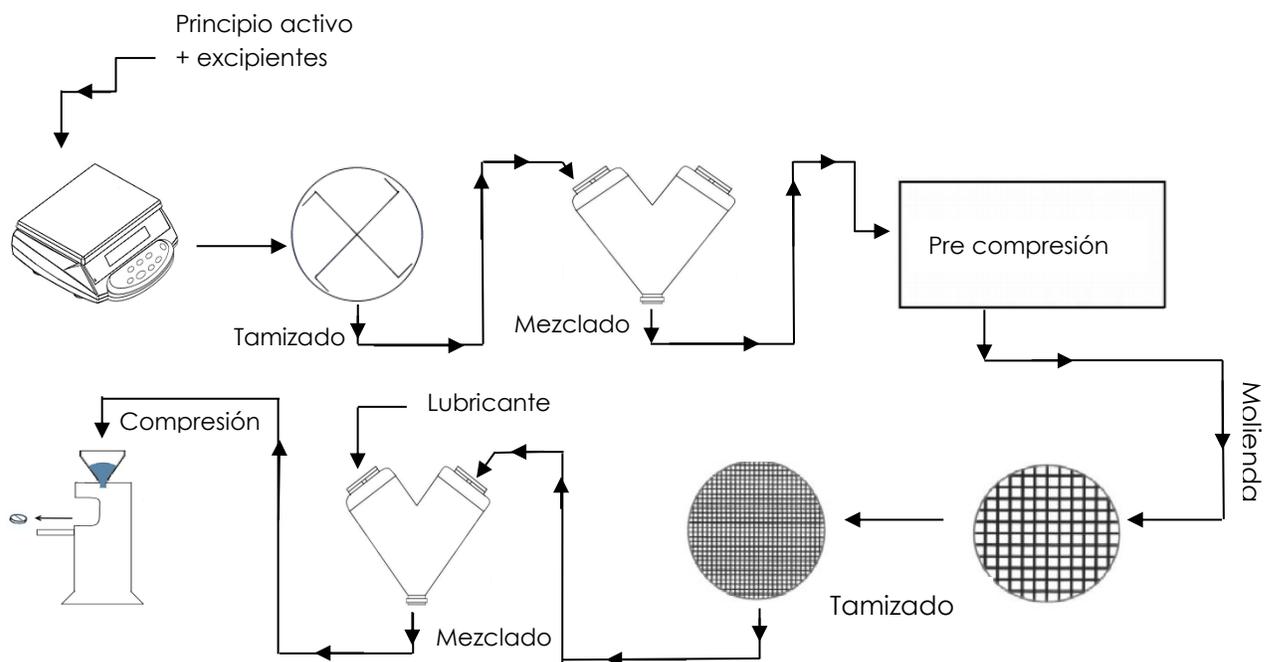


Figura 4 Etapas de la granulación por vía seca

## iii. Compresión directa

La compresión directa es el método más simple para la fabricación de comprimidos porque requiere menor número de pasos para su desarrollo si se lo compara con otras técnicas de fabricación como la granulación húmeda y la compactación por rodillos (Véase figura



5). La mayoría de los principios activos farmacéuticos no pueden comprimirse en forma directa debido a la falta de fluidez, propiedades de cohesión y lubricación. Por lo tanto, es necesario mezclar el principio activo con otros ingredientes que se pueden comprimir en forma directa para fabricar comprimidos aceptables [26].

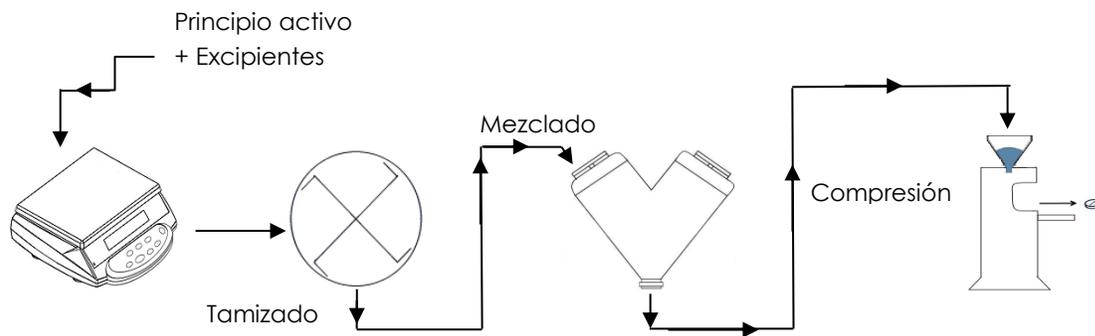


Figura 5 Etapas de la compresión directa

#### iv. Granulación en seco activada por humedad (MADG)

Es un proceso simple e innovador donde los gránulos se crean con agua y un ligante de granulación, pero no se seca con calor. Tiene dos etapas: la aglomeración y la distribución de la humedad (Véase figura 6).

Algunas ventajas son [27]:

- ♣ Corto tiempo de procesamiento y continuo
- ♣ Pocas variables
- ♣ Aplicable a formulaciones de liberación controlada de tipo matriz polimérica y formulaciones de fármacos solubles e insolubles
- ♣ Utiliza poca energía, por lo que es un proceso verde

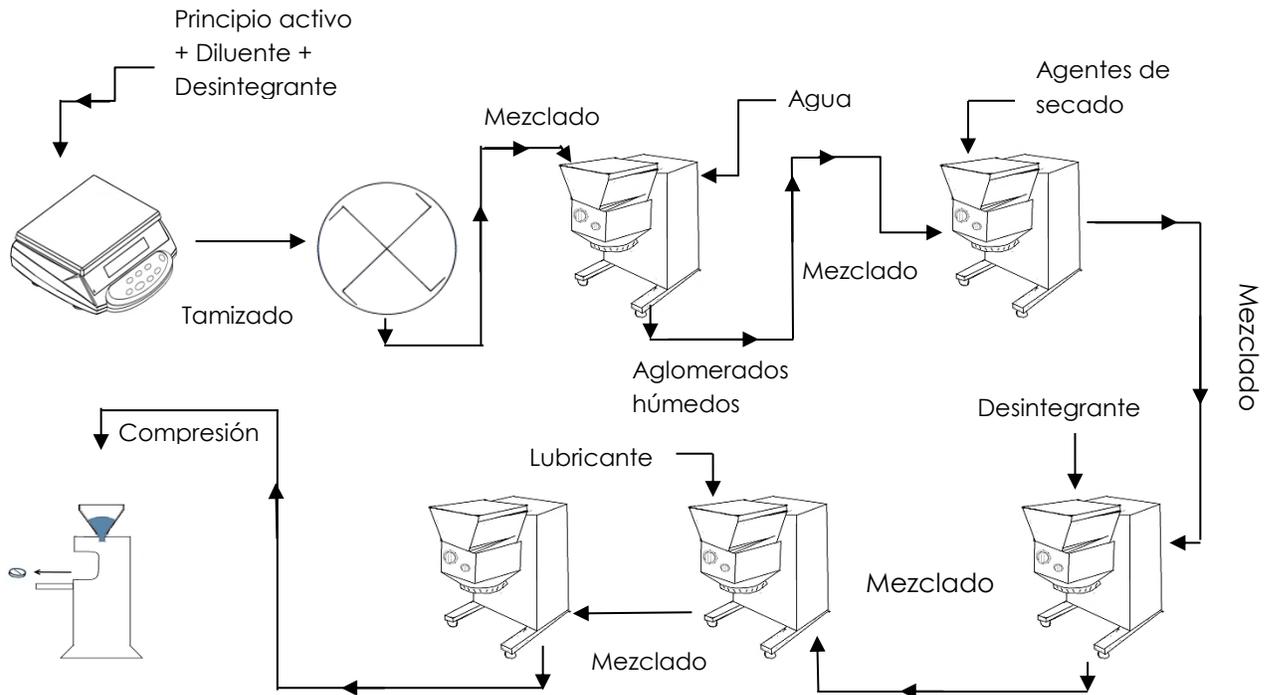


Figura 6 Etapas de la granulación en seco activada por humedad

## F. Evaluación al granulado

### i. Ángulo de reposo

El ángulo de reposo constituye, junto con la densidad, una de las medidas más habituales para conocer la capacidad de flujo del granulado y se determina midiendo el ángulo de la pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se vierte libremente el granulado (Véase figura 7), para los cálculos se considera [22]:

$$\text{ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{\text{altura}}{\text{radio}}$$

Ecuación 1 para obtener el ángulo de reposo

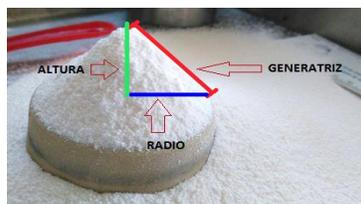


Figura 7 Medición del ángulo de reposo



Formulaciones con un ángulo de reposo entre 40° y 50° son aceptables, si el ángulo de reposo supero los 50°, el flujo es rara vez aceptable para fines de fabricación [28]. En la tabla 4 se muestran las propiedades de flujo con su correspondiente ángulo de reposo.

Tabla 4 Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo [28].

Propiedades de flujo	Ángulo de reposo (°)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado - no se necesita ayuda	36-40
Aceptable – puede demorarse	41-45
Pobre – es necesario agitar o someter a vibración	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	> 66

## ii. Velocidad de flujo

La velocidad de flujo está determinada por distintos factores, algunos relacionados con el tipo de partícula y otros con el proceso. La velocidad de flujo a través de un orificio se mide, en general, como la masa que fluye a través del orificio de salida de un recipiente en un tiempo determinado [28].

$$Velocidad\ de\ flujo = \frac{masa\ (g)}{tiempo\ (s)}$$

Ecuación 2 para obtener el la velocidad de flujo

## iii. Densidad aparente y compactada

La densidad aparente de un granulado se define como la relación existente entre una cantidad determinada del mismo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad [22].

$$\rho_a = \frac{masa(g)}{V_i(mL)}$$

Ecuación 3 para obtener la densidad aparente

Donde:

$V_i$  es el volumen sin golpear la probeta que contiene la muestra



La densidad compactada es la masa entre su volumen compactado más los espacios intraparticular después del acomodo de sus partículas, se relaciona con el flujo y el grado de compactación del polvo en un contenedor [29].

$$\rho_c = \frac{\text{masa}(g)}{V_f(mL)}$$

Ecuación 4 para obtener la densidad compactada

Donde:

$V_f$  es el volumen al golpear la probeta x número de veces

El volumen del granulado viene determinado, fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas y la presencia de cargas electrostáticas [22].

#### iv. Índice de compresibilidad (índice de Carr e Índice de Hausner)

La relación  $\frac{\rho_c}{\rho_a}$ , conocida como índice de Hausner, está relacionada con la fricción interparticular y, como tal, puede utilizarse para predecir las propiedades de flujo del granulado. Otro índice que expresa la capacidad de asentamiento es el propuesto por Carr, estrechamiento relacionado también con la capacidad de flujo del granulado, y definido mediante la siguiente relación [22]:

$$I_C = \frac{V_i - V_f}{V_i} \times 100$$

Ecuación 5 para obtener el índice de Carr

En la tabla 5 se presenta la escala de fluidez para los índices de compresibilidad y de Hausner

Tabla 5 Escala de fluidez [28].

Índice de compresibilidad	Fluidez	Índice de Hausner
$\leq 10$	Excelente	1.0-1.11
11-15	Buena	1.12-1.18
16-20	Adecuada	1.19-1.25
21-25	Aceptable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
$> 38$	Extremadamente pobre	$> 1.60$



### G. Evaluación a los bolos

Una vez que se obtienen las formas farmacéuticas sólidas, las variaciones entre ellos, dentro de un mismo lote y entre lotes, se reducen al mínimo, introduciendo controles apropiados durante el procesado. Los controles, que habitualmente se realizan sobre muestras tomadas al azar de lotes, son múltiples (Tabla 6)

Tabla 6 Controles realizados al producto terminado [22].

Características	Parámetros	
Organolépticas	Aspecto	Textura
	Olor	Sabor
Geométricas	Forma y marcas	Dimensiones
Mecánicas	Resistencia a la fractura	Friabilidad
Químicas	Principio activo	Contaminante
	Productos de degradación	Humedad
Estabilidad	Principio activo	Presencia a la humedad, luz y calor
	Color	
Posológicas	Uniformidad de peso	
	Uniformidad de contenido	
Indicadores biofarmacéuticos	Tiempo de disgregación	
	Velocidad de disolución	

#### i. Peso promedio

Deben tener una constancia de masa que oscile solamente entre los límites permitidos [19]. La uniformidad de peso no siempre supone una uniformidad en el contenido de principio activo, en especial cuando éste constituye una parte minoritaria de la formulación [22].

#### ii. Espesor y altura

El tamaño y forma de las formas farmacéuticas sólidas pueden ser descritos dimensionalmente, monitoreados y controlados. El espesor es la única variable dimensional relacionada con el proceso. El espesor debe ser controlado dentro de una variación del  $\pm 5\%$  de un valor estándar. Cualquier variación en el grosor de la forma farmacéutica dentro de un lote particular o entre los lotes del fabricante no debe ser evidente a simple vista para



que el consumidor acepte el producto. Además, el espesor debe controlarse para facilitar el envasado [30].

### iii. Resistencia a la fractura

Durante el transporte, acondicionamiento, embalado y manipulación por parte del paciente éstos están sometidos a tensiones mecánicas que pueden suponer un deterioro de su estructura. Para comprobar la resistencia a la presión se ejerce sobre ellos una fuerza diametral mediante diferentes dispositivos denominados durómetros. Los durómetros determinan la fuerza necesaria para producir la ruptura del comprimido, que debe estar en proporción directa con su peso.

### iv. Desintegración

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación. Una forma farmacéutica sólida que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco, y en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. De forma general, la disgregación incluye las siguientes etapas:

- Humectación
- Penetración del disolvente en el espacio poroso
- Adsorción de agua e hinchamiento del disgregante
- Ruptura en gránulos debido al hinchamiento

El tiempo de disgregación está controlado por un conjunto de factores experimentales independientes que incluyen el tipo de aglutinante, el uso de lubricantes hidrófobos, el tipo y cantidad de disgregante y la fuerza utilizada en el proceso de compresión [22].

## H. Calidad por diseño (QbD)

### i. Definición

La calidad de diseño es un enfoque sistemático para el desarrollo farmacéutico que comienza con unos objetivos predefinidos, hace énfasis en los productos, procesos de compresión y control de procesos, basado en conocimientos científicos sólidos y la gestión del riesgo de calidad [31].



Implementar la calidad basada en el diseño, requiere definir adecuadamente el producto y los objetivos de calidad que se perseguirán en su diseño [32].

## **ii. Objetivos del diseño**

### **Perfil de la calidad del producto objetivo (Target Product Quality Profile)**

Es un sustituto cuantitativo para los aspectos de la seguridad y eficacia clínica que se pueden utilizar para diseñar y optimizar un proceso de formulación y fabricación.

Debe incluir objetivos cuantitativos de impurezas y la estabilidad, perfiles de liberación (disolución) y otros requisitos específicos de rendimiento del producto. El TPQP no es una especificación porque incluye pruebas como la bioequivalencia o la estabilidad que no se lleva a cabo en lotes para la liberación de lotes. El TPQP debe incluir solamente el rendimiento relevante del producto del paciente [33].

### **Atributos críticos de la calidad (Critical Quality Attributes)**

En una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que deben estar dentro de un límite apropiado, rango o distribución apropiado para asegurar la calidad del producto deseado [31].

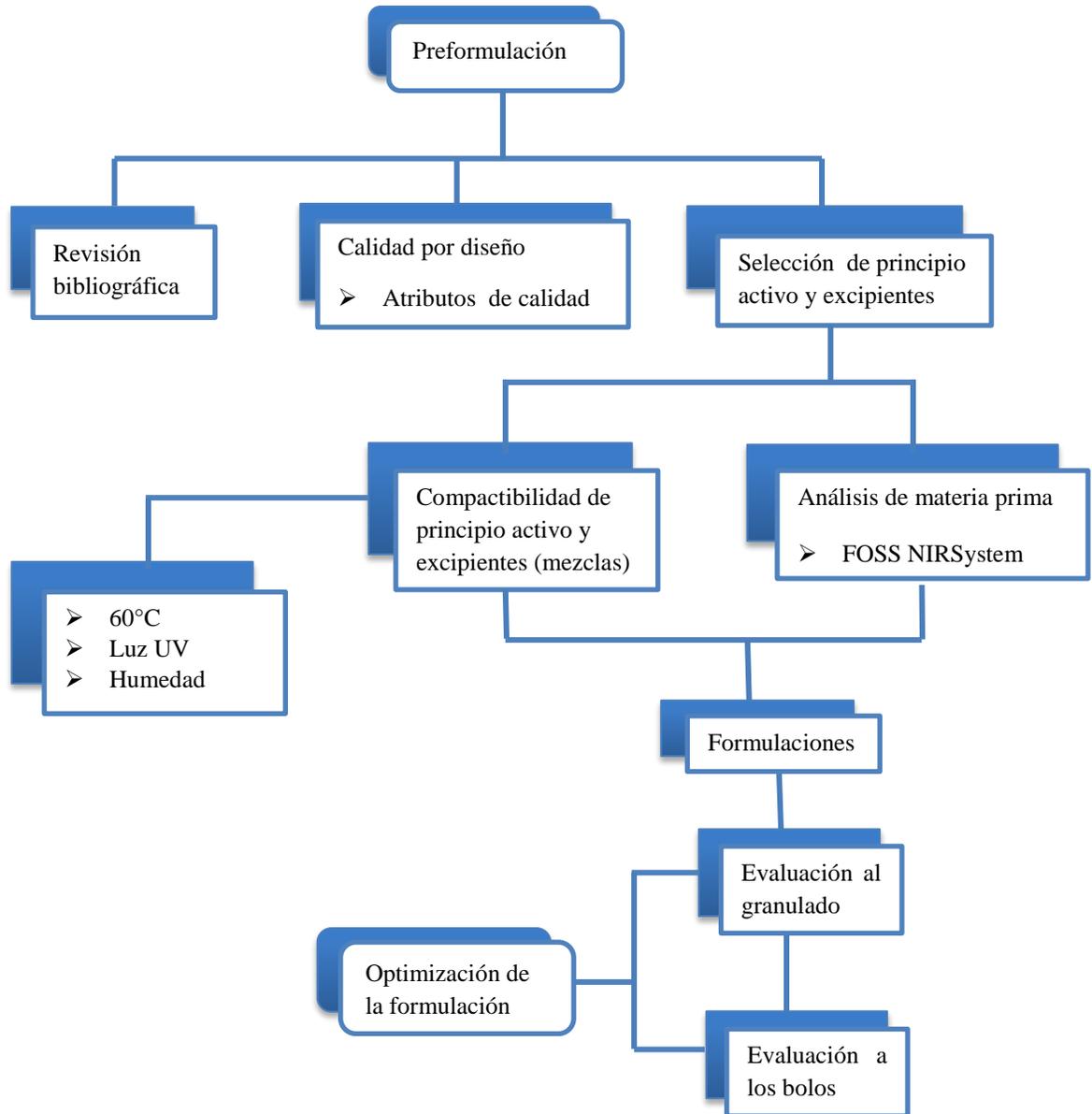
## **IV. HIPÓTESIS**

Si al desarrollar bolos de propionato de sodio por granulación vía húmeda cumplen con las pruebas físicas se podrá posteriormente aplicar a los rumiantes para tener un aumento de glucosa en sangre y una disminución de grupos cetónicos en la sangre, leche y orina en las vacas lecheras.



## V. PLAN EXPERIMENTAL

### A. Diagrama general



### B. Material

- |  |                        |
|--|------------------------|
| ✚ Guantes                                | ✚ Soporte universal    |
| ✚ Recipientes de acero inoxidable (bowl) | ✚ Vidrio de reloj      |
| ✚ Cucharas y/o palitas de plástico       | ✚ Regla                |
| ✚ Atomizadores                           | ✚ Agitadores de vidrio |



- ✚ Espátulas
- ✚ Charola de acero inoxidable
- ✚ Bandejas de aluminio para análisis de humedad
- ✚ Recipiente cilíndrico
- ✚ Vasos de precipitados 50mL, 100 mL, 250 mL
- ✚ Embudo de acero inoxidable
- ✚ Viales para NIRS
- ✚ Piseta
- ✚ Cuentagotas
- ✚ Matraces volumétricos 100mL,500mL, 1L, 2L
- ✚ Probetas 100 mL, 250 mL, 1L
- ✚ Recipientes de plástico con tapa de 2 a 2.5 L
- ✚ Malla e hilo de albañil
- ✚ Vasos de plásticos aproximadamente de 30 mL

### C. Equipos e instrumentos

- ✚ Balanza electrónica ve-5000
- ✚ Tamices: malla No. 20
- ✚ Mezclador V
- ✚ Estufa Felisa modelo 133
- ✚ Cronometro Sper Scientific
- ✚ Prensa hidráulica Carver Press modelo c
- ✚ Vernier digital Mitutoyo
- ✚ Tap density tester Vankel 50-1000
- ✚ Balanza analítica SevenMulti Mettler Toledo
- ✚ Durómetro Vankel 40-2000
- ✚ Desintegrador Elecsa DES 30
- ✚ Potenciómetro SevenMulti Mettler Toledo
- ✚ Platform Vari-Mix M79735
- ✚ Infrarrojo cercano FOSS-NIRSystem 6500 II
- ✚ Lámpara UV 9762008 Cole Parmer
- ✚ Desecador
- ✚ Termobalanza de halógeno HR73 Mettler Toledo

### D. Materia prima, excipientes, reactivos

- ✚ Propionato de sodio
- ✚ Hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa (HPMC & MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), Polivinilpirrolidona 30 (PVP K30), alginato de sodio, celulosa microcristalina PH 102, PH 112
- ✚ Croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón
- ✚ Estearato de magnesio, ácido esteárico
- ✚ Dióxido de silicio
- ✚ Alcohol etílico 70°
- ✚ Hidróxido de sodio pellets
- ✚ Fosfato de potasio monobásico cristal



## E. Procedimiento para la elaboración de bolos

1. Pesar propionato de sodio.
2. Tamizar y vaciar en un mezclador V.
3. Pesar  $\frac{1}{2}$  desintegrante.
4. Tamizar y vaciar en un mezclador V.
5. Mezclar.
6. Humedecer a la mezcla.
7. Pasar por un tamiz la mezcla anterior.
8. Colocar el granulado en la estufa a 60 ó 80 °C.
9. Evaluar la humedad del granulado usando la termobalanza.
10. Tamizar.
11. Pesar y tamizar la cantidad restante del desintegrante y mezclar.
12. Pesar y tamizar el lubricante y deslizante.
13. Adicionar a la mezcla el lubricante y deslizante.
14. Mezclar.
15. Realizar evaluaciones al granulado
  - ◆ Angulo de reposo
  - ◆ Velocidad de flujo
  - ◆ Densidad aparente y compactada
    - Índice de compresibilidad
    - Índice de Hausner
16. Comprimir 1 tonelada
17. Realizar evaluaciones a los bolos
  - ◆ Altura
  - ◆ Diámetro
  - ◆ Variación de peso
  - ◆ Dureza
  - ◆ Desintegración
  - ◆ Disolución *in vitro* e *in vivo*



## VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se definió el perfil del producto, en donde se identificaron los atributos de calidad. El perfil del producto consiste en obtener un bolo que contenga un precursor de la glucosa en la formulación, de tamaño y forma adecuada para facilitar la administración y la deglución durante la administración, un peso adecuado para satisfacer las necesidades energéticas del ganado vacuno; debe tener un tiempo de desintegración en el menor tiempo posible en el rumen, para que el ganado no pueda regurgitar el bolo. El tiempo de fabricación del bolo debe ser en el tiempo menos posible, teniendo en cuenta un flujo de operaciones unitarias lógicas. En la tabla 7 se muestran los atributos de calidad requeridos durante el proceso de manufactura para poder satisfacer las necesidades del perfil del producto.

Tabla 7 Atributos de calidad del bolo de propionato de sodio

Atributos de calidad	Finalidad	Criticidad
Forma de dosificación	Bolo	Administrar una dosis conocida
Dimensiones*	Diámetro < 32 mm Altura < 150 mm	Fácil administración
Requerimientos técnicos	Dureza < 35 kp Desintegración < 60 min	Cumplir las especificaciones
Estabilidad	Tiempo de vida útil	Calidad del producto
Tiempos en el proceso	Reducción del tiempo de manufactura	Costos en la producción
Secuencias de operaciones	Facilidad y proceso lógico durante el proceso	Costos en producción y en el aseguramiento de calidad

\*Con respecto a las medidas aproximadas de Rumensin ABC bolos.

El precursor de glucosa a utilizar es el propionato de sodio, se le determinó el ángulo de reposo, velocidad de flujo, y densidad aparente y compactada. El ángulo de reposo fue de 49.4° (Véase tabla 8), al momento de levantar el cilindro no forma un montículo en forma de cono, el polvo no fluye; a la formulación se le agregará un excipiente que mejore la fluidez.

Tabla 8 Ángulo de reposo del propionato de sodio

	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
Muestra 1	3.6	5.2	54.16
Muestra 2	2.7	5.2	46.08
Muestra 3	2.8	5.2	47.12
<b>Promedio</b>	<b>3.03</b>	<b>5.2</b>	<b>49.40</b>



Realizando las pruebas de densidad aparente y compactada se obtuvieron los índices de Carr y de Hausner con un valor de 31.52 % y 1.46 respectivamente (Véase tabla 9), lo que indica que el polvo tiene una pobre fluidez. Al realizar la prueba de velocidad de flujo el polvo no fluye, debido a que los polvos son cohesivos y no se deslizan bien [22]. Mediante una granulación húmeda se obtendrán gránulos con un diámetro más homogéneo que contribuye a mejorar las propiedades de deslizamiento [22].

Tabla 9 Índice de Carr y de Hausner del propionato de sodio

	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
Muestra 1	20.3	69	48	0.29	0.42	30.43	1.44
Muestra 2	20.4	72	47	0.28	0.43	34.72	1.53
Muestra 3	20.4	68	48	0.30	0.43	29.41	1.42
<b>Promedio</b>	<b>20.37</b>	<b>69.67</b>	<b>47.67</b>	<b>0.29</b>	<b>0.43</b>	<b>31.52</b>	<b>1.46</b>

A todas las formulaciones se les agrego un deslizante, para mejorar las propiedades de flujo, reduciendo la fricción entre partículas [34].

Para facilitar el desplazamiento de la forma farmacéutica sólida fuera de la matriz en el momento de la compresión [35], se le agregó uno de los siguientes lubricantes: estearato de magnesio o ácido esteárico de acuerdo a la formulación. En cada formulación se añadió un desintegrante el glicolato sódico de almidón o croscarmelosa sódica, estos se utilizan para acelerar la disgregación de los gránulos en el agua, facilitando así su disolución y absorción del principio activo [36].



Tabla 10 Formulaciones de un bolo de propionato de sodio

	Formulación 1 (% p/p)	Formulación 2 (% p/p)	Formulación 3 (% p/p)	Formulación 4 (% p/p)	Formulación 5 (% p/p)	Formulación 6 (% p/p)	Formulación 7 (% p/p)	Formulación 8 (% p/p)	Formulación 9 (% p/p)	Formulación 10 (% p/p)	Formulación 11 (% p/p)
Principio activo:											
Propionato de sodio	94.70	94.65	86.96	84.75	86.58	90.91	83.33	82.87	82.87	82.87	83.33
Excipientes:											
Celulosa microcristalina PH 112	..	..	..	..	8.66	2.27	..	..	..	..	..
Klucel (HPC)	..	0.45	0.43	..	..	..	..	..	..	..	..
PVP K30	..	..	..	..	..	..	2.22	..	1.66	..	..
Alginato de sodio	..	..	..	..	..	..	..	..	..	1.11	..
Celulosa microcristalina PH 102	..	..	..	..	..	..	..	1.66	..	..	..
Beneceel (HPMC y MC)	0.45	..	..	0.56	..	..	..	..	..	..	0.33
Glicolato sódico de almidón	..	..	11.30	..	3.03	4.55	12.22	..	..	..	..
Croscarmelosa sódica	3.22	3.25	..	11.86	..	..	..	12.71	12.71	12.78	13.06
Estearato de magnesio	0.68	0.62	0.43	0.56	0.43	0.45	0.56	..	..	..	..
Ácido esteárico	..	..	..	..	..	..	..	0.55	0.55	0.56	0.56
Dióxido de silicio	0.95	1.03	0.87	2.26	1.30	1.82	1.67	2.21	2.21	2.22	2.72



Se utilizó inicialmente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) e hidroxipropilcelulosa (HPC) como aglutinantes (Véase tabla 10), se usan para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco [22], utilizando como solvente alcohol etílico.

A estas formulaciones se le realizó la prueba de desintegración *in vivo* en el rumen de las vacas; su permanencia fue mayor a las 4 horas, más del 90% del bolo aproximadamente no se desintegro en ese tiempo, esto puede deberse a la dureza de los bolos que fue superior a 35 kp. Las formulaciones 1 y 2 no cumplen con ningún requerimiento técnico.

Tabla 11 Resultados promedio de las pruebas reológicas realizadas al granulado de las diferentes formulaciones

Formulación	Ángulo de reposo (°)	Velocidad de flujo (g/s)	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
1 <sup>a</sup>	48.77	21.78	0.56	0.66	15.18	1.18
2 <sup>a</sup>	39.81	25.14	0.50	0.58	12.41	1.14
3 <sup>b</sup>	37.10	18.99	0.44	0.50	13.17	1.15
4 <sup>b</sup>	42.31	17.84	0.46	0.55	16.57	1.20
5 <sup>b</sup>	39.37	15.15	0.38	0.45	15.90	1.19
6 <sup>b</sup>	39.37	17.85	0.40	0.47	15.72	1.19
7 <sup>b</sup>	39.37	13.17	0.36	0.44	18.03	1.22
8 <sup>b</sup>	48.77	18.72	0.49	0.59	17.56	1.21
9 <sup>b</sup>	43.88	19.93	0.46	0.54	14.79	1.17
10 <sup>b</sup>	45.73	19.11	0.46	0.55	16.75	1.20
11 <sup>b</sup>	46.78	14.22	0.41	0.51	19.34	1.24

<sup>a</sup> Lotes de aproximadamente 600 g. <sup>b</sup> Lotes de aproximadamente 130 g

A la formulación 3 (Véase tabla 10) se le aumentó la cantidad de desintegrante, utilizándolo a 11.30% en la formulación por el peso del bolo (aproximadamente 23 g); se utilizó como desintegrante al glicolato sódico de almidón, el tiempo de desintegración en agua fue de 75 minutos. En la formulación 4, el tiempo de desintegración en agua del bolo fue de 58 minutos, en esta formulación se utilizó croscarmelosa sódica como desintegrante.

En la formulación 5 se utilizó la celulosa microcristalina como desintegrante en un porcentaje de 8.66%, se utilizó en un porcentaje superior a lo indicado debido a que la celulosa microcristalina tiene algunas propiedades de desintegración [36]. La desintegración del bolo fue más de 100 minutos, por lo que la cantidad de celulosa microcristalina debe ser menor a ese porcentaje, teniendo en cuenta que la dureza fue superior a los 35 kp. La formulación 6, se disminuyó la cantidad de celulosa microcristalina



y se aumentó el desintegrante, la desintegración de agua y en búfer de fosfatos fue de 54 y 53 minutos respectivamente. En la formulación 7 se utilizó PVP K30 como aglutinante, los bolos se desintegraron en agua en 60 minutos. Las formulaciones 1-7 tienen una dureza mayor a 35 kp este parámetro repercute en la desintegración del bolo, se probaron otros tipos de aglutinantes y diferentes cantidades.

El glicolato sódico de almidón utilizado como desintegrante en las formulaciones, provoca que el bolo aumente su tiempo de desintegración mayor a 50 minutos, se sugirió probar croscarmelosa sódica como desintegrante en un porcentaje de 12.71 % debido al peso del bolo, véase tabla 10.

Se cambió el estearato de magnesio (lubricante) por ácido esteárico. El estearato de magnesio y el ácido esteárico son hidrófobos, pero el estearato de magnesio al aumentar la cantidad de carbonos en su estructura lo hace más insoluble y su presencia puede retardar la disolución de los fármacos y disminuir la dureza o aumentar la friabilidad de los comprimidos [37].

Se cambió la celulosa microcristalina PH 112 a PH 102, se disminuyó la cantidad de benecel a 0.33%. Se probó a PVP K30 y alginato de sodio dentro de las formulaciones (Véase tabla 10). Los lotes realizados fueron de 126 g totales.

La celulosa microcristalina, es un polisacárido de origen vegetal [35]. Se utilizó celulosa microcristalina de PH 102, esta presenta mayores ventajas en la fabricación de sólidos orales por vía húmeda [38] igual que la de PH 101.

Otro aglutinante que se utilizó es la polivinilpirrolidona o PVP K30, es un polímero inerte, sintético [39], la concentración usada fue de 1.66%; se encuentra dentro de las especificaciones a usar que es a una concentración menor al 5%.

También se utilizó el alginato de sodio, este es un polímero natural [39], y se utilizó en una concentración de 1.11%.



Tabla 12 Resultados promedio (n=3) de desintegración realizadas al bolo de las diferentes formulaciones

Formulación	Desintegración en agua (min)	Desintegración en búfer fosfatos (min)
8 <sup>b</sup>	48.33	35.67
9 <sup>b</sup>	41.67	35.00
10 <sup>b</sup>	47.67	31.00
11 <sup>b</sup>	59.67	35.33

<sup>b</sup> Lotes de aproximadamente 130 g.

La formulación con un ángulo de reposo adecuado es la que contiene PVP K30, debido a la capacidad de aglutinar de este excipiente. Las formulaciones 8, 10 y 11 presentan un ángulo de reposo pobre por lo que es necesario someter a vibración. De estas tres formulaciones el que se acerca más a un ángulo de reposo aceptable es el de la formulación 10 que contiene alginato de sodio. En la prueba de velocidad de flujo la formulación 9 muestra una mayor velocidad seguida de la 10 y 8, la formulación 11 que contiene HPMC tiene una velocidad de flujo de 14.22 g/s. La formulación 9 tiene una buena fluidez, las formulaciones 8, 10 y 11 presentan una fluidez adecuada, siendo la más alta el de la formulación 11, con referencia a los índices de Carr y Hausner (Véase tabla 11).

En cuanto a la prueba de desintegración en agua la formulación que contiene PVP K30 tiene una desintegración menor con respecto a las demás formulaciones, la formulación 11 tiene una desintegración de 59.67 minutos. En la desintegración en búfer de fosfatos las formulaciones 8-11 tienen un intervalo de desintegración de 30-36 minutos, siendo el menor tiempo la formulación 10 y la más alta la 8 (Véase tabla 12 ). La formulación que contiene HPMC, tiene una velocidad de flujo baja comparada con las demás formulaciones, además su índice de Carr y de Hausner están en el límite de ser aceptable. Una desventaja al utilizar HPMC como aglutinante es que se debe de agregar en forma de solución, además la desintegración en agua es de 59.67 minutos, además de tener un ángulo de reposo pobre; por lo que se descarta utilizar este excipiente.

Se realizó otro lote de aproximadamente 600 g de las formulaciones 8,9 y 10. El ángulo de reposo de estas tres formulaciones son pobres, por lo que se recomienda agitar o someter a vibración.



La velocidad de flujo más alta es el de la formulación que contiene alginato de sodio (formulación 10) comparada con las formulaciones 8 y 9; una fluidez buena es la de las formulaciones 9 y 10 con respecto al índice de Hausner y Carr, los resultados de las pruebas al granulado se muestran en la tabla 13. El ángulo de reposo y la velocidad de flujo son características del gránulo, esto solamente es una simulación de cómo se comportará la mezcla en el proceso de llenado de la matriz para su posterior compresión, una velocidad de flujo menor al peso del bolo puede repercutir en el peso promedio de los mismos.

Tabla 13 Resultados promedio de las pruebas reológicas realizadas al granulado de las diferentes formulaciones

Formulación	Ángulo de reposo (°)	Velocidad de flujo (g/s)	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
8	53.39	15.55	0.48	0.58	18.32	1.22
9	50.61	14.10	0.48	0.56	14.64	1.17
10	47.79	21.01	0.50	0.59	14.36	1.17

<sup>a</sup> Lotes de aproximadamente 600 g.

Las formulaciones 8, 9 y 10 tienen una dureza menor a 35 kp (Véase tabla 14), estos valores se encuentran dentro del objetivo de los atributos de calidad, este parámetro de control es importante ya que afecta las propiedades del bolo incluyendo la friabilidad, desintegración y disolución.

La prueba de desintegración es una medida de la calidad de forma de dosificación [40]. Las formulaciones 8, 9 y 10 presentan una desintegración en agua mayor a 30 minutos, la desintegración *in vitro* no lleva necesariamente una relación a la acción *in vivo*.

La prueba de desintegración es una medida sólo del tiempo requerido bajo un conjunto dado de condiciones para un grupo de formas farmacéuticas pueda desintegrarse en partículas. Generalmente, esta prueba es útil como una herramienta de control de calidad de formas de dosificación convencionales [41]. La desintegración ayudará a liberar el propionato de sodio para que las bacterias lo transformen a ácido propiónico y pueda ser absorbido en el rumen.

La desintegración *in vitro* con búfer de fosfatos a pH 6.4 fue menor comparada a la desintegración en agua (Véase tabla 14), estas dos pruebas son para ver el tiempo que tarda



en desintegrarse por completo el bolo, fue menor posiblemente al movimiento de un lado a otro del bolo dentro del envase, mientras en el desintegrador ELECSA el movimiento es arriba y abajo sin mover el bolo.

Tabla 14 Resultados promedio de las pruebas físicas realizadas al bolo de las diferentes formulaciones

Formulación	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Dureza (kp)	Desintegración en agua (min)	Desintegración en búfer fosfatos (min)
8	18.19±0.06	28.64	24.53	34.32±1.26	44.33±3.2	31.50±1.38
9	18.09±0.04	28.65	22.79	33.95±1.29	45.50±1.64	30.33±1.21
10	17.98±0.04	28.66	22.34	32.63±2.47	53.00±3.69	30.83±0.75

<sup>a</sup> Lotes de aproximadamente 600 g.

Los resultados de la desintegración realizada en el rumen de las vacas se muestran en la tabla 15.

Tabla 15 Desintegración *in vivo* de bolos de propionato de sodio

Formulación	Desintegración en el líquido ruminal (min)	Peso promedio final del bolo (g)
8	105	1.3
9	108	4.05
10	107	1.9

<sup>a</sup> Lotes de aproximadamente 600 g.

El tiempo de desintegración en el rumen es mayor debido a que este es una cavidad de fermentación grande que puede contener hasta 100-120 Kg de materia en digestión [42] y por lo tanto el bolo no tiene la suficiente área de contacto con el líquido ruminal.

Las formulaciones 8-10 presentan las dimensiones y requerimientos técnicos establecidos en los atributos de calidad. Para establecer las identidades del propionato de sodio y excipientes de las formulaciones 8-10, se usó el infrarrojo cercano FOSS NIR SYSTEM para la identificación para posteriormente comparar con el reportado en la literatura.

El espectro obtenido del propionato de sodio se muestra en la figura 8. El espectro del propionato de sodio se comparó con el espectro de referencia en la literatura usando segunda derivada, cuando la molécula absorbe más a una cierta longitud de onda se forma un pico arriba o abajo del eje de las Y. Las longitudes de onda en donde el propionato absorbe se muestran en la figura 9, las doce que se muestran en ese espectro son las



mismas que se presentan en el espectro de infrarrojo obtenido. Los picos más característicos del propionato de sodio se encuentran a 1183 después de 2200 nm.

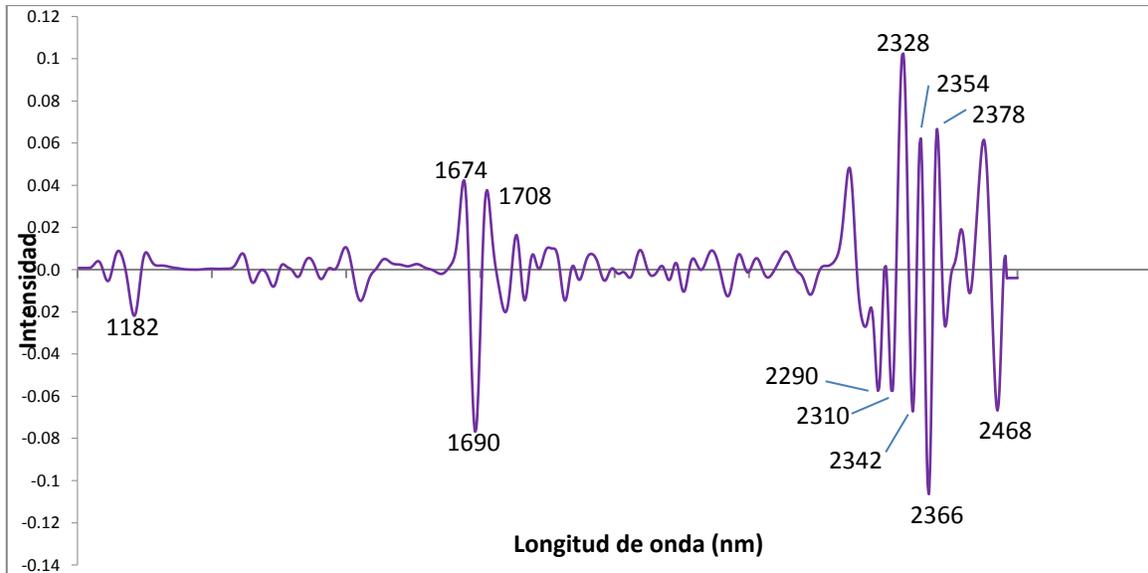


Figura 8 Espectro de infrarrojo de propionato de sodio medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

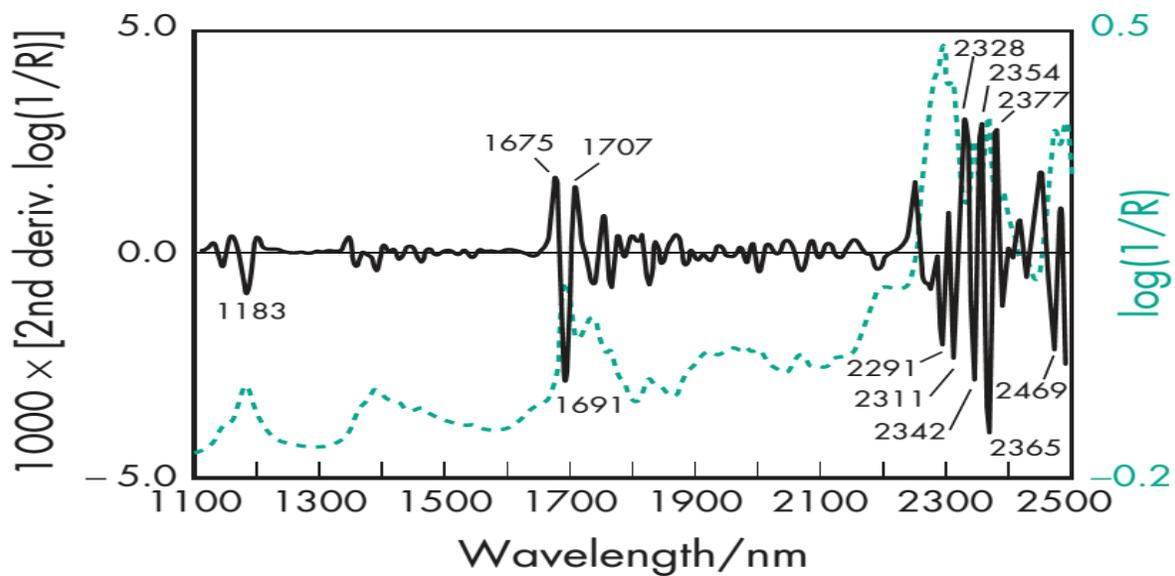


Figura 9 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de propionato de sodio medido por reflectancia [15]



Los excipientes PVP K30, alginato de sodio y celulosa microcristalina PH 102 se identificaron mediante el uso de NIR, los espectros obtenidos se muestran en las figuras 10,12 y 14.

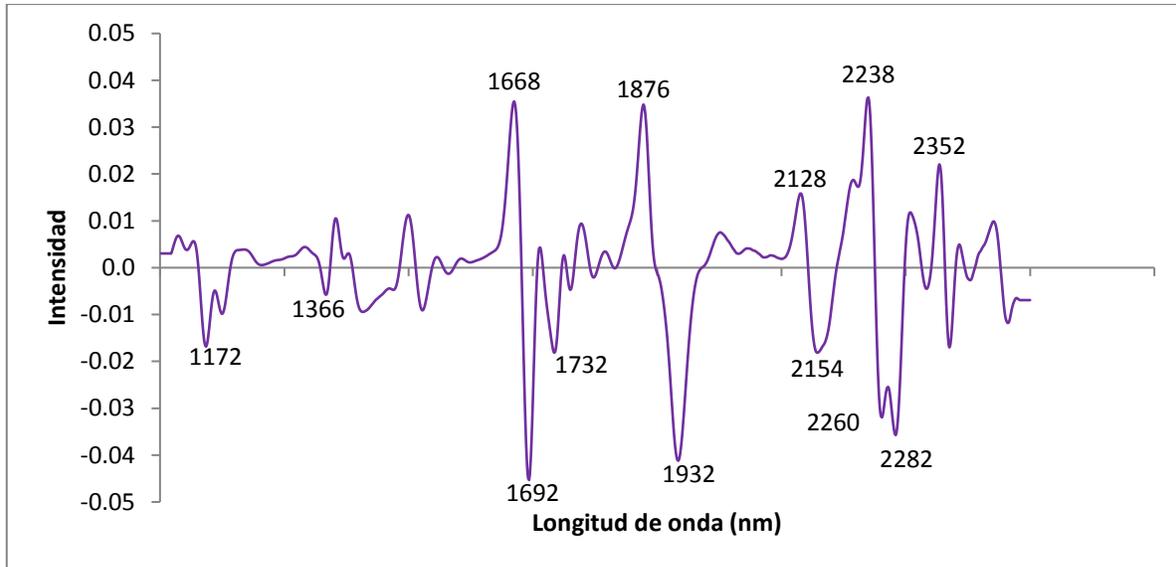


Figura 10 Espectro de infrarrojo de PVP K 30 medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

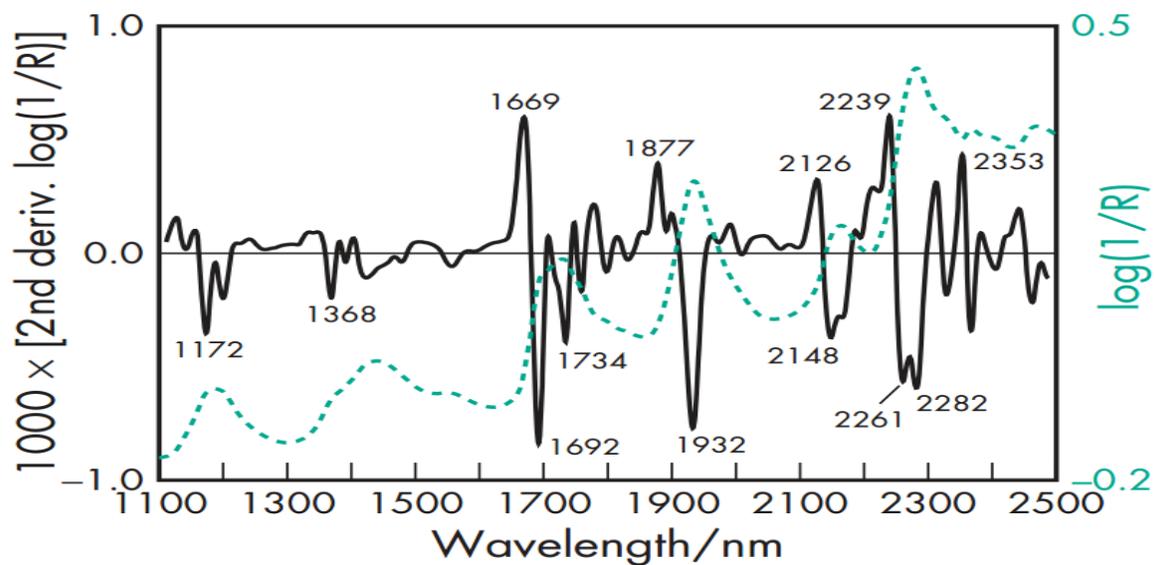


Figura 11 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de PVP K 30 medido por reflectancia [15]

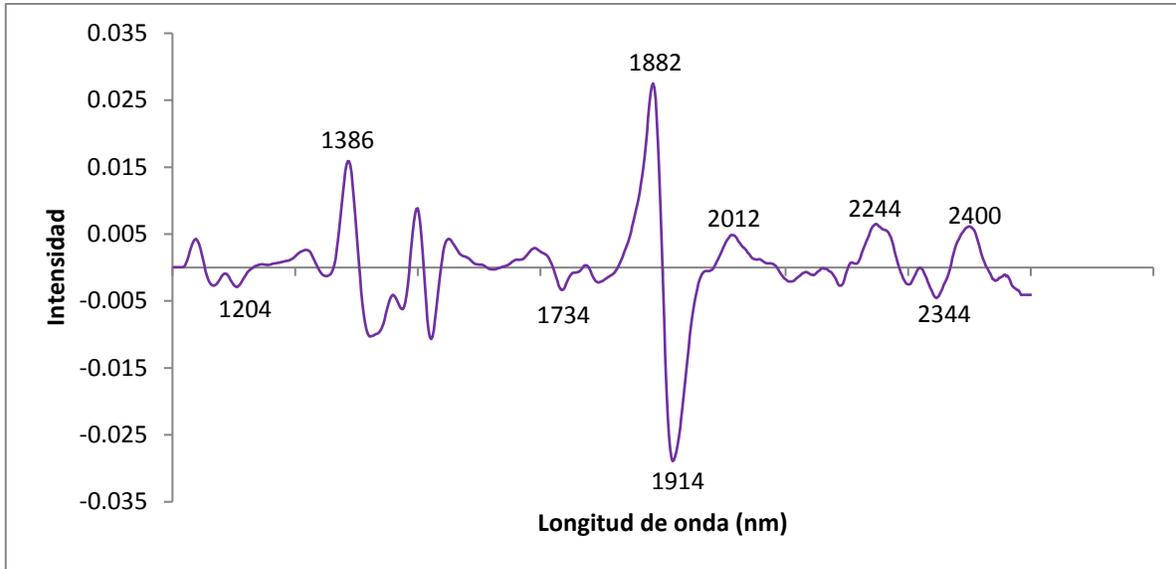


Figura 12 Espectro de infrarrojo cercano de alginato de sodio medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

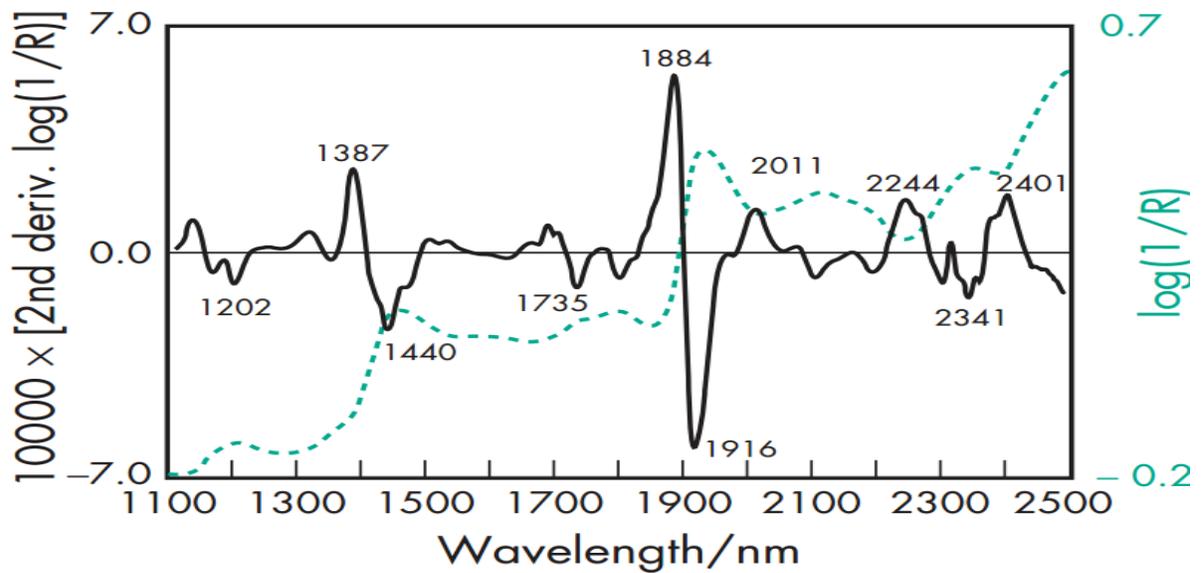


Figura 13 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de alginato de sodio medido por reflectancia [15]

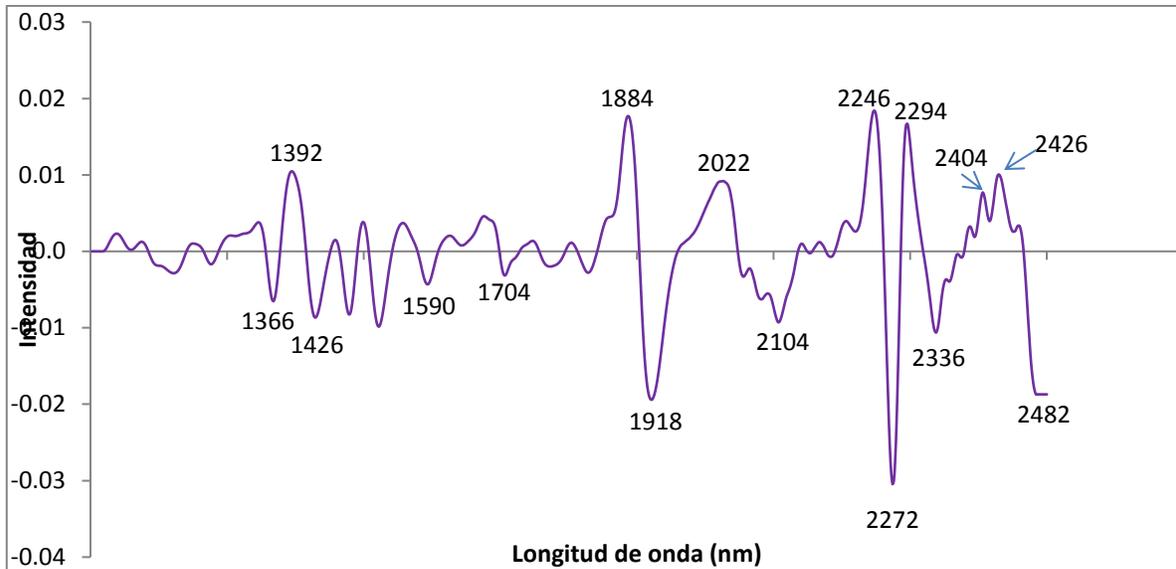


Figura 14 Espectro de infrarrojo cercano de celulosa microcristalina PH 102 medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

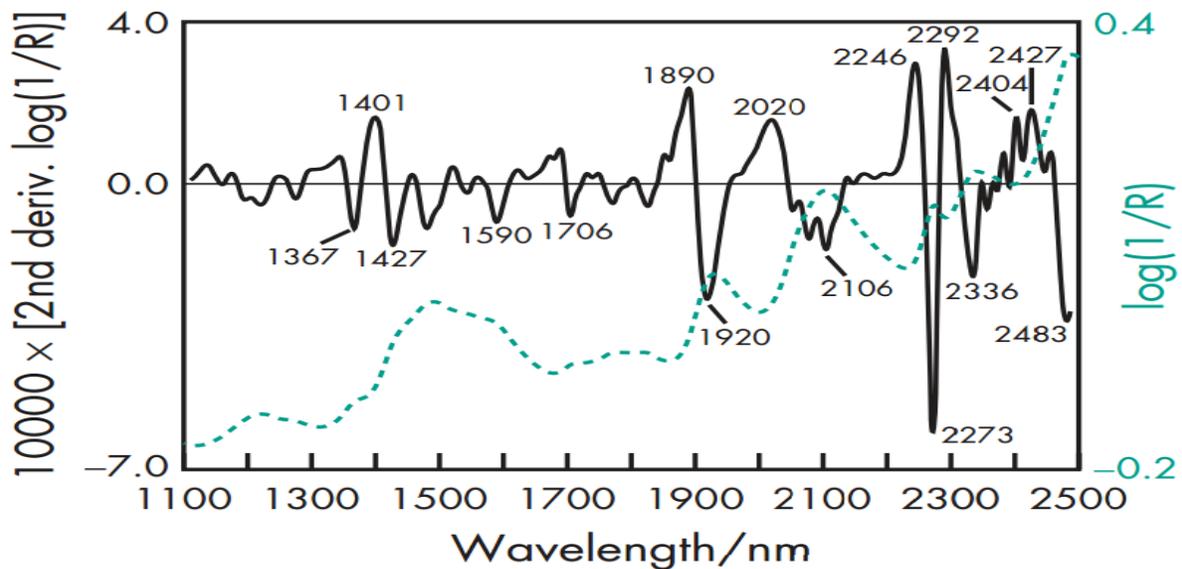


Figura 15 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de celulosa microcristalina PH 102 medido por reflectancia [15]

En la figura 10 el espectro de infrarrojo obtenido de la PVP K30, los picos con mayor intensidad coinciden con los picos del de referencia, como son 1668,1692, 1932, 2338 nm. En el espectro de infrarrojo del alginato de sodio, hay dos picos que se definen bien por la intensidad de la absorción de la molécula, mismos que se encuentran en el de referencia,



estos se encuentran a 1882 y 1914 (Véase figuras 12 y 13). En el espectro de infrarrojo de la celulosa microcristalina PH 102, coinciden los picos con el de referencia, los picos con más intensidad son los que se encuentran en la longitud de onda de 2246, 2272 nm, como se muestra en la figura 14.

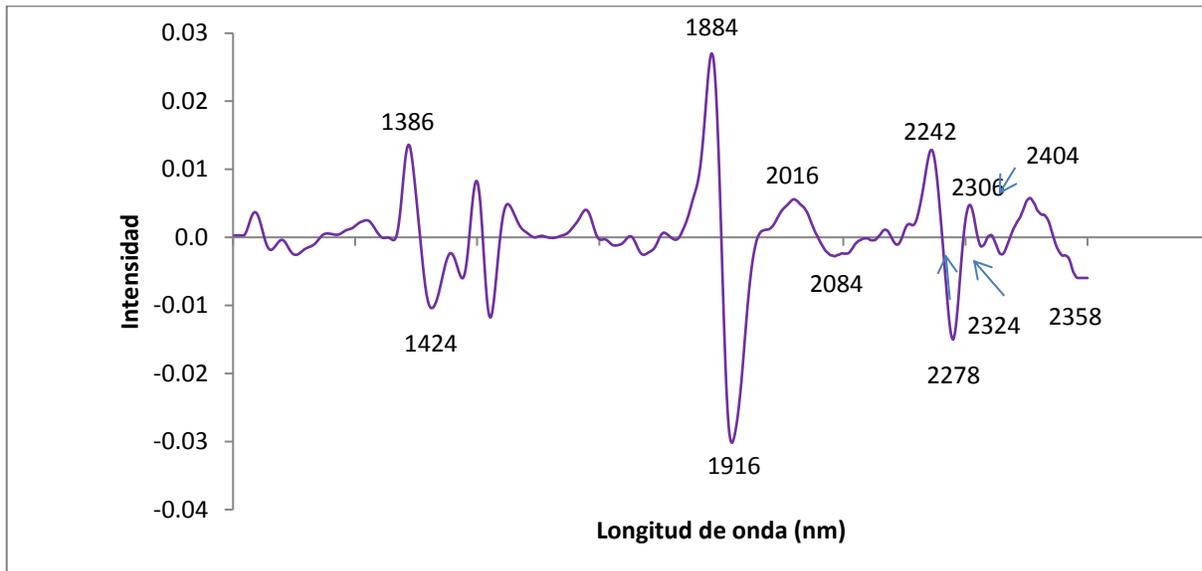


Figura 16 Espectro de infrarrojo cercano de croscarmelosa sódica medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

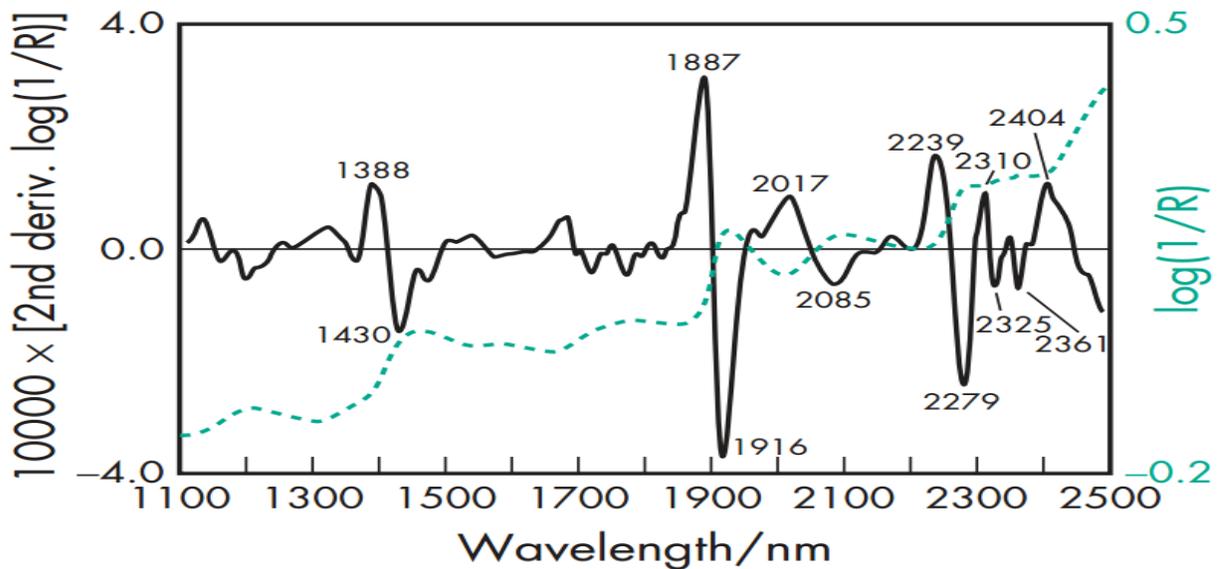


Figura 17 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de croscarmelosa sódica medido por reflectancia [15]

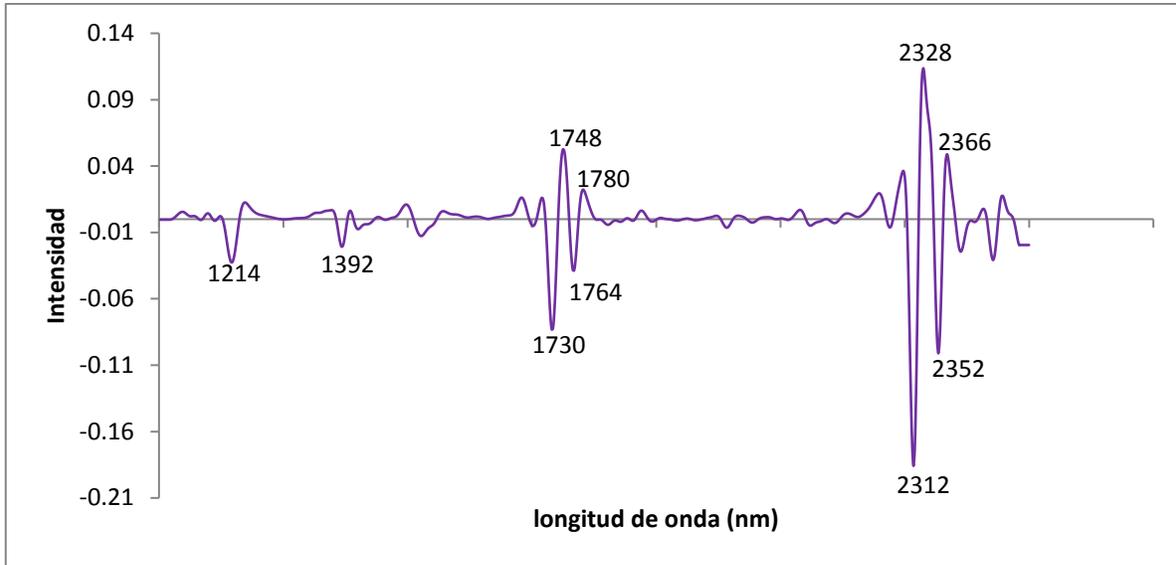


Figura 18 Espectro de infrarrojo cercano ácido esteárico medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

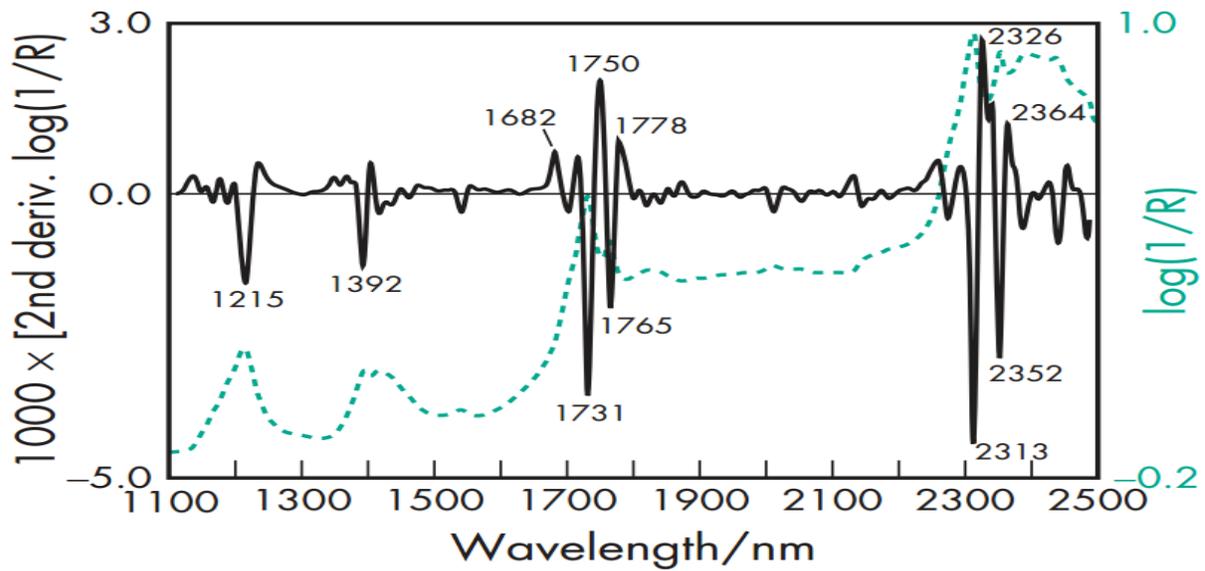


Figura 19 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de ácido esteárico medido por reflectancia [15]

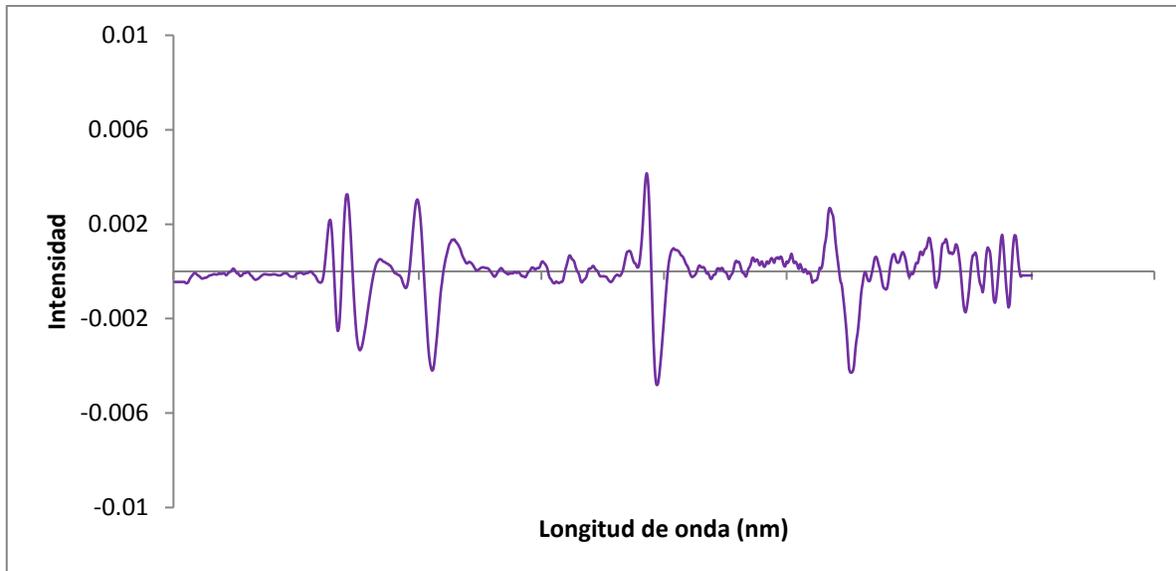


Figura 20 Espectro de infrarrojo cercano de dióxido de silicio medido por reflectancia, obtenido mediante el software Vision (Segunda derivada)

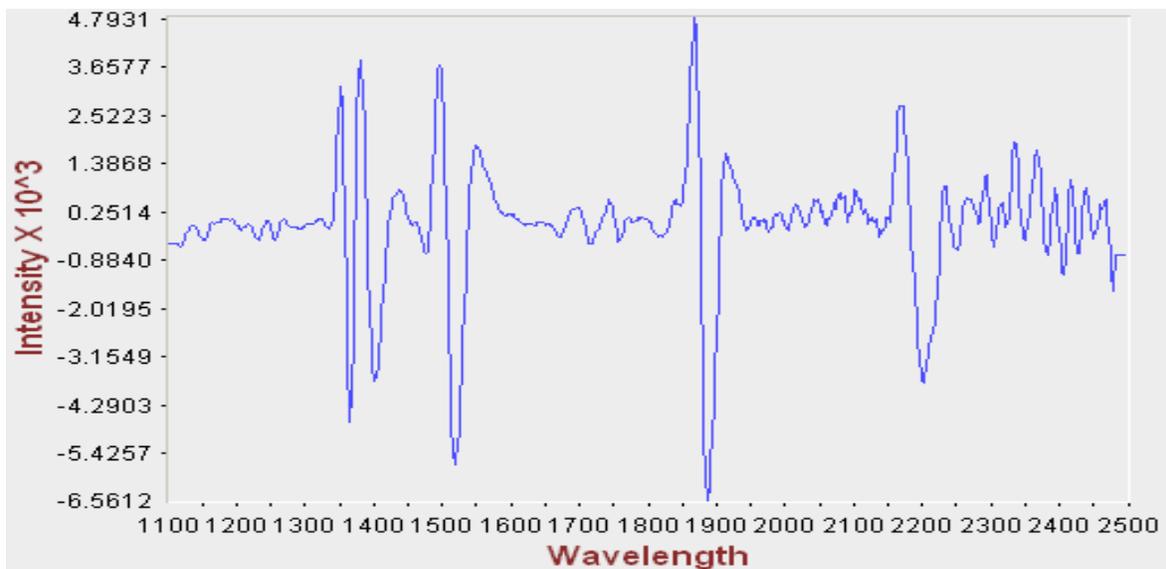


Figura 21 Referencia del espectro de infrarrojo cercano de dióxido de silicio medido por reflectancia

En el espectro de infrarrojo de croscarmelosa sódica, el pico con mayor intensidad son los que se encuentran en la longitud de onda de 1884 y 1916 nm, como se muestra en la figura 16. En el espectro de infrarrojo del ácido esteárico los picos más característicos son los que están a 2328 y 2312 nm (Véase figura 18). El espectro de infrarrojo del dióxido de silicio experimental coincide con el de referencia, la baja intensidad de los picos se debe a que el



dióxido de silicio tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm [15] (Véase figuras 20 y 21).

El espectro de infrarrojo de cada molécula se considera una propiedad física y única y por lo tanto característica de la misma molécula [43]. Por lo tanto las moléculas de cada excipiente absorben a una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo [44]. Lo anterior se puede observar en cada espectro de infrarrojo experimental que es parecido al de referencia, utilizando la segunda derivada se observan con más claridad los picos característicos.

En la determinación de la compatibilidad del propionato de sodio y excipientes, se evaluaron mezclas 1:1 usando como técnica el NIR.

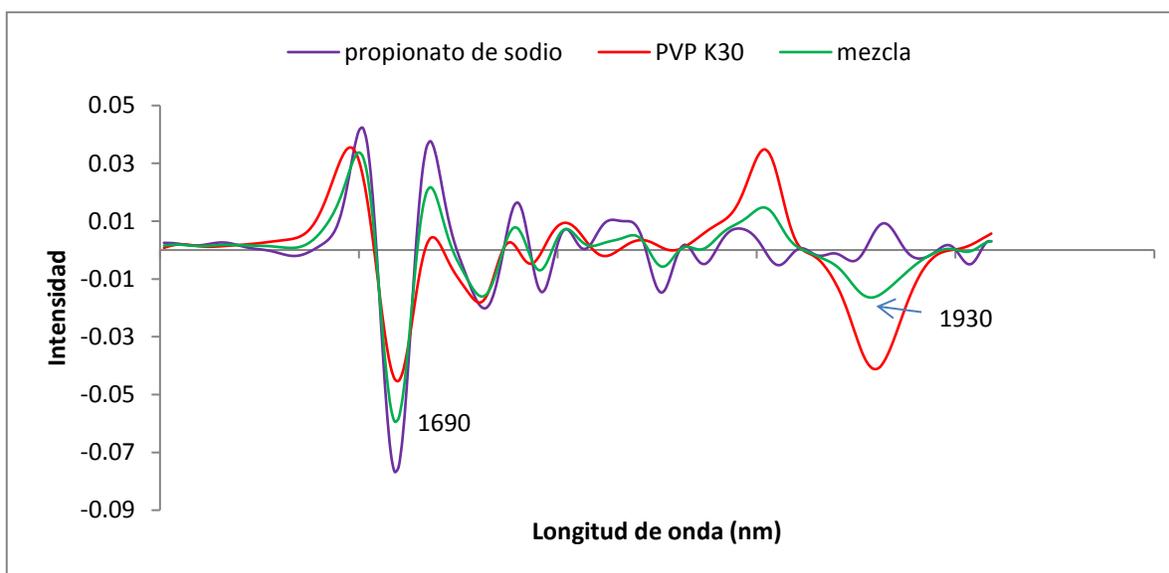


Figura 22 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30

En la mezcla de propionato de sodio y PVP K30 el espectro de infrarrojo tiene un pico característico de ambos excipientes, del propionato de sodio a 1690 nm y de la PVP K30 a 1930 nm (Véase figura 22).

En la mezcla de propionato de sodio y alginato de sodio el espectro de infrarrojo de la mezcla se parece a cada uno de los excipientes, los puntos más característicos son los que se señalan en la figura 23.

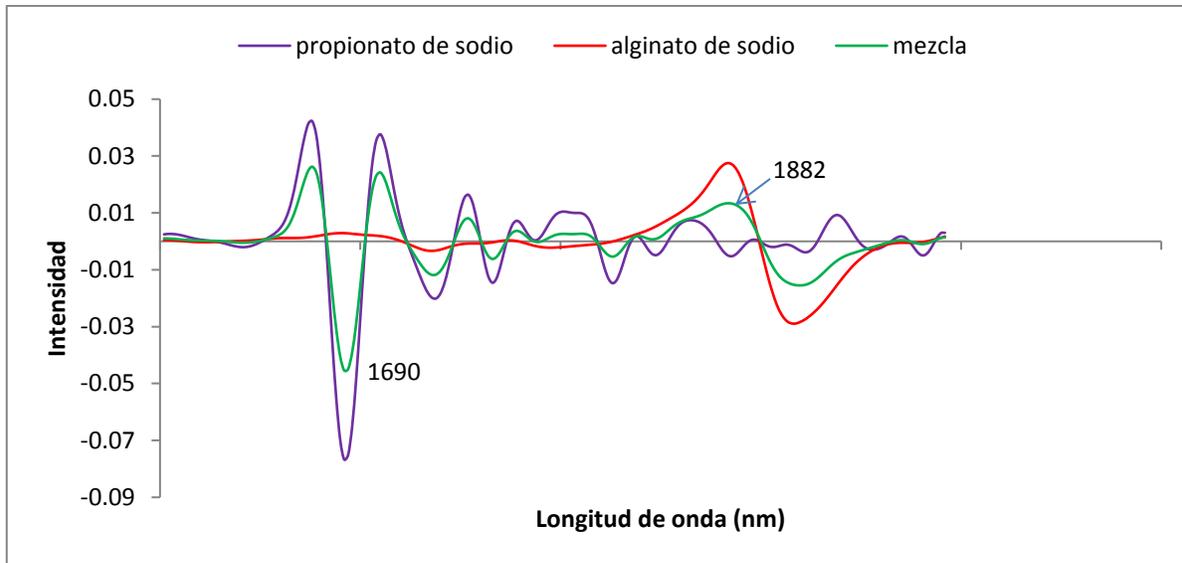


Figura 23 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio

El espectro de infrarrojo de la mezcla de propionato de sodio y celulosa microcristalina se muestra que a 1690 nm aparece un pico característico del propionato; a 1884 y 1918 nm están picos característicos de celulosa microcristalina que se acercan a los valores de referencia de 1890 y 1920 nm (Véase figura 24).

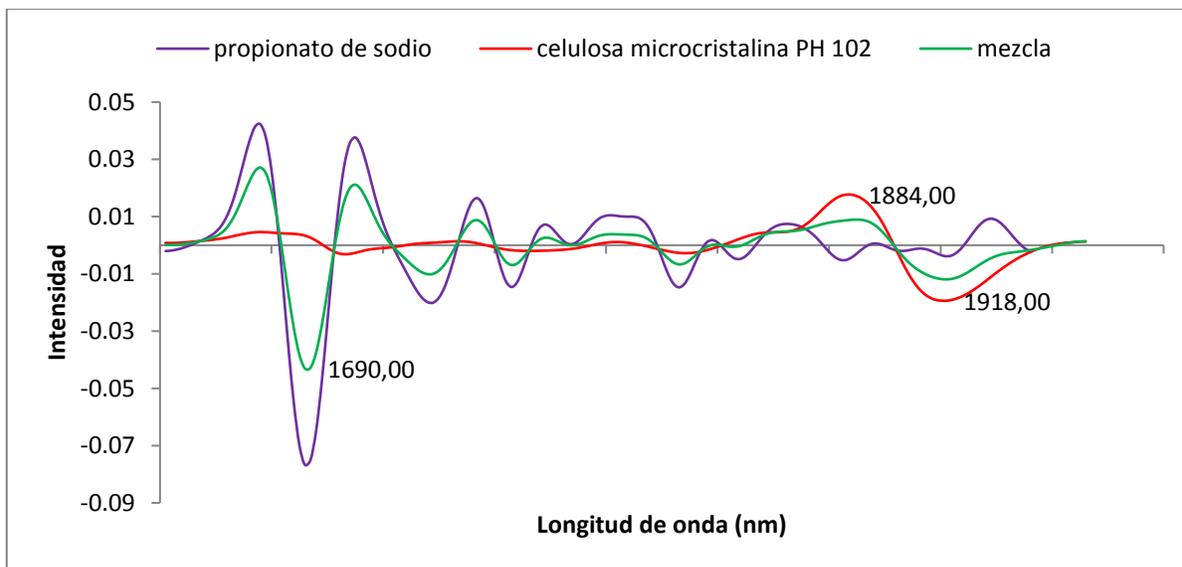


Figura 24 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102



En el espectro de infrarrojo de la mezcla de propionato de sodio y croscarmelosa sódica hay varios puntos característicos del propionato de sodio después de 2292 nm. Croscarmelosa sódica a 1918 nm se encuentra un pico el mismo que se encuentra en el espectro de referencia (Véase figura 25).

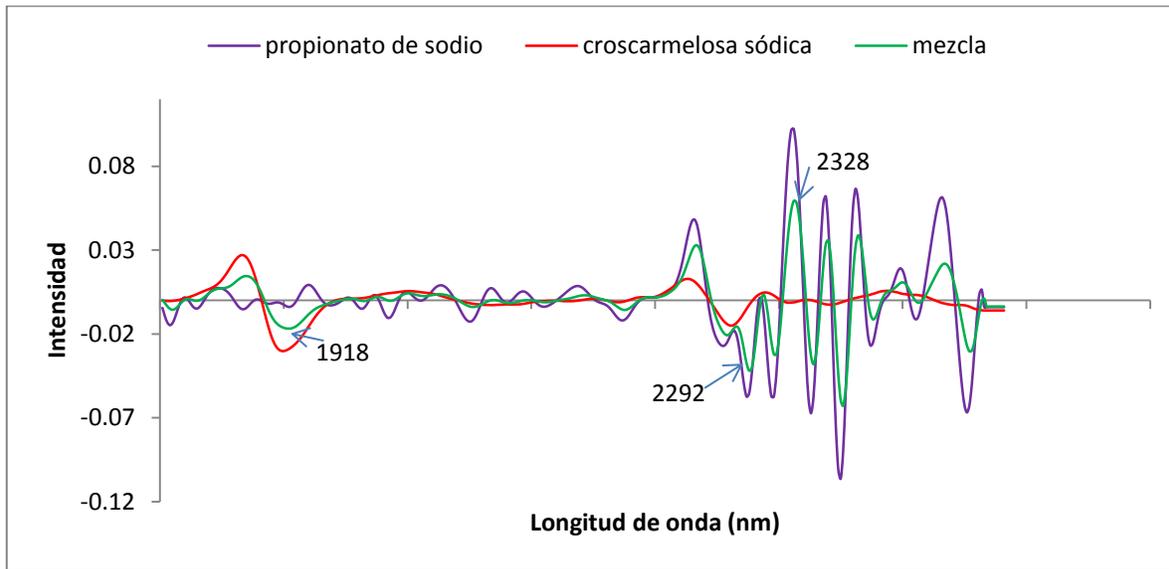


Figura 25 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica

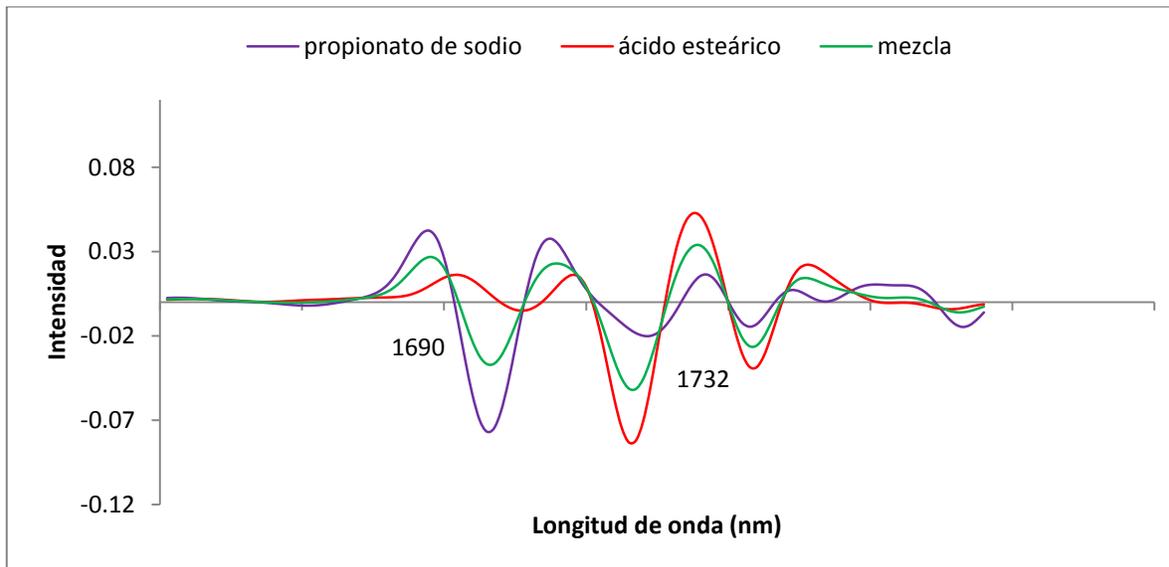


Figura 26 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico



En el espectro de infrarrojo de la mezcla de propionato de sodio y ácido esteárico hay picos característicos de ambos, a 1690 nm del propionato de sodio y a 1732 nm del ácido esteárico (Véase figura 26).

En la figura 27 se muestra el espectro de la mezcla de propionato de sodio y dióxido de silicio (color verde), es muy similar al propionato de sodio, debido a que el dióxido de silicio no da una respuesta de absorbancia debido a su baja densidad.

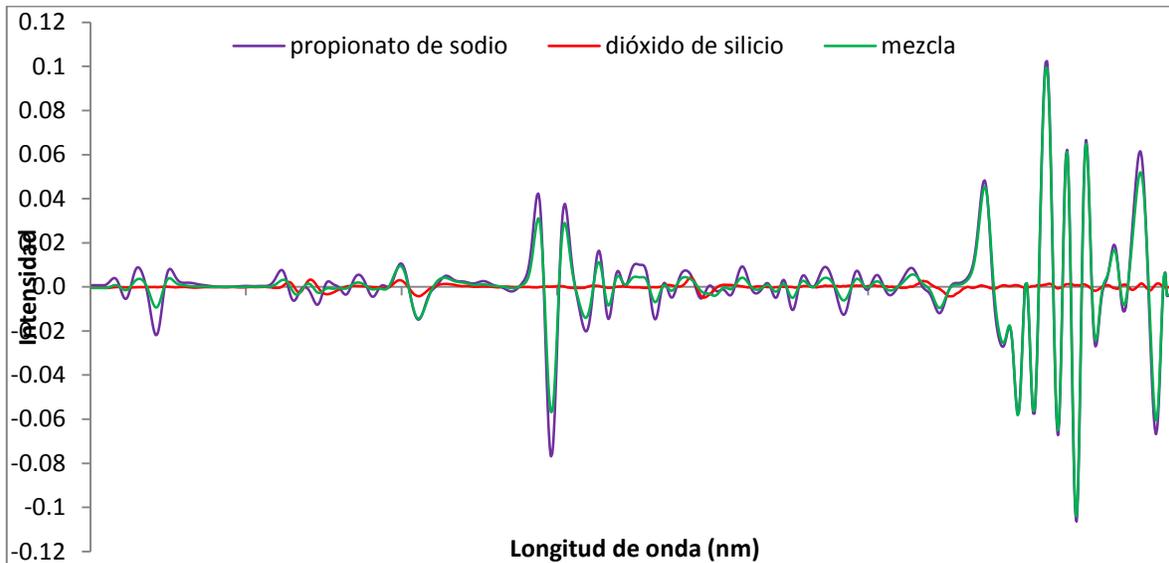


Figura 27 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio

En cada uno de los gráficos anteriores (Figuras 22-27) en donde se muestra el espectro de las mezclas 1:1 concuerdan con el propionato de sodio o con el excipiente con el cual se encuentra mezclado, en ningún caso aparece ningún otro pico que no sea de los componentes de la mezcla.

Las mezclas 1:1 de propionato de sodio con excipientes se sometieron a factores ambientales temperatura, luz y humedad, con el fin de determinar la formulación más óptima. Se midió el espectro de infrarrojo de cada mezcla antes de someterla a los diferentes factores para poder compararlas después del tratamiento.



✓ Temperatura (60°C)

En los espectros de infrarrojo de la croscarmelosa sódica en las longitudes de onda de 1884 y 1918 nm (Véase figura 31) los picos disminuyen, la diferencia es mínima. La temperatura puede estar afectando a esta mezcla.

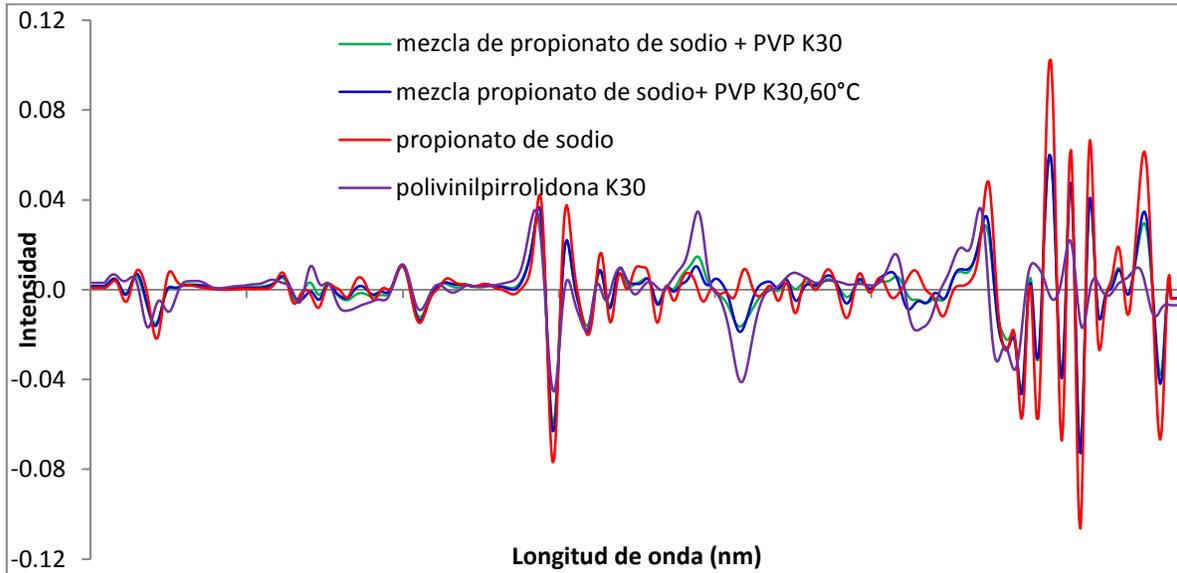


Figura 28 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30, antes y después de someter a temperatura (60°C)

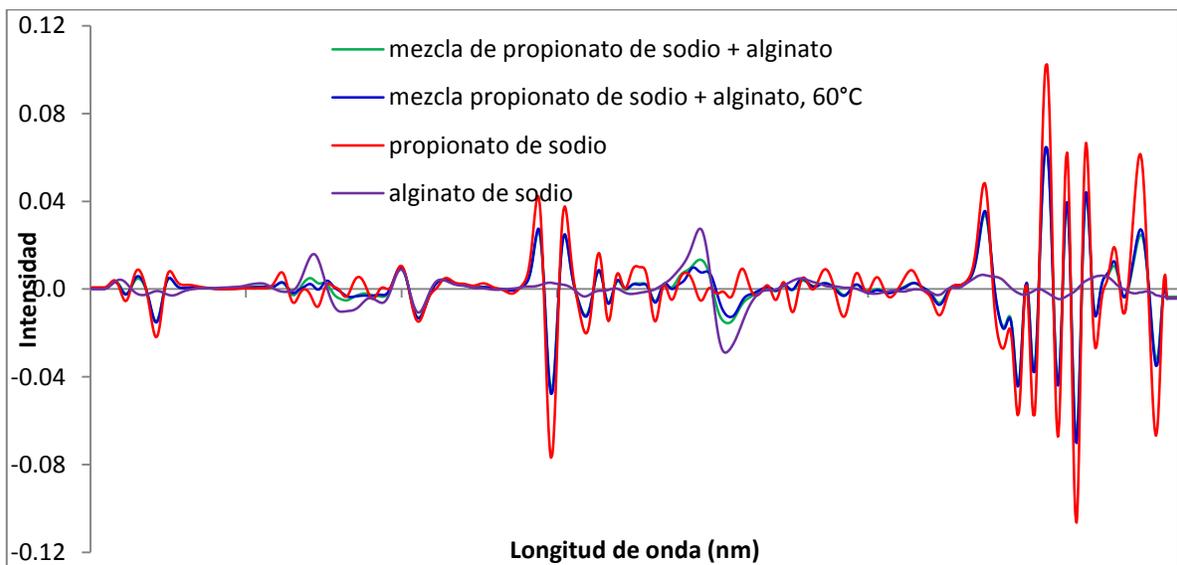


Figura 29 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio, antes y después de someter a temperatura (60°C)

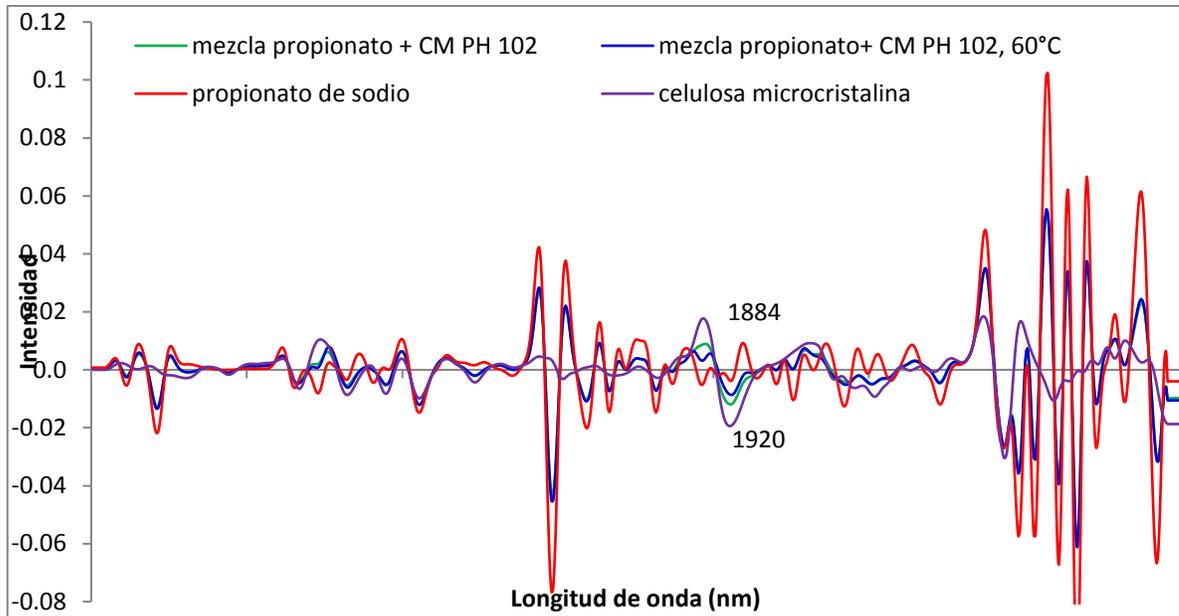


Figura 30 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a temperatura (60°C)

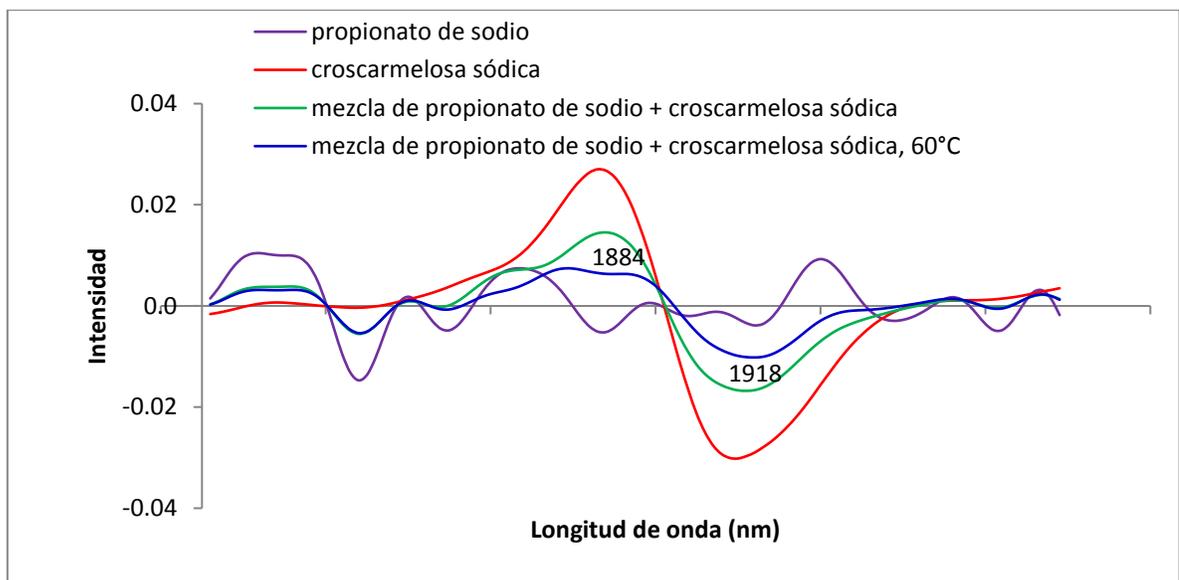


Figura 31 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica, antes y después de someter a temperatura (60°C)

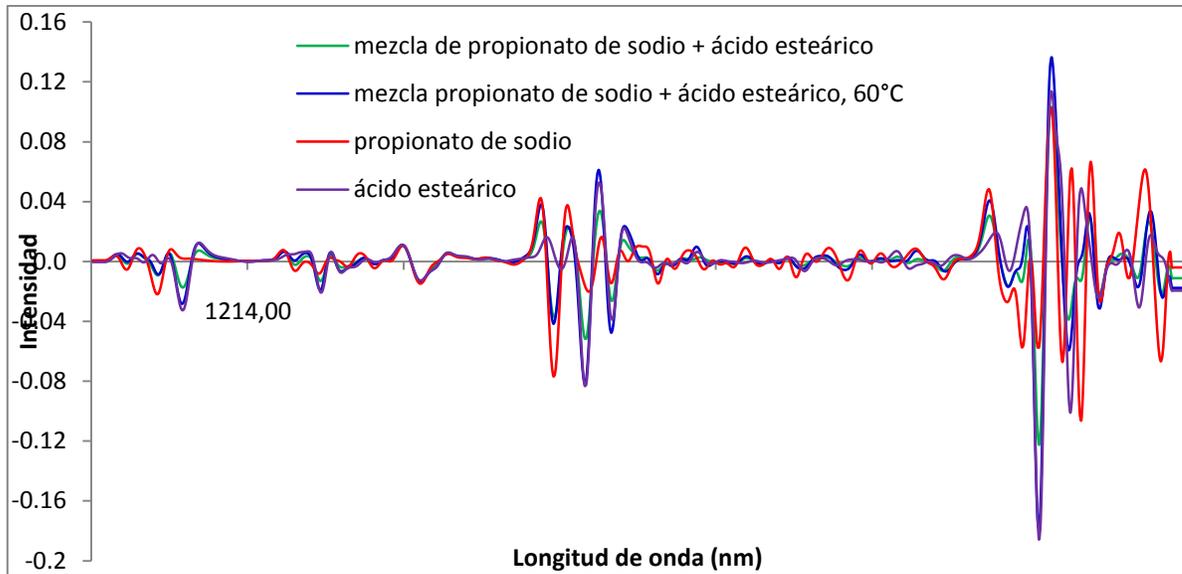


Figura 32 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico, antes y después de someter a temperatura (60°C)

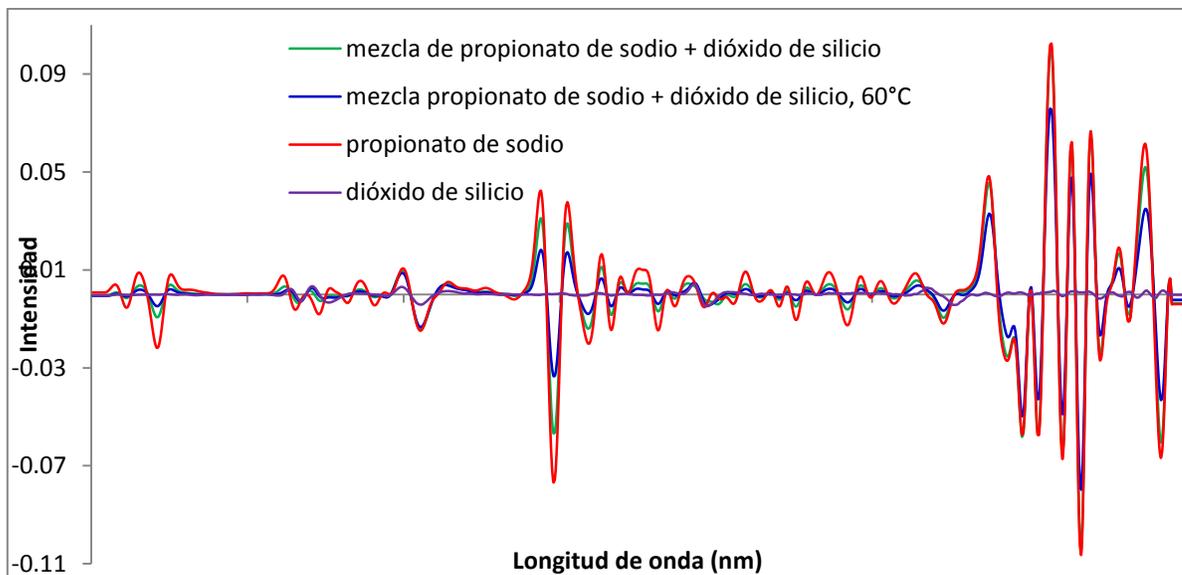


Figura 33 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio, antes y después de someter a temperatura (60°C)



Las mezclas 1:1 de propionato de sodio con celulosa microcristalina PH 102, alginato de sodio, PVP K30, y ácido esteárico los espectros antes y después de exponerlos a la temperatura no muestran cambios (Véase figuras 28-30 y 32)

El espectro de la mezcla de propionato de sodio y dióxido de silicio expuesto a temperatura no es similar al espectro inicial, hay una disminución de la intensidad, como se muestra en la figura 33. Todas las mezclas sometidas a 60° C no presentan ningún cambio físico.

✓ Luz UV

En las mezclas 1:1 de propionato de sodio con PVP K30, alginato de sodio, celulosa microcristalina PH 102, croscarmelosa sódica y ácido esteárico los espectros antes y después de exponerlos a la luz no muestran cambios. Como se muestran en las figuras 34-38.

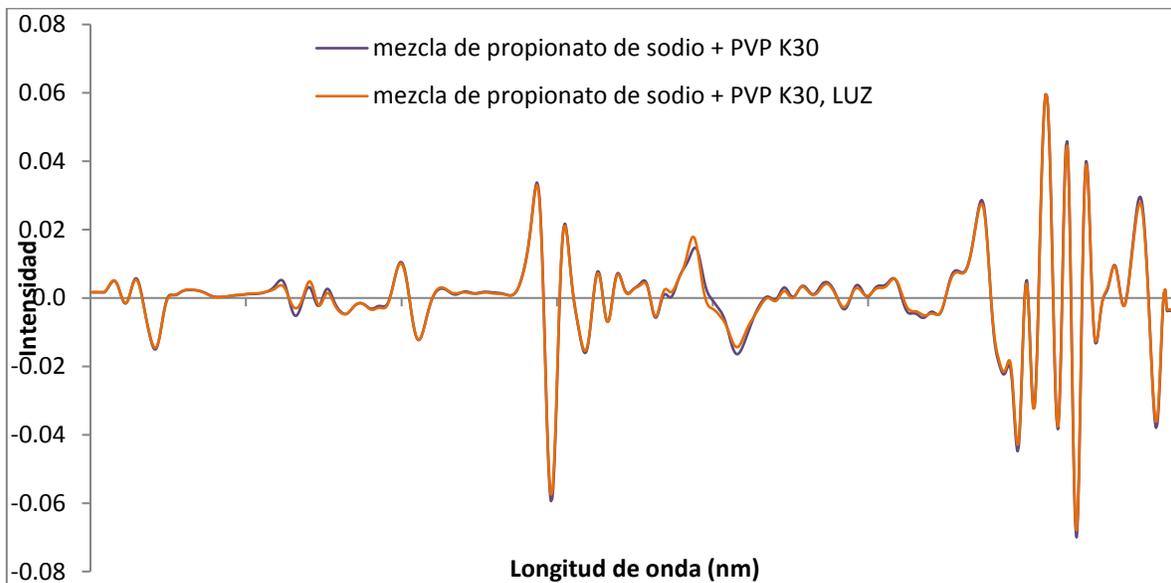


Figura 34 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30, antes y después de someter a la luz UV

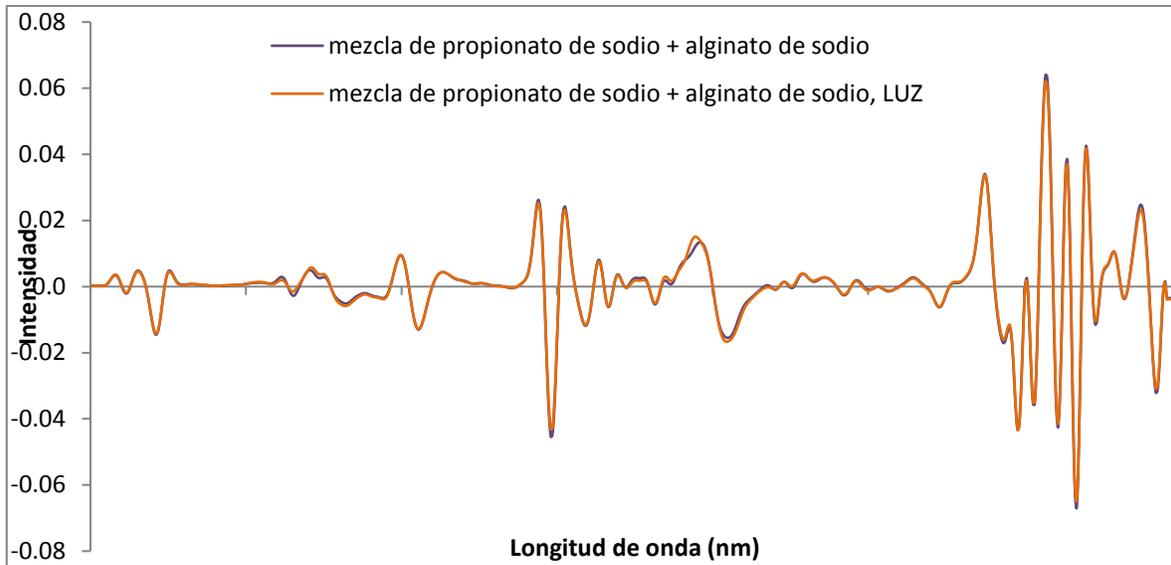


Figura 35 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio, antes y después de someter a la luz UV

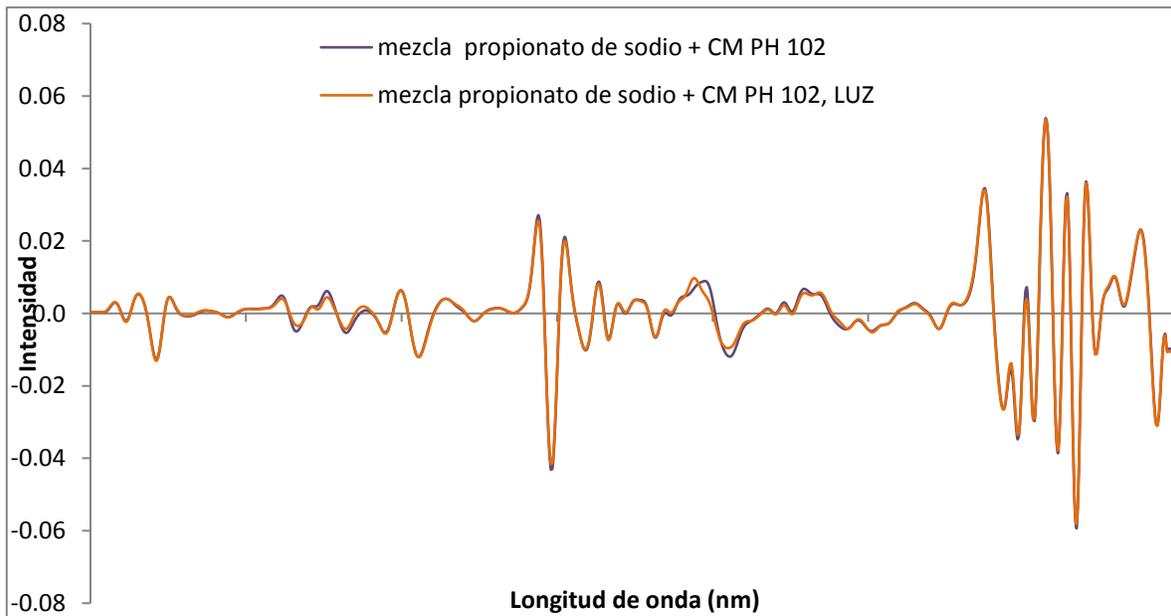


Figura 36 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a la luz UV

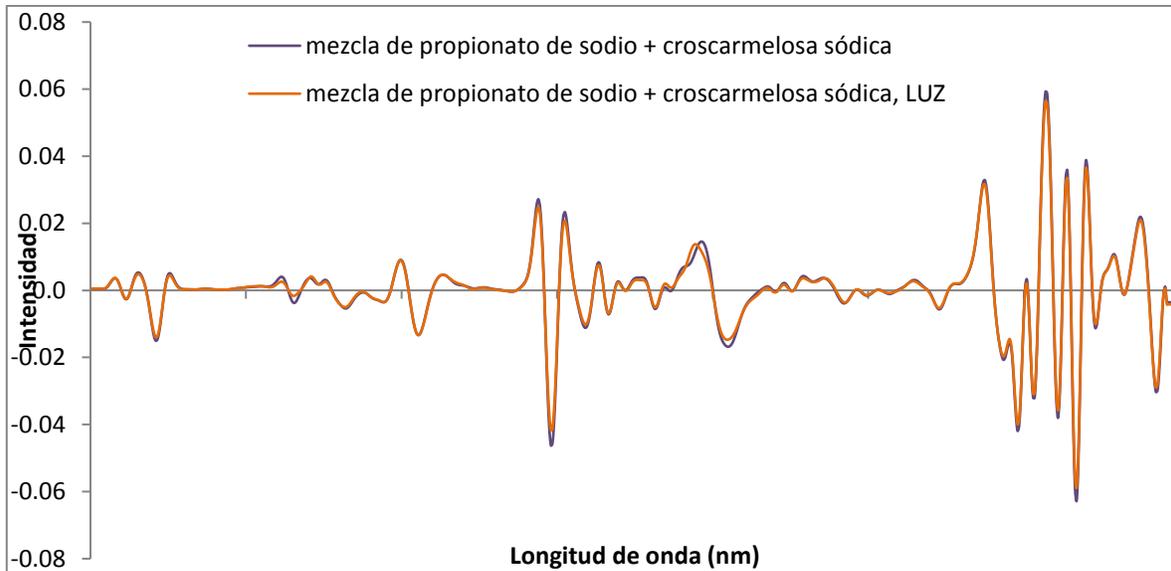


Figura 37 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica, antes y después de someter a la luz UV

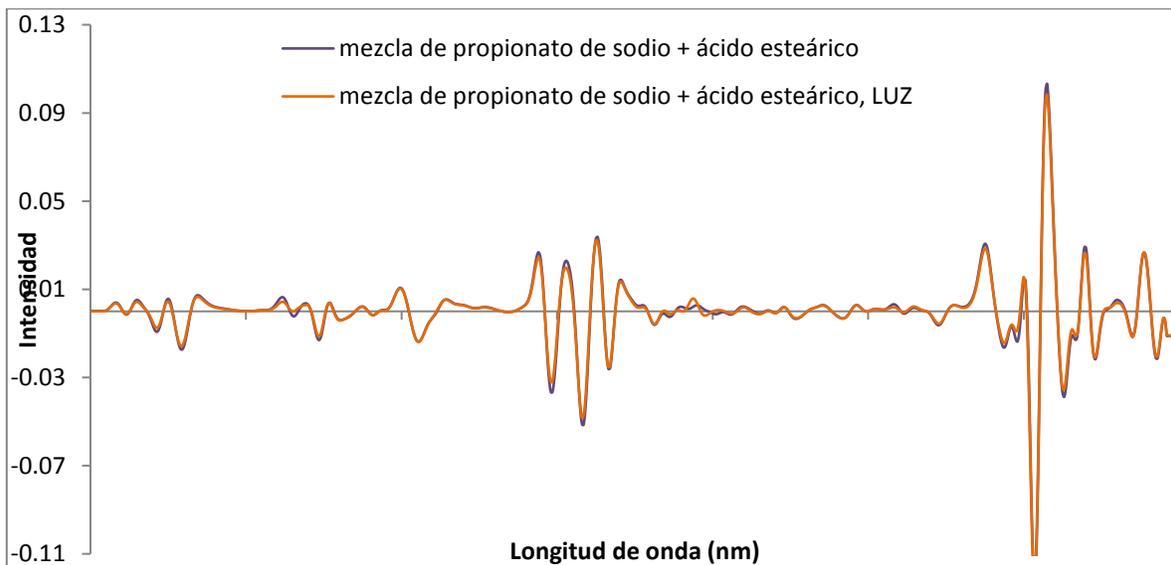


Figura 38 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico, antes y después de someter a la luz UV

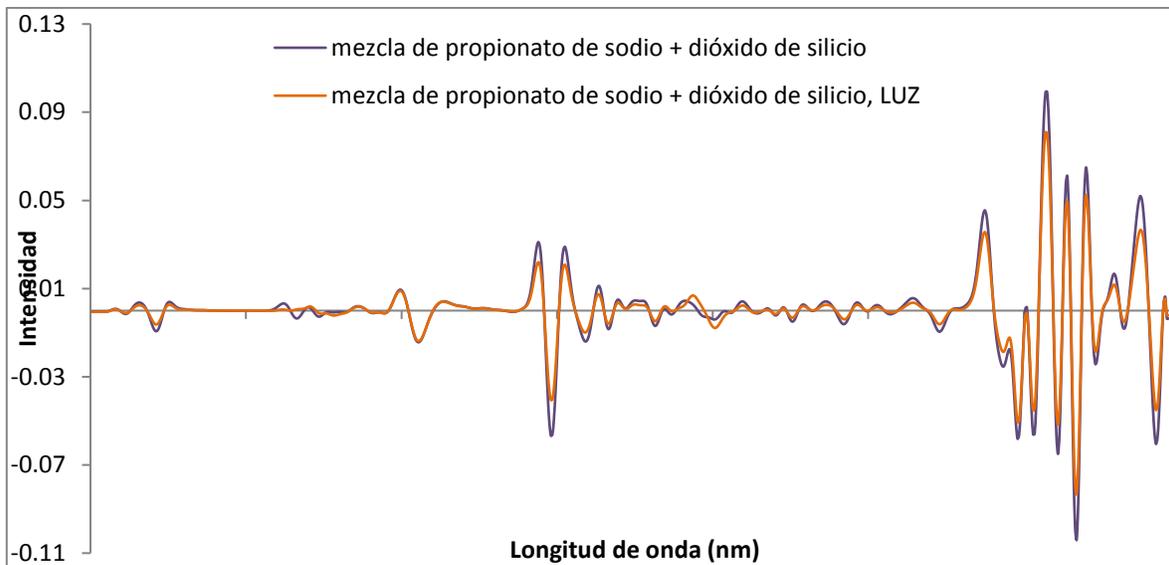


Figura 39 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio, antes y después de someter a la luz UV

En el caso del espectro de infrarrojo del dióxido de silicio mezclado con propionato de sodio expuesto a la luz hay una disminución en la intensidad de sus picos, pero esta es mínima, como se muestra en la figura 39. Todas las mezclas sometidas a la luz UV no muestran un cambio de estado en las mezclas.

✓ Humedad

En todas las mezclas de propionato de sodio con excipientes sometidos a una alta humedad, muestran un cambio de estado sólido a semisólido o líquido viscoso.

En el caso de la mezcla de propionato de sodio y alginato de sodio/polivinilpirrolidona K30 el espectro de la mezcla con tratamiento cambia con respecto a la que no estuvo expuesta a la humedad. El espectro de infrarrojo de las mezclas expuestas a la humedad tiene picos que son debido al agua presente en las muestras. Las longitudes de onda en donde se muestra un cambio mayor se señalan en las figuras 40 y 41, estos picos señalados son los más característicos cuando hay presencia de agua.

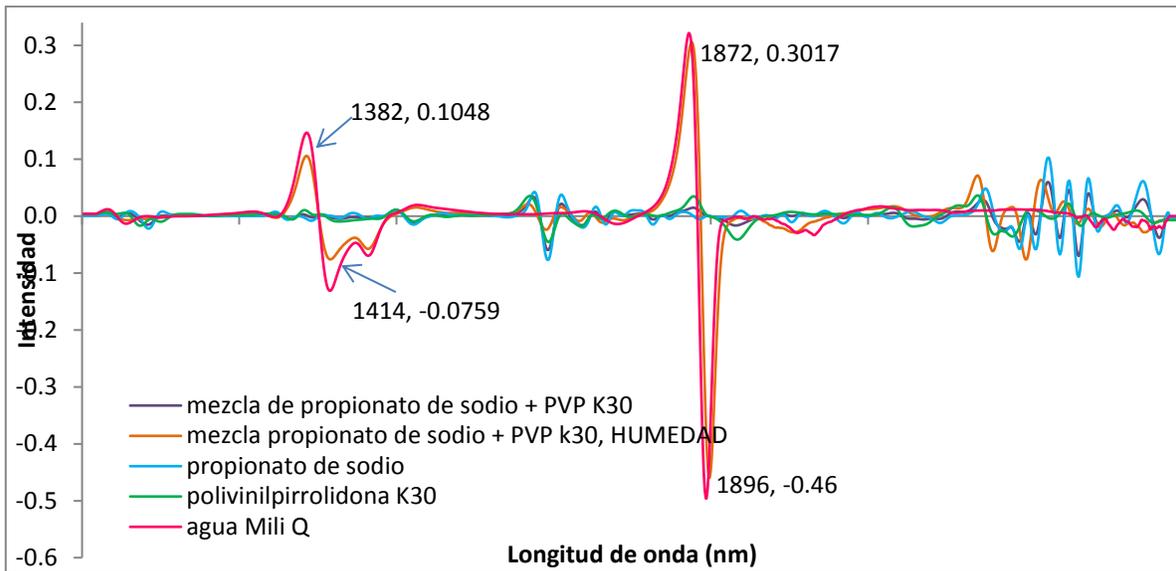


Figura 40 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y polivinilpirrolidona K30, antes y después de someter a humedad

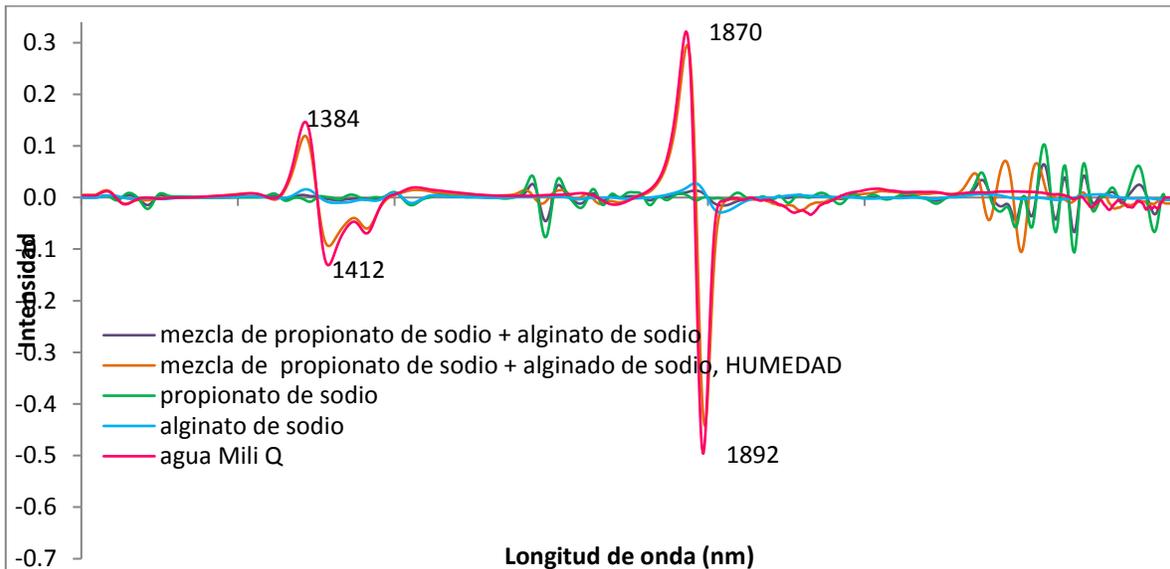


Figura 41 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y alginato de sodio, antes y después de someter a humedad

En la figura 42 se muestran los espectros del propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, el espectro de la mezcla expuesta a la humedad cambia con respecto a la que no estuvo expuesto. Si en el gráfico agregamos los espectros del propionato de sodio y de la



celulosa microcristalina PH 102 ninguno es similar con el espectro de la mezcla expuesta a la humedad. A una longitud de onda de 1378 y 1404 nm (color anaranjado) hay picos, estos son del agua que se encuentra en la mezcla. En los dos siguientes picos de 1858 y 1886 nm, en los cuatro picos señaladas en la figura 42 la intensidad es menor al espectro del agua, hay poca presencia de agua en esta mezcla cuando son expuestas a esa condición.

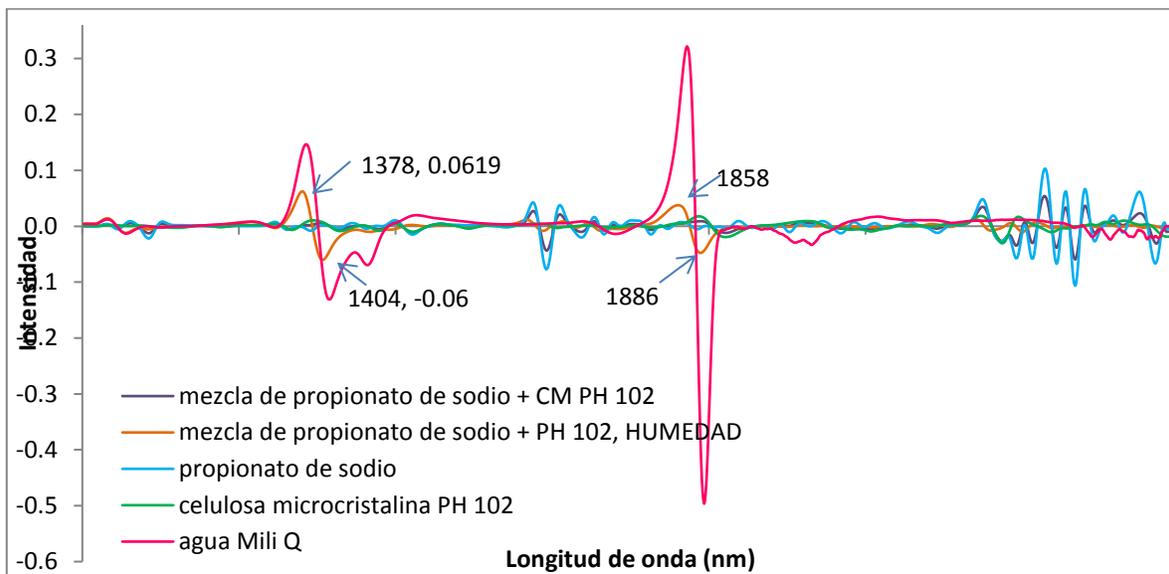


Figura 42 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a humedad

En la mezcla de propionato de sodio y croscarmelosa sódica expuesta a la humedad no tiene picos cuya intensidad sea mayor a +0.3 y -0.4, por lo que la presencia del agua es muy poca, pero si es diferente al espectro de la muestra antes de exponerla a la humedad en cuanto a la intensidad, como se muestra en la figura 43.

En el caso del espectro de infrarrojo de la mezcla de propionato de sodio y ácido esteárico, en la parte central del espectro hay similitudes con los demás espectros graficados. Al principio del gráfico a unas longitudes de onda aproximadamente de 1380 y 1400 nm hay dos picos que no se visualizan en los espectros de la mezcla antes de ser expuesta ni mucho menos a los del propionato de sodio y del ácido esteárico; también a una longitud de onda de 1854 y 1882 nm hay picos (Véase figura 44), hay una interacción entre el propionato de sodio y el ácido esteárico o una pequeña cantidad de agua presente, aunque la intensidad de los picos es mucho menor a la del agua.

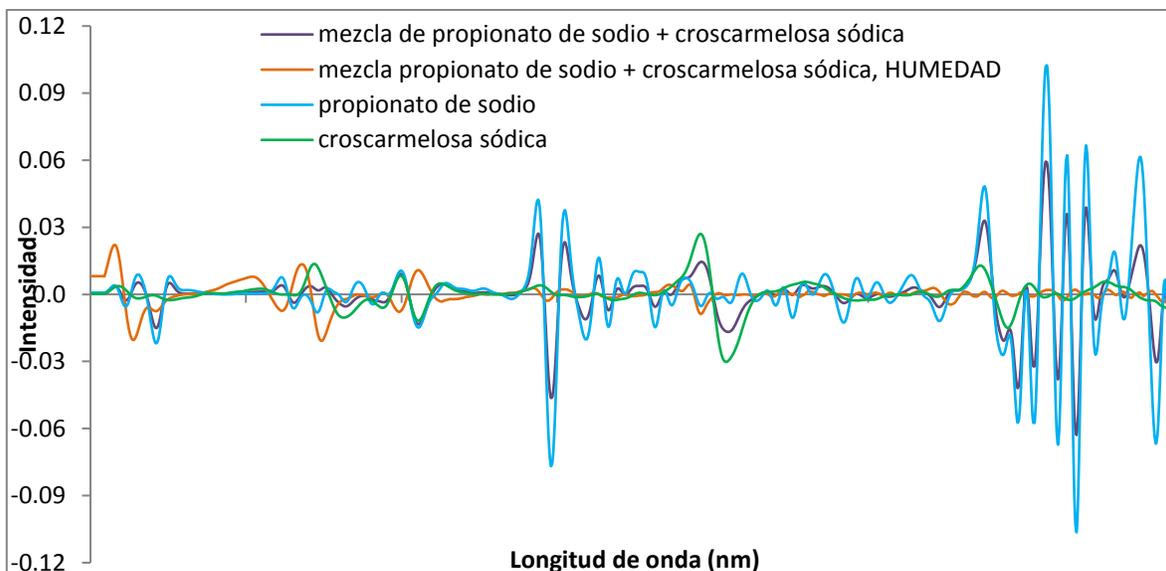


Figura 43 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y croscarmelosa sódica, antes y después de someter a humedad

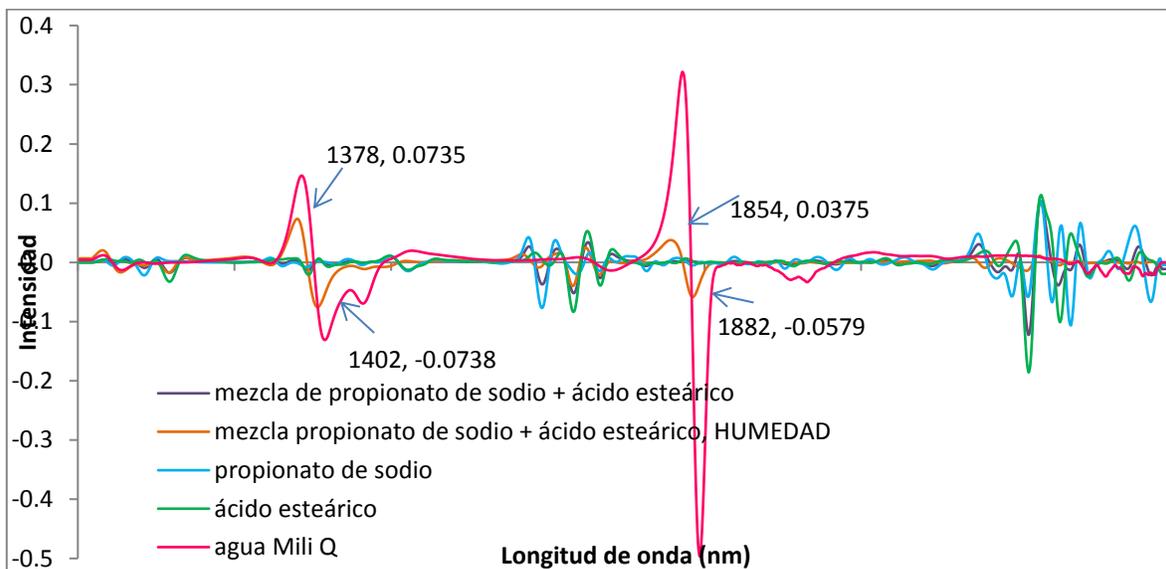


Figura 44 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y ácido esteárico, antes y después de someter a humedad

El espectro de la mezcla de propionato de sodio y dióxido de silicio expuesto a la humedad no es similar al principio con respecto al que no fue expuesto, no se presentan picos característicos del agua (Véase figura 45).

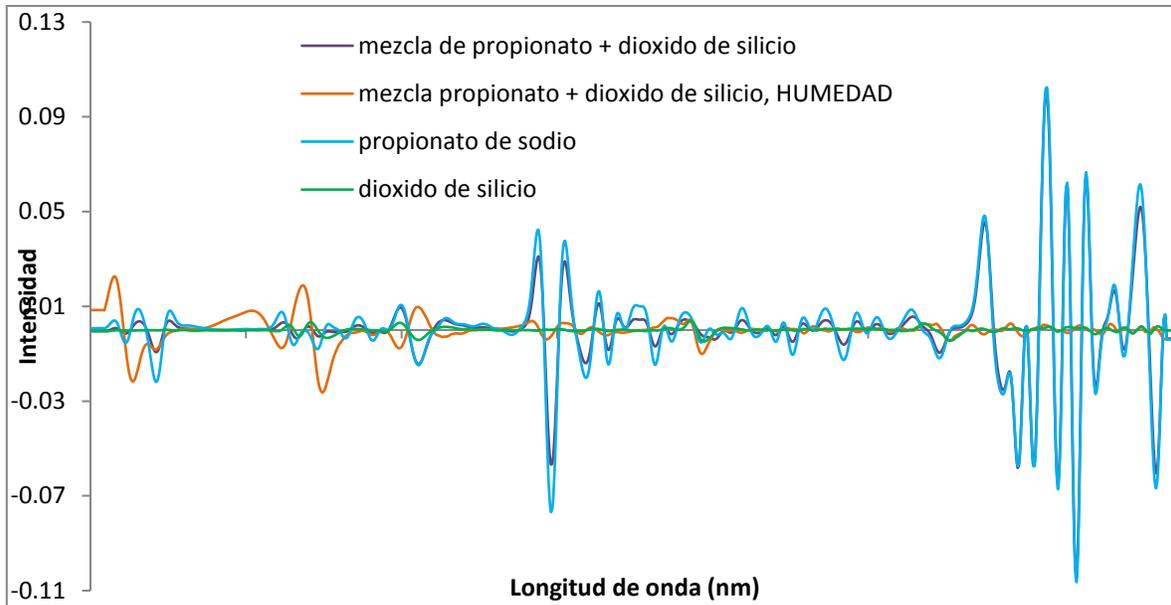


Figura 45 Espectro de infrarrojo cercano de la mezcla 1:1 de propionato de sodio y dióxido de silicio, antes y después de someter a humedad

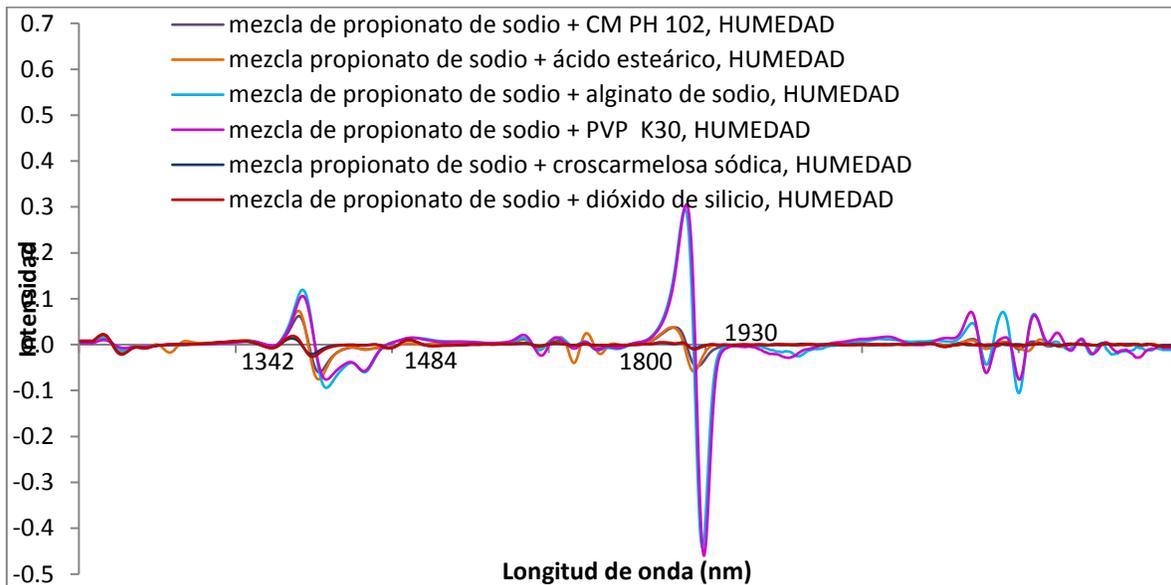


Figura 46 Comparación de espectros de infrarrojo cercano de las mezclas 1:1 de propionato de sodio y excipientes, expuestos a la humedad.

En todos los espectros de infrarrojo de las mezclas de propionato de sodio con los excipientes expuestos a la humedad, tienen una tendencia a una longitud de onda de 1342-1484 nm y de 1800-1930 nm aproximadamente (véase figura 46). Los excipientes que



presentan picos con una intensidad mayor a +0.3 y -0.45 son el alginato de sodio y PVP K30, estos dos aglutinantes son los que se ven más afectados al ser expuestos a la humedad mezclados con el propionato de sodio. La croscarmelosa sódica y el dióxido de sodio son los menos afectados, sus espectros de infrarrojo son similares, como se ve en la figura 46. Estas tendencias en los picos son debido a que el propionato de sodio absorbe agua del medio ambiente y forma hidratos, pero al ser deliquescente sigue absorbiendo agua hasta formar una solución transparente.

Las formulaciones que contienen celulosa microcristalina PH 102, alginato de sodio y PVP K30 fueron expuestas a la luz, temperatura y humedad; las formulaciones contienen croscarmelosa sódica, ácido esteárico y dióxido de silicio.

En las tres formulaciones los espectros de infrarrojo después de ser expuestos a la luz son similares o idénticos a los del inicio (muestra no expuesta a la luz UV), esto se puede ver en las figuras 47-49.

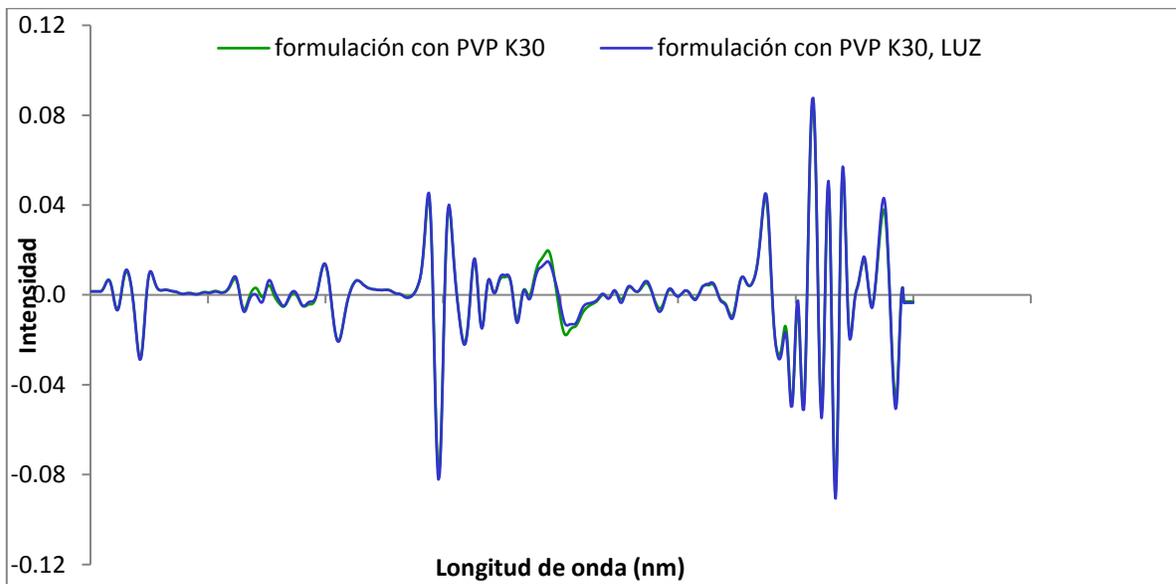


Figura 47 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a polivinilpirrolidona (PVP K30), antes y después de someter a la luz

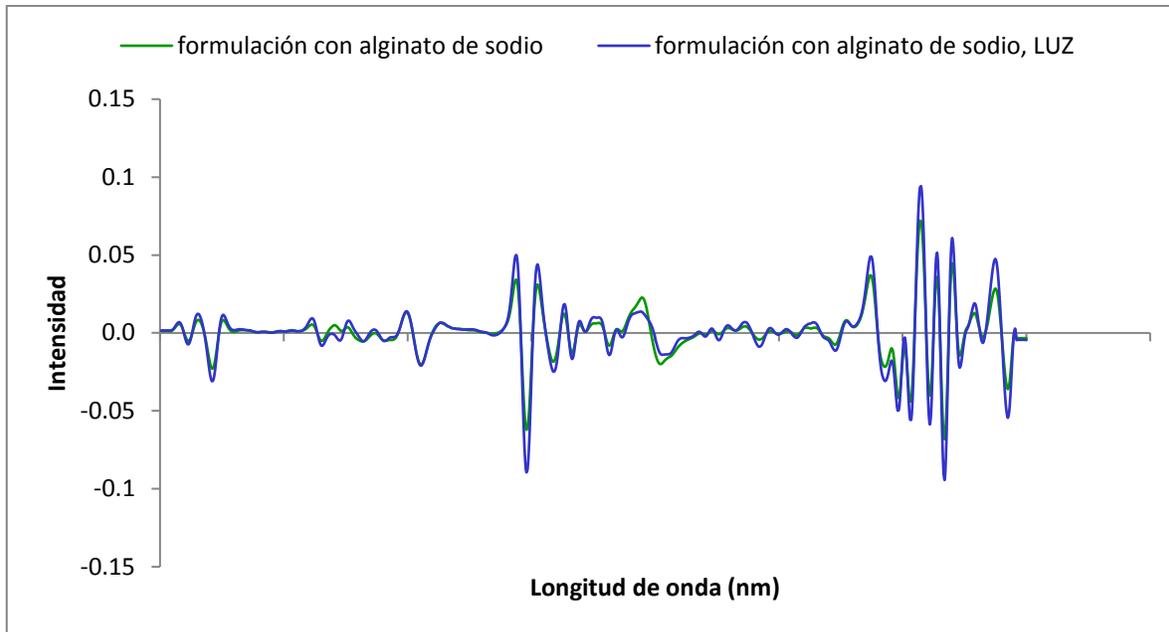


Figura 48 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a alginato de sodio, antes y después de someter a la luz

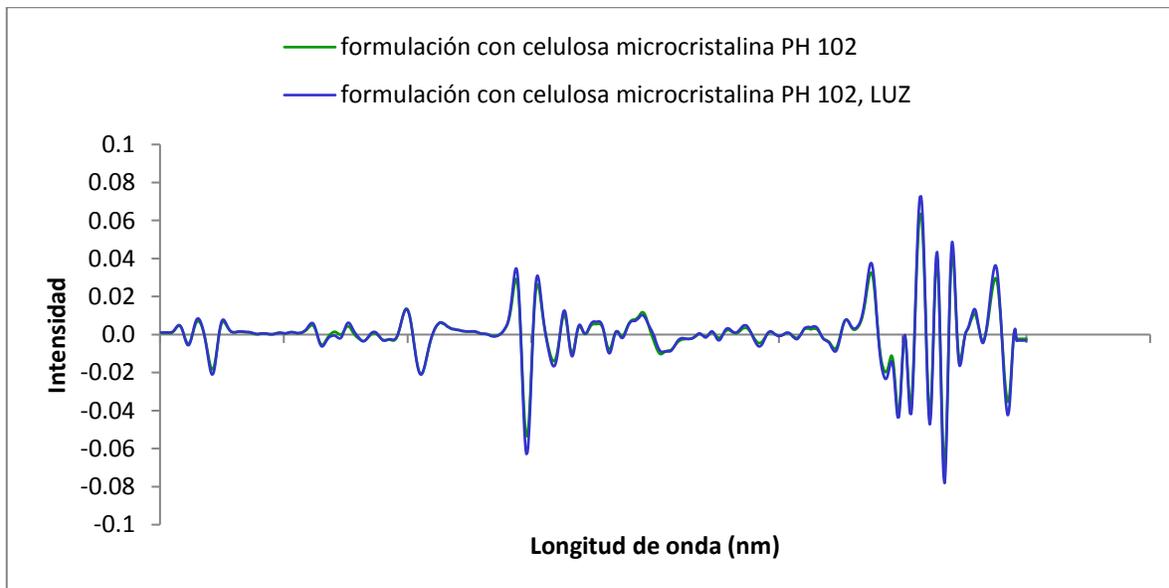


Figura 49 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a la luz



Las formulaciones expuestas a la temperatura no tienen mucha variación en sus espectros. La polivinilpirrolidona K30 expuesta a la temperatura, a los 1834-1968 nm no coincide con el espectro inicial, teniendo una cresta positiva y una negativa con una intensidad de +0.018 y -0.17 (Véase figura 50); de igual manera la formulación que contiene alginato de sodio muestra algo similar a una longitud de onda de 1834-1974 nm, con una intensidad de +0.02 y 0.019 en sus crestas (Véase figura 51, color verde); mientras que la formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102 tiene una intensidad menor a 0.018 en la longitud de onda 1840-1962 (Véase figura 52). Los cambios que se muestran no tienen un cambio mayor con respecto al espectro sin someterlo a 60 °C, este factor no está afectando a las formulaciones.

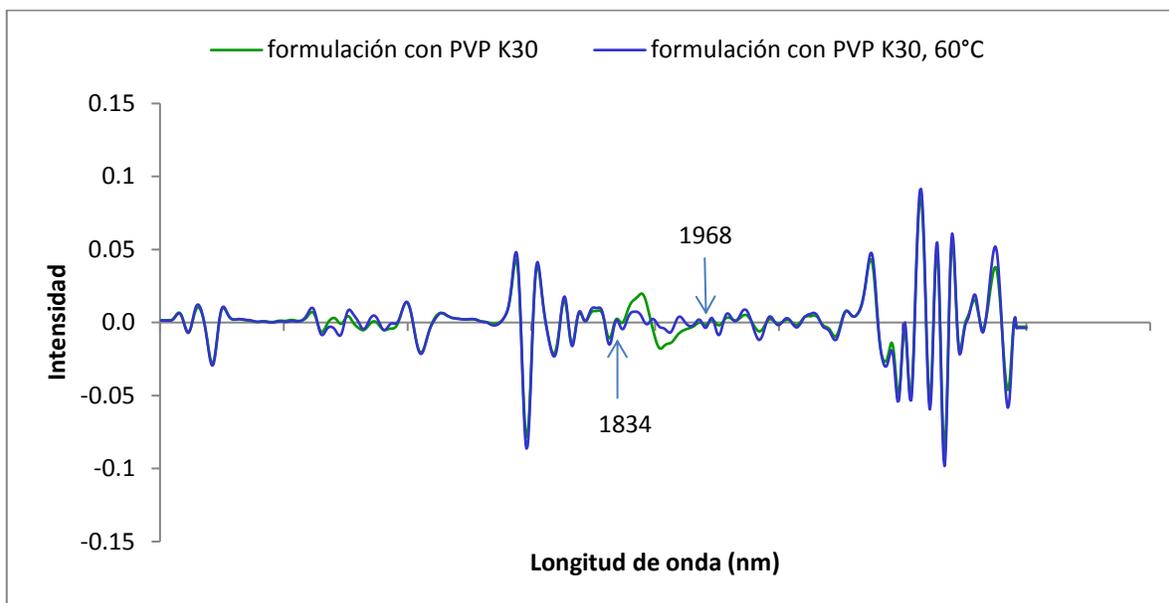


Figura 50 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a polivinilpirrolidona (PVP K30), antes y después de someter a temperatura

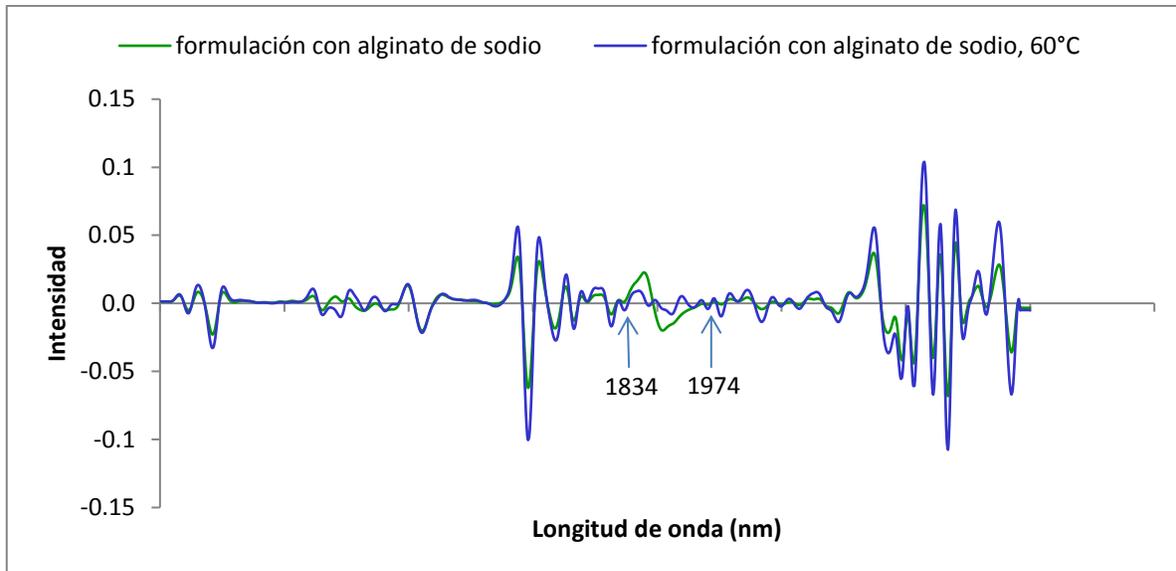


Figura 51 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a alginato de sodio, antes y después de someter a temperatura

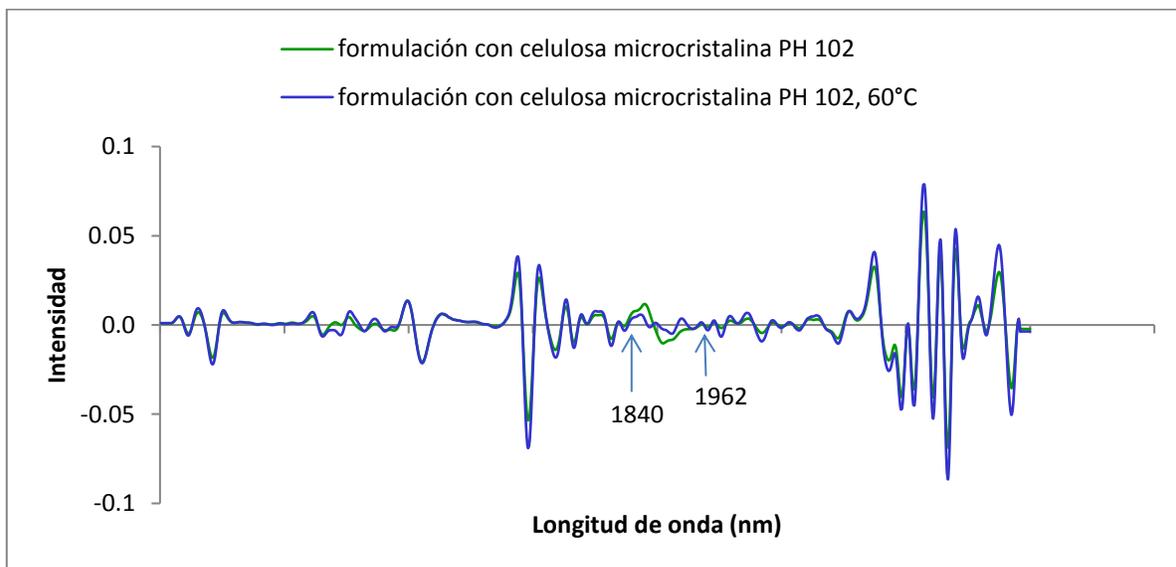


Figura 52 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene celulosa microcristalina, antes y después de someter a temperatura

La formulación que contiene PVK K30 expuesta a la humedad presenta un espectro diferente a la formulación sin exponerla a la humedad (Véase figura 53). Los picos que se presentan en la mezcla 1:1 de propionato de sodio con excipientes expuestos a la humedad,



son los mismos que se presentan en la formulación expuesta a la humedad a 1872 y 1896 nm debido al agua presente en la formulación.

En el caso de la formulación que contiene alginato de sodio el espectro de infrarrojo inicial y el de la exposición a la humedad no son iguales. A una longitud de onda de 1382 nm ha y un pico que tiene una intensidad de 0.09, en 1872 y 1896 nm vuelven a aparecer los picos que aparecen en la formulación de PVP K30. A 1382 nm el pico de PVP K30 tiene un poco más de intensidad que el de alginato de sodio, mientras que a 1872 y 1896 nm el que tiene más intensidad es el de la formulación de alginato de sodio (Véase figura 54).

Los espectros de la formulación de celulosa microcristalina PH 102 son diferentes al inicio y al final de ser expuesto a la humedad. Los picos que se presentaron en las dos formulaciones anteriores siguen apareciendo (Véase figura 55), a 1382, 1868 y 1890 nm. En la primera longitud de onda marcada en la figura 55, la formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102 tiene mayor intensidad que la de alginato de sodio. Las dos siguientes longitudes de onda marcadas en el espectro, la formulación con alginato de sodio tiene mayor intensidad.

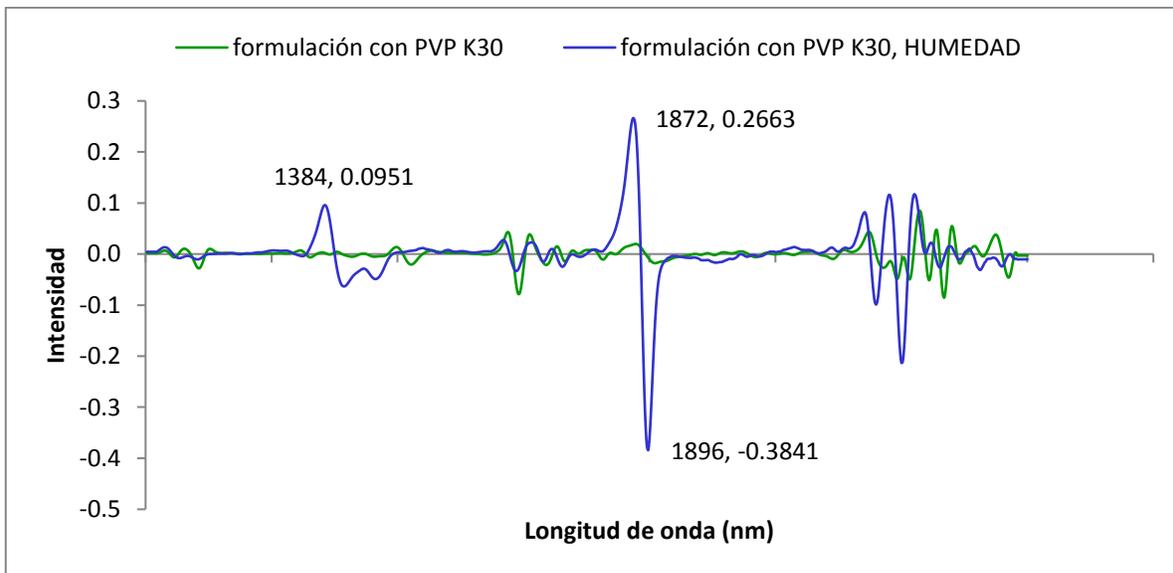


Figura 53 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a polivinilpirrolidona (PVP K30), antes y después de someter a la humedad

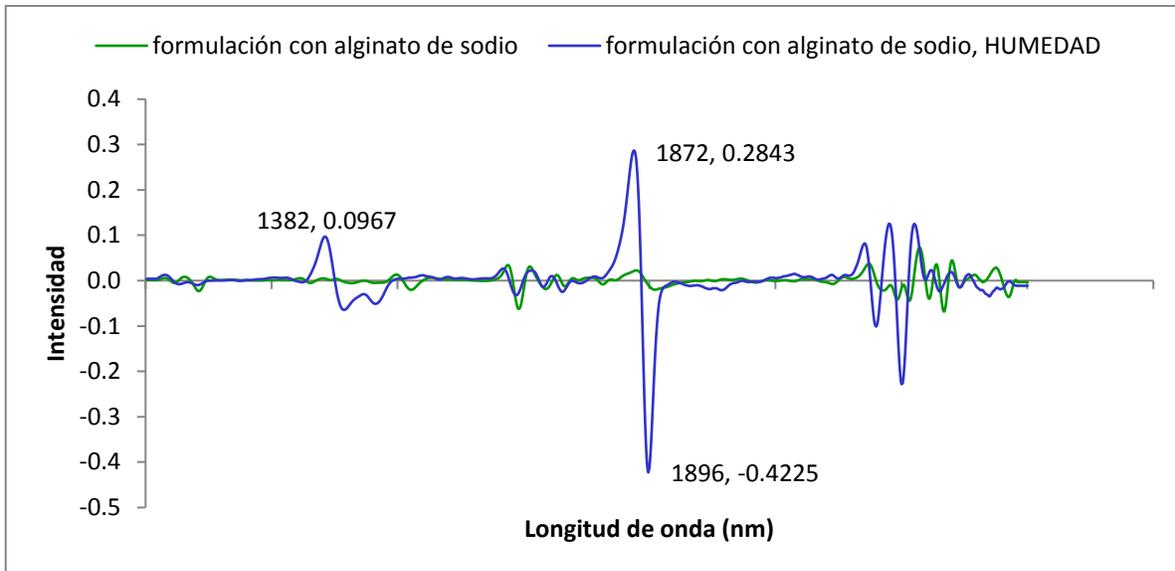


Figura 54 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene como aglutinante a alginato de sodio, antes y después de someter a la humedad

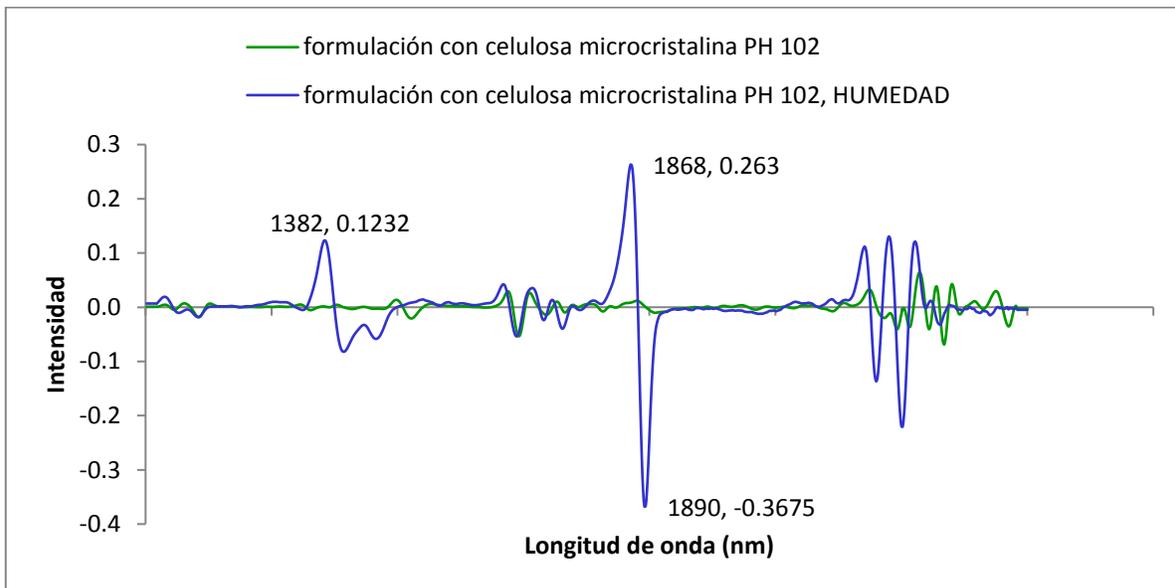


Figura 55 Espectros de infrarrojo cercano de la formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102, antes y después de someter a la humedad

Después de ser expuestas a la humedad a las mezclas 1:1 de propionato de sodio con excipientes y las formulaciones hay cambios físicos, la mayoría de las mezclas son líquidas viscosas, el cambio físico se ve reflejado en el cambio de los espectros. Todas las mezclas y formulaciones analizadas presentan cambios en su espectro cuando son sometidas a alta



humedad, esto se debe a que el propionato de sodio tiene la propiedad de ser deliquescente. La deliquesencia es el fenómeno por el cual una sustancia sólida absorbe agua del ambiente hasta transformarla en líquido [45], el propionato de sodio al estar en un porcentaje mayor al 50% en la formulación presenta con mayor facilidad esta propiedad. Durante todo el proceso de manufactura se deberá de cuidar y proteger para evitar la deliquesencia del propionato de sodio en la formulación. La humedad es la causa más común de alteración de medicamentos y productos químicos en forma sólida [45].

Debido a que las formulaciones 8-10 presentan incompatibilidades al ser expuestas a la humedad, la selección de la formulación óptima se hará de acuerdo con los atributos de calidad del bolo específicamente dándole importancia a la desintegración y dimensiones del mismo.

La formulación que contiene celulosa microcristalina PH 102 presenta un ángulo de reposo mayor comparado con las formulaciones 9 y 10. Se utilizó debido a que en el rumen de los animales están presentes bacterias celulolíticas, que se especializan en la digestión de la celulosa que podrían degradar más rápido a la celulosa microcristalina [46].

Las formulaciones 9 y 10 presentan mejores propiedades físicas en el granulado y en los bolos. La formulación 9 que contiene PVK 30 presenta una menor desintegración comparada con la formulación que contiene alginato de sodio.

Todos los granulados de las formulaciones anteriores se secaron a 60 °C, en este paso el granulado se tardaba de 2-3 horas en la estufa, para disminuir el tiempo en el proceso se utilizó una temperatura de  $80 \pm 5$  °C.

Para mejorar la administración del bolo en vacas, se realizaron tres lotes de la formulación 9 con una matriz y punzones con un diámetro menor a 3 cm (diámetro de la matriz 2.4 cm). La formulación que se utilizó para esta nueva matriz fue la que contiene PVP K30, debido a que tiene un menor tiempo de desintegración comparada con la formulación 10.

Las pruebas al granulado se muestran en la tabla 16: el ángulo de reposo pasó de ser pobre a aceptable, las demás pruebas tuvieron resultados similares con la matriz anterior.



Tabla 16 Resultados promedio de las pruebas reológicas realizadas al granulado de diferentes lotes, utilizando PVP K30 como aglutinante

Lote <sup>a</sup>	Ángulo de reposo (°)	Velocidad de flujo (g/s)	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
A001	42.71±1.19	20.20±0.06	0.49±0.01	0.56±0.0	13.36	1.15
A002	41.91±0.7	21.80±2.95	0.53±0.01	0.61±0.0	12.26	1.14
A003	41.08±1.93	23.48±2.92	0.50±0.01	0.59±0.0	15.84	1.19

<sup>a</sup>Lotes de aproximadamente 600 g.

Las pruebas realizadas a los bolos se encuentran en la tabla 17: la desintegración disminuyó de 53 minutos a 41 minutos aproximadamente, la dureza aumentó pero no está afectando a la prueba de la desintegración. La altura del bolo aumento debido a que el diámetro de la matriz y punzones es menor.

Tabla 17 Resultados promedio de las pruebas físicas realizadas al bolo diferentes lotes, utilizando PVP K30 como aglutinante

Lote <sup>a</sup>	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Dureza (kp)	Desintegración en agua (min)
A001	18.02±0.04	23.55±0.03	32.25±0.34	34.10±1.9	41.33±6.53
A002	18.02±0.09	23.54±0.02	31.32±0.20	34.08±1.07	39.58±2.90
A003	18.10±0.06	23.56±0.02	31.91±0.27	27.01±1.49	42.33±1.51

<sup>a</sup>Lotes de aproximadamente 600 g.

Se realizaron cartas de control para el peso, diámetro y altura, estas son algunas características de calidad del bolo [21]. Las gráficas de peso, diámetro y altura de la formulación 9 se pueden ver en las figuras 56-58 del primer lote, las gráficas de control de los lotes restantes se pueden ver en el anexo C.

Los gráficos de control se realizaron por variable, las gráficas muestran que los valores están dentro de los límites, es decir, no hay variación en el proceso de la compresión (Véase anexo C).

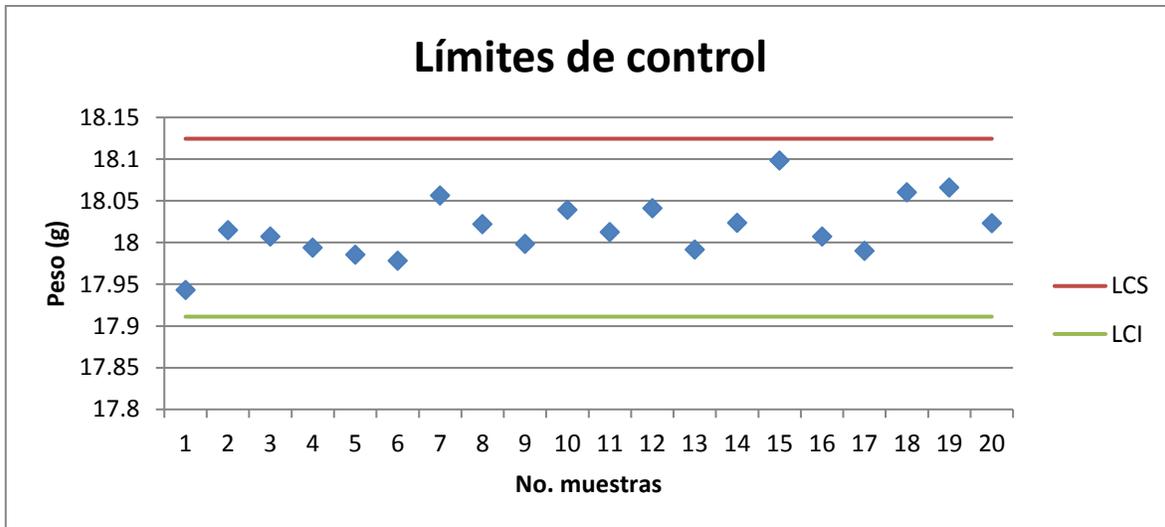


Figura 56 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando  $\pm 3S$

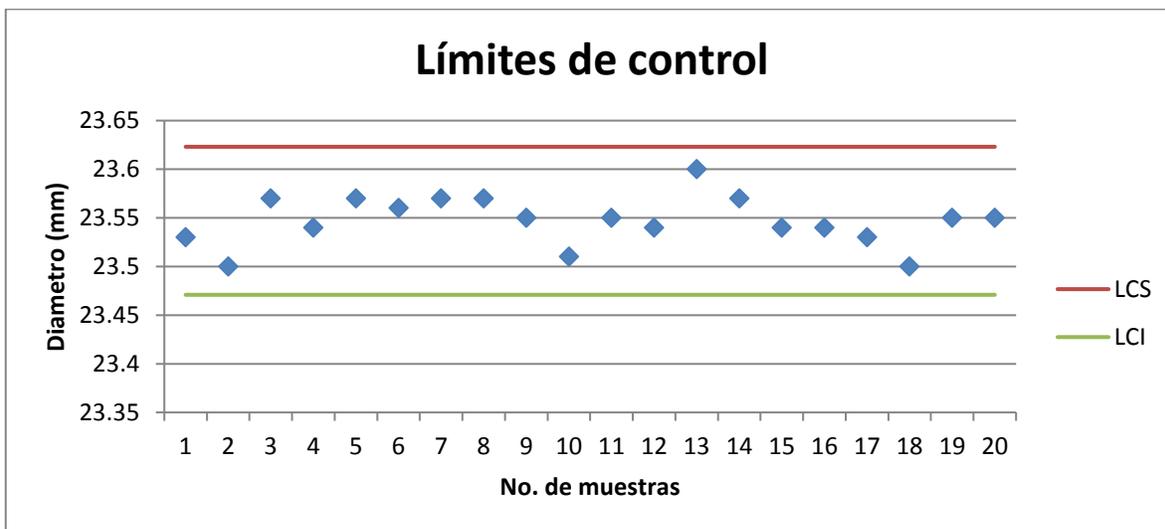


Figura 57 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando  $\pm 3S$

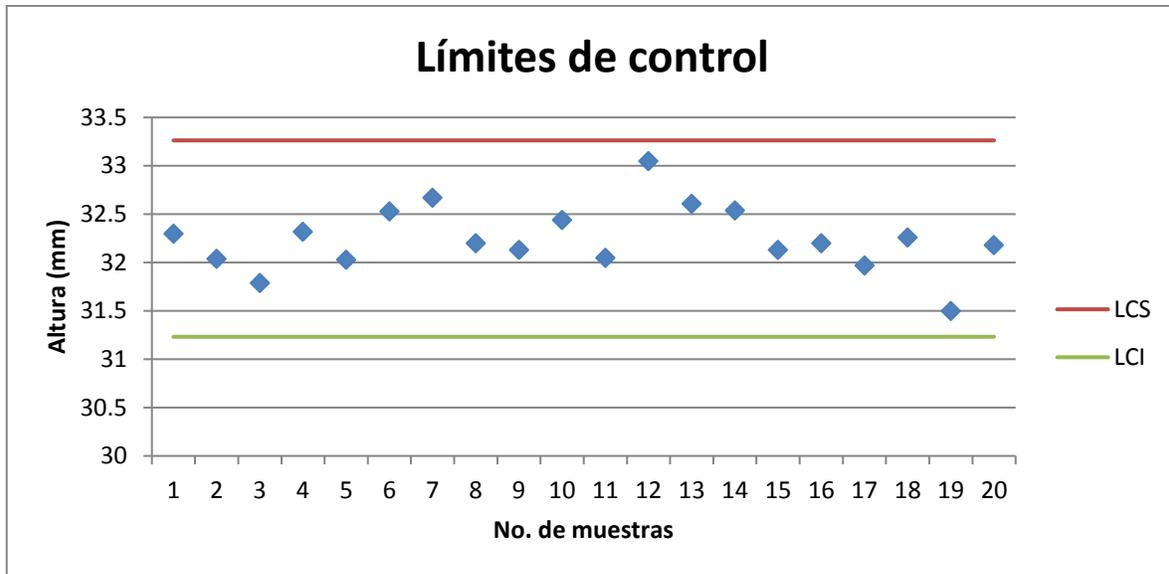


Figura 58 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando  $\pm 3S$



## VII. CONCLUSIONES

- ✚ Se aplicó el sistema calidad por diseño (QbD) definiendo los atributos de calidad, obteniendo once formulaciones por granulación vía húmeda utilizando HPMC, HPC, PVP K30, alginato de sodio y celulosa microcristalina PH 102. La formulación que contiene PVP K30 presenta las mejores propiedades físicas.
- ✚ La formulación nueve que contiene PVP K30 presenta mejores propiedades físicas, en la evaluación del granulado tiene un ángulo de reposo aceptable de  $41.9^\circ$ , velocidad de flujo de 21.8 g/s, densidad aparente de 0.50 g/cm<sup>3</sup>, densidad compactada de 0.59 g/cm<sup>3</sup>, índice de Carr de 13.82% (fluidez buena), índice de Hausner de 1.16 (fluidez buena). Los bolos obtenidos de la formulación nueve tiene un peso de 18 g, diámetro de 23.6 mm, altura de 31.8 mm, dureza de 31.7 kp y desintegración en agua de 41.08 minutos.
- ✚ En los espectros obtenidos de propionato de sodio y excipientes utilizados en las formulaciones muestran que no hay incompatibilidades entre ellos cuando no son expuestos a ningún factor ambiental.
- ✚ Los espectros de las mezclas 1:1 de propionato de sodio y excipientes antes y después de exponerlos a  $60^\circ\text{C}$  y a la luz UV no muestran cambios significativos.
- ✚ Los espectros de las mezclas 1:1 de propionato de sodio y excipientes antes y después de exponerlos a la humedad muestran cambios físicos y químicos. Los aglutinantes de alginato de sodio y PVP K30 son los más afectados al ser expuestos a la humedad mezclados con el propionato de sodio.
- ✚ Se expusieron las formulaciones que contienen celulosa microcristalina PH 102, alginato de sodio y PVP K30 a la luz y temperatura, no se encontraron cambios significativos en su espectro. La exposición a la humedad afecta a cada formulación.



## VIII. REFERENCIAS

1. Garcez de Oliveira, P., Vaz, A., Marques, P., Susin, I., Tunon, E., Mazza, P. H., & Portella, F. A. (2004). Gluconeogenic supplements do not affect production, reproductive traits and blood metabolite of holstein cows during the transition period. *Scientia Agricola*, 61(4), 376-385.
2. Martínez, M. (2011). *Evaluación de la incidencia de cetosis y su repercusión en la salud, producción y reproducción en ganado Holstein Friesian en tres explotaciones de carácter intensivo*. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, FES-Cuautitlán: Estado de México.
3. Mellado, M. (2010). *Producción de leche en zonas templadas y tropicales*. México: Trillas.
4. Kara, Ç., Orman, A., Gençoğlu, H., & Yavuz, H. (2010). Effect of calcium propionate administration in first week postpartum of dairy cows on subclinical ketosi. *Veteriner Fakültesi Dergisi, Uludağ Üniversitesi*, 29(2), 9-13.
5. Prontuario de Especialidades Veterinarias. *Propionato de calcio feed*. (s.f.). Consultado el 4 septiembre del 2015. Disponible en <https://goo.gl/U53uNb>
6. Fidalgo, L. E., Rejas, J., Ruiz de Gopegui, R., y Ramos, J. J. (2003). *Patología médica veterinaria: libro de texto para la docencia de la asignatura*. España: Universidad de León, Universidad de Santiago de Compóstela, Universidad de Zaragoza.
7. Jaurena, G. (2003). *Nutrición Proteica Preparto*. Nutrición Animal. Facultad de Agronomía UBA.
8. Calsamiglia, S. (2000). *Nuevos avances en el manejo y alimentación de la vaca durante el parto*. Consultado el 4 de marzo del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/4UdE1o>
9. Jairo, C. C. (2001). *Caracterización del periodo de transición*. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Agropecuarias, Departamento de Producción Animal.
10. Schulz, J. A. y Rossow, N. (1986). *Tratado de enfermedades del ganado vacuno. Tomo II: patología*. España: ACRIBIA.



11. Etgen, W. M. R., y Armer, P. M. A. (1985). *Ganado lechero: alimentación y administración*. México: Limusa.
12. Church, D. C. (Ed.). (1993). *El rumiante: fisiología digestiva y nutrición*. España: ACRIBIA.
13. Oetzel, G. R. (September, 2007). *Herd-level ketosis—diagnosis and risk factors*. In *Proceedings of the 40th annual conference of bovine practitioners, Vancouver, Canada*.
14. Noro, M., y Barboza, C. S. (2012). Cetosis en rebaños lecheros: presentación y control. *Spei Domus*, 8(17), 48-58
15. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (Ed). (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. USA, Washington: Pharmaceutical press and American Pharmacists Association.
16. José de Pedro. (2005). Formas farmacéuticas en veterinaria (I). *Farmacia profesional*, 19 (2), 74-77
17. The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group. (2006). *The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical excipients*. Consultado el 1 de junio del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/ezCrps>
18. Pifferi, G., Santoro, P. & Pedrani, M. (1999). Quality and functionality of excipients. *II Farmaco*, 54 (1), 1-14.
19. Darr, A. (1979). *Tecnología Farmacéutica: Texto para el ingeniero farmacéutico*. España: ACRIBIA.
20. Lieberman, A. H., Lachman, L. & Schwartz, B. J. (1990). *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 2 ed. vol. 3. USA, New York: MARCEL DEKKER
21. Vila, J. L. (2001). *Tecnología farmacéutica*. Vol. II. Madrid, España: síntesis.
22. Aulton, M. E. (Ed.). (2004). *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2ª ed. Madrid, España: Elsevier.
23. Gennaro, A. R. (1998). *Remington farmacia* (Vol. 2). 19ª ed. Médica Panamericana: Buenos Aires, Argentina
24. Banker, S. G. & Rhodes T. C. (Ed). (1990). 2ª ed. modern pharmaceuticals. Marcel Dekker: New York.



25. Ochoa D. L., Igartua O. M., Hernández, M. R., Gascón A. R. y Pedraz, M. J. (2006). Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Vitae*, 13(1), 40-47
26. Colorcon. (s.f.). *Comprimidos*. Consultado el 5 de octubre del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/OSMDtA>
27. Ullah I. (2011). Moisture-Activated Dry Granulation. Consultado el 4 de abril del 2017. Disponible en: <https://goo.gl/D4IVzS>
28. Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2007). USP 30 NF 25. Rockville, Md, USA.
29. Barboza García, L. (2009). *Optimización de una formulación por compresión directa con el empleo de tres diluentes - aglutinantes (carbopol® 71 G NF polymer, lactosa spray - dried®, avicel® PH 200) aplicando un modelo s.* (Tesis de licenciatura). UNAM, Facultad de Química, México, D. F.
30. Lachman, L., Lieberman, H. A. & Kanig J. L. (1986). *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3ª. ed. USA: LEA & FEBIGER
31. ICH. (s.f.). *Q8 Pharmaceutical Development*. Consultado el 12 de agosto del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/8vpwU>
32. Saleme, H. R., Julio, J. E. C., & Huertas, C. E. M. (2013). Aplicación de la calidad basada en el diseño (QbD) en la reformulación de tabletas masticables. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 42(2), 190-214
33. Lionberger, R. A., Lee, S. L., Lee, L., Raw, A., & Lawrence, X. Y. (2008). Quality by design: concepts for ANDAs. DOI: 10.1208/s12248-008-9026-7
34. Gohel Mukesh. (s.f.). *Tablet lubricants, antiadherents and glidants*. Consultado el 17 de agosto del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/cNrBKC>
35. Jover, A. & García M. (2004). *Manual de Auxiliar de Farmacia. Temario General. Módulo II. Farmacia práctica*. España: MAD.
36. Helin-Tanninen, M. & Pinto J. (2015). *Oral solids*. DOI 10.1007/978-3-319-15814-3\_4
37. Barros, K. G. (2012). *Calificación de operación y desempeño (OQ y PQ) de la tableteadora stokes ii del laboratorio tecnología farmacéutica de la escuela de*



- bioquímica y farmacia de la epoch mediante la compresión de un placebo.* (Tesis de licenciatura). Escuela superior politécnica de Chimborazo: Ecuador.
38. *Aglutinantes*. Consultado el 20 de agosto del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/kapqtQ>
39. Augsburger, L. L. Hoag, S. W. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3<sup>a</sup> ed. Vol. 1. (2008). USA, New York: informa healthcare.
40. Vijaya, J. (s.f.). *Tablet disintegration test*. Consultado el 23 de agosto del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/WLc2N>
41. Troy, D. B. (u). Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. 21<sup>a</sup> ed. USA, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.
42. *Digestión en la vaca lechera*. Consultado el 18 septiembre del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/nj4X4n>
43. Serrano, J. L. (s.f.). *Espectroscopia infrarroja 1-fundamentos*. Consultado el 18 septiembre del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/64d7II>
44. *Espectroscopia infrarroja*. (s.f.). Consultado el 19 septiembre del 2016. Disponible en: <https://goo.gl/dmotNM>
45. Castellana, C. (2015). *Oficina de farmacia*. España: Paraninfo.
46. Barioglio, C. F. (2001). *Diccionario de producción animal*. Argentina: Brujas



## IX. ANEXOS

### A. Evaluación de las pruebas de control al granulado y a los bolos

#### i. Resultados de la formulación 8

Tabla 18 Resultados de las prueba de ángulo de reposo

Muestras	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
1	3.4	5.2	52.59
2	3.6	5.2	54.16
3	3.5	5.2	53.39
<b>Promedio</b>	<b>3.5</b>	<b>5.2</b>	<b>53.39</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.78</b>		

Tabla 19 Resultados de las prueba de velocidad de flujo

Muestras	Cantidad de granulado (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	106.6	5	21.32
2	105.2	8	13.15
3	97.5	8	12.19
<b>Promedio</b>	<b>103.1</b>	<b>7</b>	<b>15.55</b>
<b>DESVEST</b>	<b>5.02</b>		

Tabla 20 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr

Muestras	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
1	30.2	64	52	0.47	0.58	18.75	1.23
2	30.3	63	52	0.48	0.58	17.46	1.21
3	30.6	64	52	0.48	0.59	18.75	1.23
<b>Promedio</b>	<b>30.37</b>	<b>63.67</b>	<b>52</b>	<b>0.48</b>	<b>0.58</b>	<b>18.32</b>	<b>1.22</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.21</b>	<b>0.58</b>	<b>0</b>	<b>0.005</b>	<b>0.004</b>	<b>0.74</b>	<b>0.01</b>



Tabla 21 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos

Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	18.18	28.67	25.35	11	18.20	28.63	23.96
2	18.16	28.65	25.24	12	18.22	28.65	24.99
3	18.05	28.65	24.61	13	18.19	28.63	24.82
4	18.10	28.64	24.81	14	18.27	28.64	24.33
5	18.22	28.67	24.37	15	18.21	28.64	23.93
6	18.26	28.64	24.91	16	18.17	28.63	24.53
7	18.25	28.63	24.68	17	18.20	28.62	23.71
8	18.19	28.65	24.39	18	18.23	28.64	23.86
9	18.20	28.64	24.87	19	18.11	28.63	23.77
10	18.19	28.64	24.67	20	18.12	28.61	24.85
				<b>Promedio</b>	<b>18.19</b>	<b>28.64</b>	<b>24.53</b>
				<b>DESVEST</b>	<b>0.06</b>	<b>0.01</b>	<b>0.48</b>

Tabla 22 Resultados de las prueba dureza de los bolos

Muestras	Dureza (kp)	Muestras	Dureza (kp)
1	≥35	6	≥35
2	≥35	7	≥35
3	≥35	8	33.7
4	≥35	9	33.3
5	≥35	10	31.2
		<b>Promedio</b>	<b>34.32</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>1.26</b>

Tabla 23 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos

Muestras	Desintegración en agua (min)	Desintegración en búfer fosfatos (min)	Muestras	Desintegración en agua (min)	Desintegración en búfer fosfatos (min)
1	43	31	4	43	33
2	41	32	5	50	30
3	43	33	6	46	30
			<b>Promedio</b>	<b>44.33</b>	<b>31.5</b>
			<b>DESVEST</b>	<b>3.20</b>	<b>1.38</b>



## ii. Resultados de la formulación 9

Tabla 24 Resultados de las prueba de ángulo de reposo

Muestras	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
1	3.5	5.2	53.39
2	2.9	5.2	48.12
3	3.1	5.2	50.01
<b>Promedio</b>	<b>3.17</b>	<b>5.2</b>	<b>50.61</b>
<b>DESVEST</b>	<b>2.67</b>		

Tabla 25 Resultados de las prueba de velocidad de flujo

Muestras	Cantidad de granulado (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	98.1	6	16.35
2	95.1	7	13.59
3	98.8	8	12.35
<b>Promedio</b>	<b>97.33</b>	<b>7</b>	<b>14.10</b>
<b>DESVEST</b>	<b>2.05</b>		

Tabla 26 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr

Muestras	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
1	30.8	65	55	0.47	0.56	15.38	1.18
2	30.4	64	54	0.48	0.56	15.63	1.19
3	30.1	62	54	0.49	0.56	12.90	1.15
<b>Promedio</b>	<b>30.43</b>	<b>63.67</b>	<b>54.33</b>	<b>0.48</b>	<b>0.56</b>	<b>14.64</b>	<b>1.17</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.35</b>	<b>1.53</b>	<b>0.58</b>	<b>0.01</b>	<b>0.003</b>	<b>1.51</b>	<b>0.02</b>

Tabla 27 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos

Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	18.11	28.62	22.58	11	18.05	28.68	22.29
2	18.15	28.66	22.89	12	18.13	28.64	23.15
3	18.03	28.73	22.69	13	18.10	28.64	22.88
4	18.09	28.61	23.55	14	18.05	28.65	22.66
5	18.08	28.67	22.85	15	18.14	28.62	22.67
6	18.15	28.64	22.7	16	18.11	28.62	22.43
7	18.10	28.67	23.32	17	18.09	28.61	23.1
8	18.03	28.62	22.88	18	18.04	28.64	22.74
9	18.01	28.65	22.52	19	18.10	28.61	22.73
10	18.09	28.67	22.3	20	18.08	28.66	22.81
				<b>Promedio</b>	<b>18.09</b>	<b>28.65</b>	<b>22.79</b>
				<b>DESVEST</b>	<b>0.04</b>	<b>0.03</b>	<b>0.31</b>



Tabla 28 Resultados de las prueba dureza de los bolos

Muestras	Dureza (kp)	Muestras	Dureza (kp)
1	33	6	34.5
2	≥35	7	34.5
3	≥35	8	33.7
4	32.4	9	31.4
5	≥35	10	≥35
		<b>Promedio</b>	<b>33.95</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>1.29</b>

Tabla 29 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos

Muestras	Desintegración (min)	Desintegración en búfer fosatos (min)	Muestras	Desintegración (min)	Desintegración en búfer fosatos (min)
1	43	29	4	46	31
2	48	29	5	45	32
3	45	30	6	46	31
			<b>Promedio</b>	<b>45.5</b>	<b>30.33</b>
			<b>DESVEST</b>	<b>1.64</b>	<b>1.21</b>

### iii. Resultados de la formulación 10

Tabla 30 Resultados de las prueba de ángulo de reposo

Muestras	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
1	3	5.2	49.09
2	2.8	5.2	47.12
3	2.8	5.2	47.12
<b>Promedio</b>	<b>2.87</b>	<b>5.2</b>	<b>47.79</b>
<b>DESVEST</b>	<b>1.13</b>		

Tabla 31 Resultados de las prueba de velocidad de flujo

Muestras	Cantidad de granulado (g)	Tiempo (s)	velocidad de flujo (g/s)
1	105.9	5	21.18
2	106.4	5	21.28
3	102.8	5	20.56
<b>Promedio</b>	<b>105.03</b>	<b>5</b>	<b>21.01</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.39</b>		



Tabla 32 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr

Muestras	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
1	30.4	61	52	0.50	0.58	14.75	1.17
2	30.6	60	52	0.51	0.59	13.33	1.15
3	30.2	60	51	0.50	0.59	15.00	1.18
<b>Promedio</b>	<b>30.4</b>	<b>60.33</b>	<b>51.67</b>	<b>0.50</b>	<b>0.59</b>	<b>14.36</b>	<b>1.17</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.20</b>	<b>0.58</b>	<b>0.58</b>	<b>0.01</b>	<b>0.004</b>	<b>0.90</b>	<b>0.01</b>

Tabla 33 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos

Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	17.95	28.65	22.06	11	18.00	28.61	22.57
2	18.02	28.64	21.98	12	17.94	28.68	22.57
3	18.06	28.67	22.38	13	17.99	28.67	22.24
4	17.94	28.67	22.33	14	18.09	28.64	22.24
5	17.96	28.67	22.09	15	17.96	28.64	22.25
6	18.02	28.69	22.5	16	17.98	28.65	22.32
7	17.93	28.67	22.2	17	18.01	28.64	22.45
8	17.98	28.66	22.3	18	17.98	28.68	22.47
9	17.99	28.65	22.63	19	17.91	28.65	22.38
10	17.98	28.66	22.5	20	17.99	28.65	22.39
				<b>Promedio</b>	<b>17.98</b>	<b>28.66</b>	<b>22.34</b>
				<b>DESVEST</b>	<b>0.04</b>	<b>0.02</b>	<b>0.18</b>

Tabla 34 Resultados de las prueba dureza de los bolos

Muestras	Dureza (kp)	Muestras	Dureza (kp)
1	31.9	6	28.5
2	≥35	7	33.8
3	33.2	8	28.5
4	31.6	9	≥35
5	34.2	10	34.6
		<b>Promedio</b>	<b>32.63</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>2.47</b>



Tabla 35 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos

Muestras	Desintegración en agua (min)	Desintegración en búfer fosfatos (min)	Muestras	Desintegración en agua (min)	Desintegración en búfer fosfatos (min)
1	54	30	4	46	31
2	54	31	5	54	31
3	57	30	6	53	32
			<b>Promedio</b>	<b>53</b>	<b>30.83</b>
			<b>DESVEST</b>	<b>3.69</b>	<b>0.75</b>

### B. Evaluación de las pruebas de control al granulado y a los bolos de diferentes lotes utilizando PVP K30

Tabla 36 Resultados de las prueba de ángulo de reposo. Lote A001

	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
	2.3	5.2	41.50
	2.5	5.2	43.88
	2.4	5.2	42.71
<b>Promedio</b>	<b>2.4</b>	<b>5.2</b>	<b>42.71</b>
<b>DESVEST</b>	<b>1.19</b>		

Tabla 37 Resultados de las prueba de velocidad de flujo. Lote A001

	Cantidad de granulado (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
	100.7	5	20.14
	101.3	5	20.26
	101	5	20.2
<b>Promedio</b>	<b>101</b>	<b>5</b>	<b>20.2</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.06</b>		

Tabla 38 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr. Lote A001

	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
	30.3	62	54	0.49	0.56	12.90	1.15
	30.4	62	54	0.49	0.56	12.90	1.15
	30.1	63	54	0.48	0.56	14.29	1.17
<b>Promedio</b>	<b>30.27</b>	<b>62.33</b>	<b>54.00</b>	<b>0.49</b>	<b>0.56</b>	<b>13.36</b>	<b>1.15</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.15</b>	<b>0.58</b>	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>	<b>0.003</b>	<b>0.80</b>	<b>0.01</b>



Tabla 39 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos. Lote A001

Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	17.9433	23.53	32.3	11	18.0128	23.55	32.05
2	18.015	23.5	32.04	12	18.0414	23.54	33.05
3	18.0073	23.57	31.79	13	17.9919	23.6	32.61
4	17.994	23.54	32.32	14	18.0239	23.57	32.54
5	17.9858	23.57	32.03	15	18.0985	23.54	32.13
6	17.9784	23.56	32.53	16	18.0073	23.54	32.2
7	18.0564	23.57	32.67	17	17.9901	23.53	31.97
8	18.0223	23.57	32.2	18	18.0604	23.5	32.26
9	17.9986	23.55	32.13	19	18.066	23.55	31.5
10	18.0395	23.51	32.44	20	18.0234	23.55	32.18
				<b>Promedio</b>	<b>18.02</b>	<b>23.55</b>	<b>32.25</b>
				<b>DESVEST</b>	<b>0.04</b>	<b>0.03</b>	<b>0.34</b>

Tabla 40 Resultados de las prueba dureza de los bolos. Lote A001

Muestras	Dureza (kp)	Muestras	Dureza (kp)
1	30.3	6	≥35
2	≥35	7	≥35
3	≥35	8	≥35
4	≥35	9	≥35
5	≥35	10	30.7
		<b>Promedio</b>	<b>34.1</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>1.90</b>

Tabla 41 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos. Lote A001

Muestras	Desintegración en agua (min)	Muestras	Desintegración en agua (min)
1	41	4	38
2	35	5	44
3	37	6	53
		<b>Promedio</b>	<b>41.33</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>6.53</b>



Tabla 42 Resultados de las prueba de ángulo de reposo. Lote A002

Muestras	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
1	2.3	5.2	41.50
2	2.3	5.2	41.50
3	2.4	5.2	42.71
<b>Promedio</b>	<b>2.33</b>	<b>5.2</b>	<b>41.91</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.70</b>		

Tabla 43 Resultados de las prueba de velocidad de flujo. Lote A002

Muestras	Cantidad de granulado (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	100.9	5	20.18
2	100.1	5	20.02
3	100.8	4	25.2
<b>Promedio</b>	<b>100.6</b>	<b>4.67</b>	<b>21.8</b>
<b>DESVEST</b>	<b>2.95</b>		

Tabla 44 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr. Lote A002

Muestras	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
1	30.2	56	50	0.54	0.60	10.71	1.12
2	30.5	57	50	0.54	0.61	12.28	1.14
3	30.4	58	50	0.52	0.61	13.79	1.16
<b>Promedio</b>	<b>30.37</b>	<b>57.00</b>	<b>50.00</b>	<b>0.53</b>	<b>0.61</b>	<b>12.26</b>	<b>1.14</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.15</b>	<b>1.00</b>	<b>0.00</b>	<b>0.01</b>	<b>0.003</b>	<b>1.54</b>	<b>0.02</b>



Tabla 45 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos. Lote A002

Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	17.9677	23.56	31.11	11	17.9924	23.54	31.32
2	18.0761	23.52	31.34	12	17.9173	23.57	31.29
3	18.0106	23.55	31.04	13	17.9141	23.56	31.61
4	18.0793	23.56	31.15	14	17.8846	23.53	31.62
5	18.0298	23.56	31	15	18.0591	23.52	31.61
6	17.9991	23.52	31.47	16	18.2122	23.53	31.33
7	17.9731	23.56	31.13	17	18.0357	23.53	31.17
8	18.0525	23.53	31.13	18	18.1386	23.53	31.56
9	18.0073	23.56	31.49	19	17.9015	23.53	31.46
10	18.1304	23.53	31.12	20	18.1066	23.54	31.37
				<b>Promedio</b>	<b>18.02</b>	<b>23.54</b>	<b>31.32</b>
				<b>DESVEST</b>	<b>0.09</b>	<b>0.02</b>	<b>0.20</b>

Tabla 46 Resultados de las prueba dureza de los bolos. Lote A002

Muestras	Dureza (kp)	Muestras	Dureza (kp)
1	≥35	6	34.8
2	34.4	7	34.8
3	≥35	8	33.7
4	34.4	9	33.4
5	31.5	10	33.8
		<b>Promedio</b>	<b>34.08</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>1.07</b>

Tabla 47 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos. Lote A002

Muestras	Desintegración en agua (min)	Muestras	Desintegración en agua (min)
1	42	4	41
2	42	5	42
3	38	6	47
		<b>Promedio</b>	<b>42</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>2.90</b>



Tabla 48 Resultados de las prueba de ángulo de reposo. Lote A003

Muestras	Altura (cm)	Diámetro (cm)	Ángulo de reposo (°)
1	2.4	5.2	42.71
2	2.1	5.2	38.93
3	2.3	5.2	41.50
<b>Promedio</b>	<b>2.27</b>	<b>5.20</b>	<b>41.08</b>
<b>DESVEST</b>	<b>1.93</b>		

Tabla 49 Resultados de las prueba de velocidad de flujo. Lote A003

Muestras	Cantidad de granulado (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	100.6	4	25.15
2	100.5	5	20.1
3	100.7	4	25.175
<b>Promedio</b>	<b>100.6</b>	<b>4.33</b>	<b>23.48</b>
<b>DESVEST</b>	<b>2.92</b>		

Tabla 50 Resultados de las pruebas de densidad aparente y compactada e índice de Hausner y Carr. Lote A003

Muestras	Peso (g)	V inicial (mL)	V final (mL)	Densidad		Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
				Aparente	Compactada		
1	30.1	60	51	0.50	0.59	15.00	1.18
2	30.4	62	52	0.49	0.58	16.13	1.19
3	30.3	61	51	0.50	0.59	16.39	1.20
<b>Promedio</b>	<b>30.27</b>	<b>61.00</b>	<b>51.33</b>	<b>0.50</b>	<b>0.59</b>	<b>15.84</b>	<b>1.19</b>
<b>DESVEST</b>	<b>0.15</b>	<b>1.00</b>	<b>0.58</b>	<b>0.01</b>	<b>0.005</b>	<b>0.74</b>	<b>0.01</b>



Tabla 51 Resultados de las pruebas de dimensiones de los bolos. Lote A003

Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Muestras	Peso (g)	Diámetro (mm)	Altura (mm)
1	18.0828	23.56	31.69	11	18.1303	23.53	31.71
2	18.1257	23.57	32.39	12	18.0063	23.58	31.72
3	17.9717	23.6	32.23	13	18.0857	23.57	32.01
4	18.018	23.55	32.14	14	18.1575	23.53	31.71
5	18.1325	23.56	32.29	15	18.0957	23.57	31.59
6	18.1271	23.57	31.81	16	18.189	23.56	31.83
7	18.137	23.57	32.06	17	18.1158	23.59	31.65
8	18.039	23.55	32.06	18	18.1877	23.59	31.92
9	18.1548	23.54	31.97	19	18.036	23.56	32.25
10	18.0582	23.54	31.4	20	18.1486	23.56	31.75
				<b>Promedio</b>	<b>18.10</b>	<b>23.56</b>	<b>31.91</b>
				<b>DESVEST</b>	<b>0.06</b>	<b>0.02</b>	<b>0.27</b>

Tabla 52 Resultados de las prueba dureza de los bolos. Lote A003

Muestras	Dureza (kp)	Muestras	Dureza (kp)
1	28.1	6	25.5
2	23.9	7	26.5
3	27.5	8	29
4	26.3	9	27.5
5	27.7	10	28.1
		<b>Promedio</b>	<b>27.01</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>1.49</b>

Tabla 53 Resultados de las prueba de desintegración de los bolos. Lote A003

Muestras	Desintegración en agua (min)	Muestras	Desintegración en agua (min)
1	42	4	43
2	41	5	42
3	41	6	45
		<b>Promedio</b>	<b>42.33</b>
		<b>DESVEST</b>	<b>1.51</b>



### C. Gráficas de control de las dimensiones del bolo, utilizando PVP K30

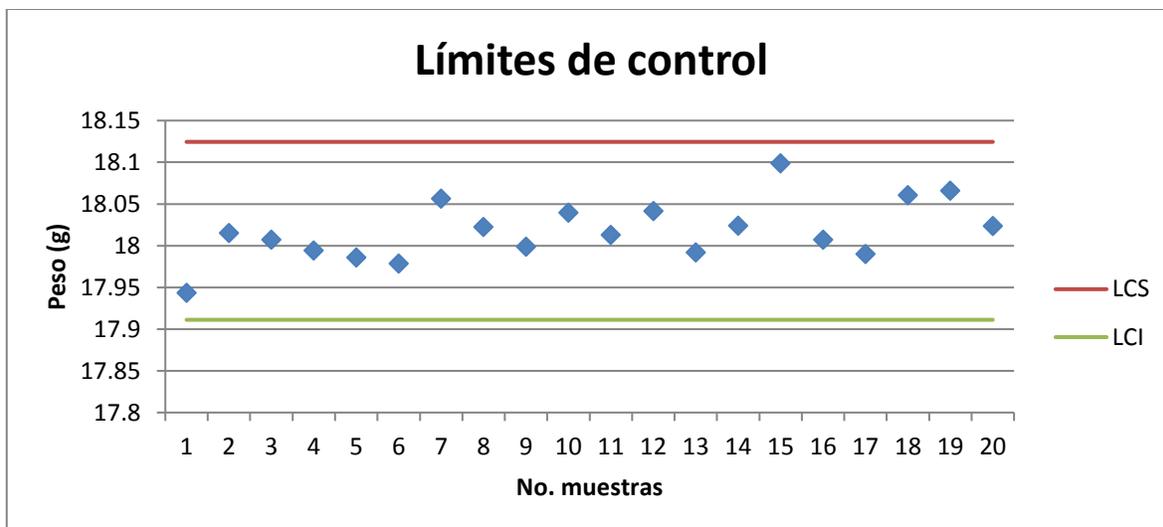


Figura 59 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando  $\pm 3S$

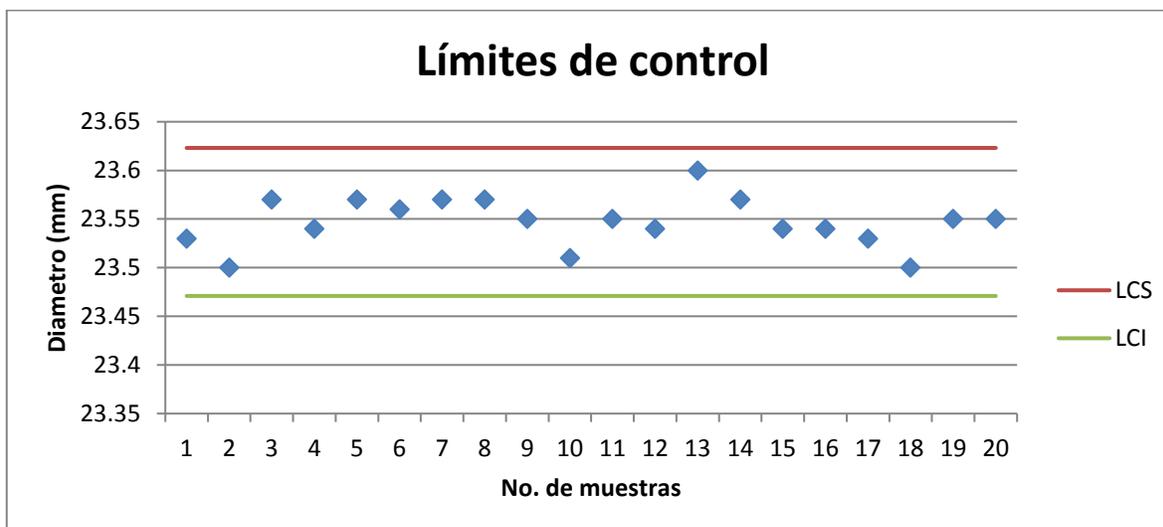


Figura 60 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando  $\pm 3S$

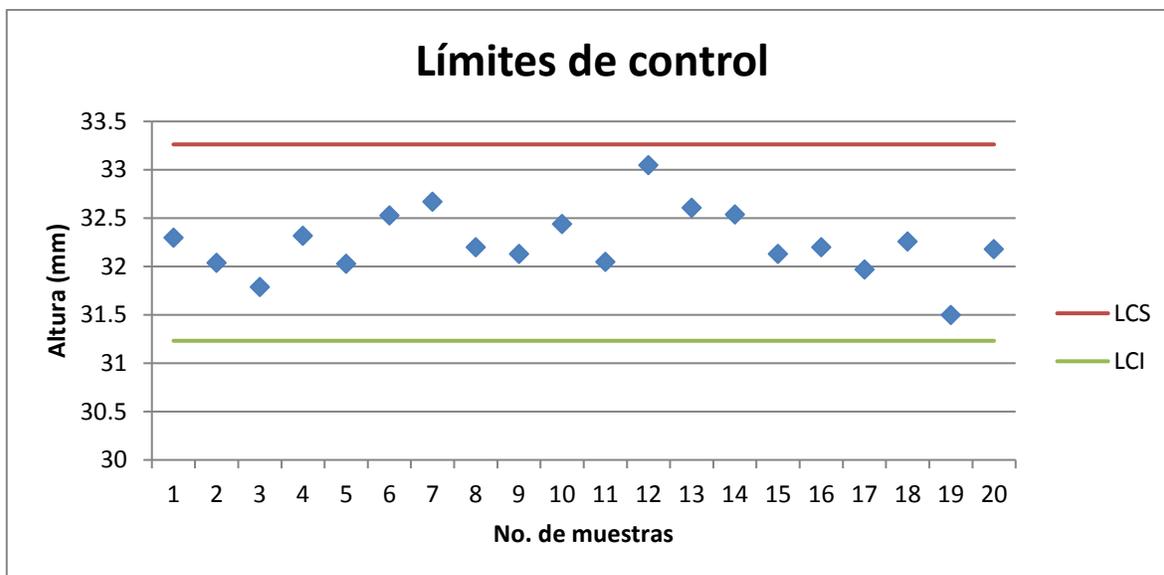


Figura 61 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A001. Aplicando  $\pm 3S$

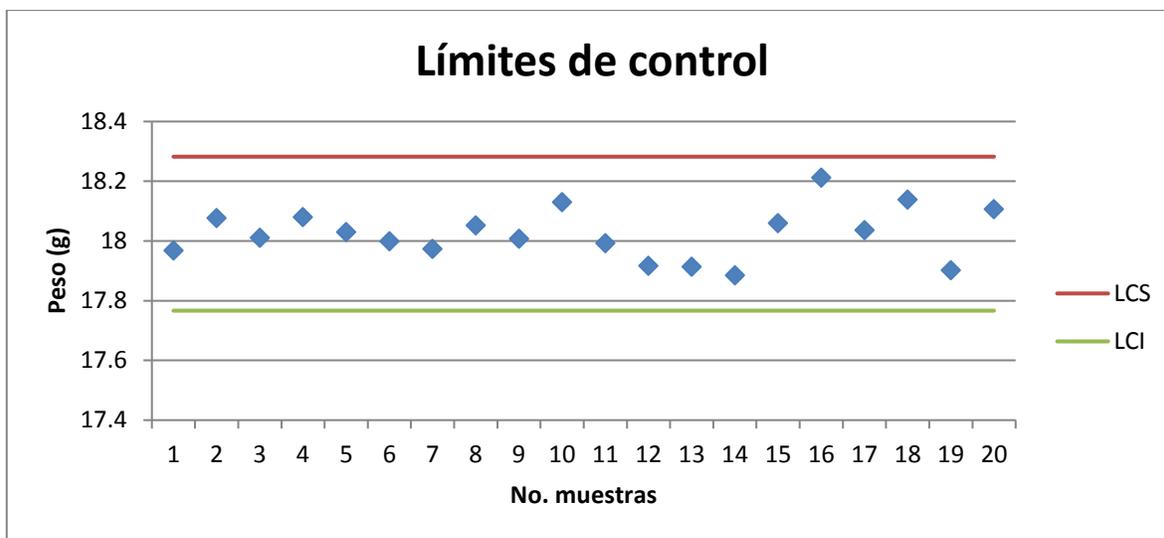


Figura 62 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A002. Aplicando  $\pm 3S$

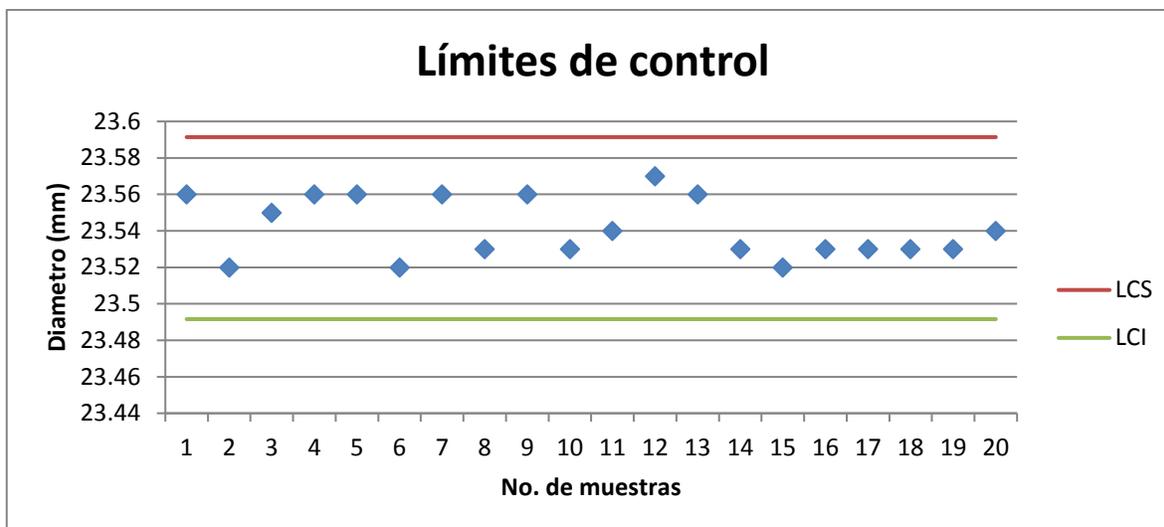


Figura 63 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A002. Aplicando  $\pm 3S$

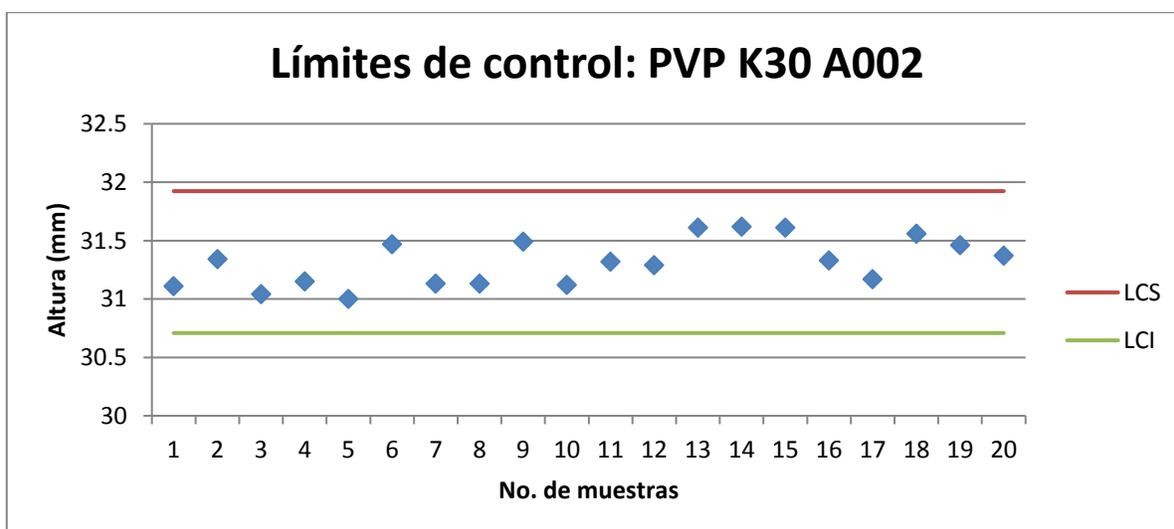


Figura 64 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A002. Aplicando  $\pm 3S$

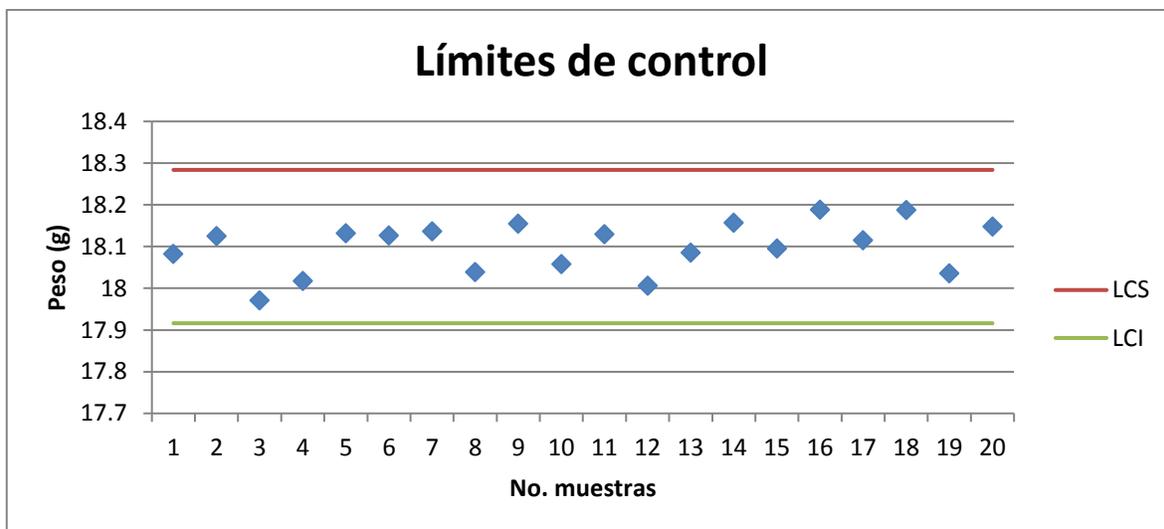


Figura 65 Gráfica de control del peso de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A003. Aplicando  $\pm 3S$

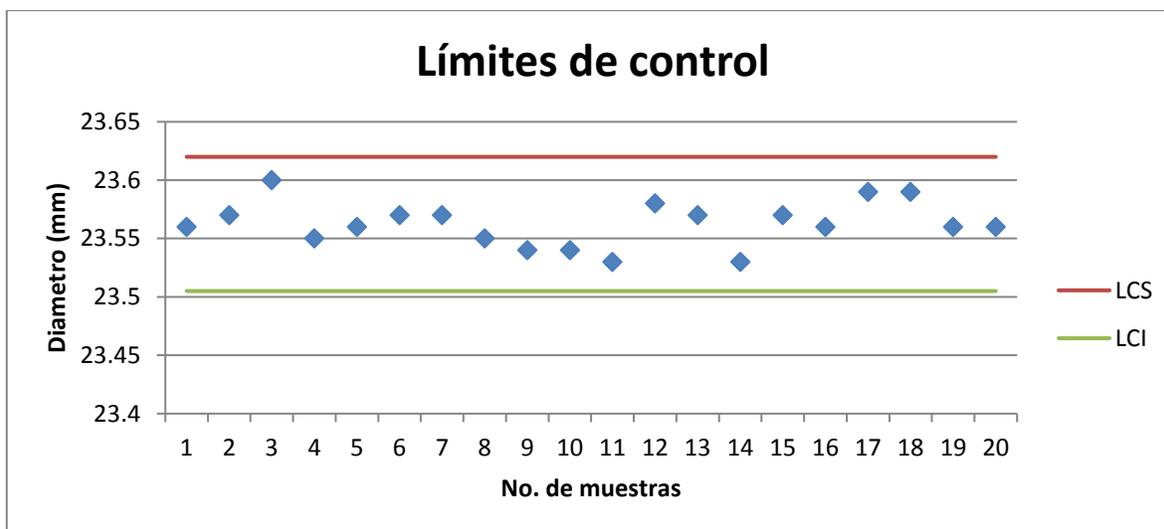


Figura 66 Gráfica de control del diámetro de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A003. Aplicando  $\pm 3S$

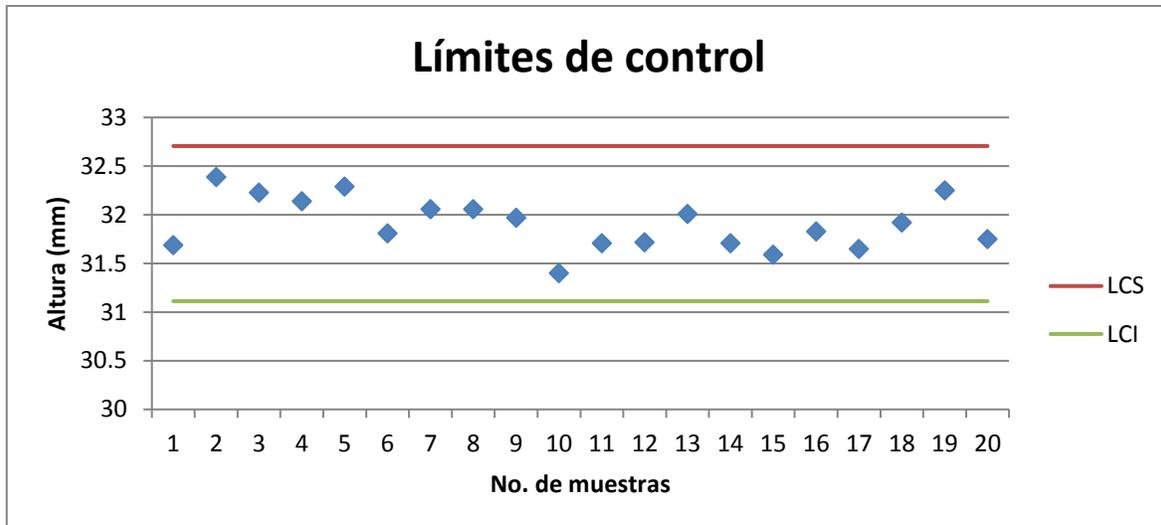


Figura 67 Gráfica de control de la altura de la fabricación de los bolos de propionato de sodio, lote A003. Aplicando  $\pm 3S$

#### D. Procedimientos de las pruebas realizadas al granulado

##### i. Determinación del ángulo de reposo estático

1. Medir el diámetro de la base con una regla
2. Llenar el cilindro de acero con el granulado
3. Elevar el cilindro
4. Medir la altura del montículo con una regla
5. Determinar el ángulo de reposo, por la fórmula :

$$AR = \tan^{-1} \frac{2h}{D}$$

6. Efectuar la prueba por triplicado

##### ii. Velocidad de flujo estático

1. Pesar un vaso de precipitados
2. Colocar el granulado en un embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado
3. Destapar la parte inferior del embudo para permitir que fluya toda la muestra
4. Medir el tiempo de flujo con un cronómetro, desde que se destapa el embudo hasta que salen las últimas partículas de polvo
5. Pesar el vaso de precipitados y obtener la diferencia de pesos
6. Determinar la velocidad de flujo, por la fórmula :



$$Vel. flujo = \frac{peso}{tiempo} = \frac{g}{s}$$

7. Efectuar la prueba por triplicado

**iii. Determinación de la densidad aparente y asentada**

1. Pesar 30 g de granulado en un vaso de precipitados, empleando una balanza, registrar el peso (M).
2. Colocar el granulado en la probeta de 100 mL
3. Nivelar cuidadosamente y sin compactar.
4. Tomar la lectura del volumen aparente sin asentar ( $V_o$ ) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala.
5. Calcular la densidad aparente, en g por mL, por la fórmula:

$$\frac{(M)}{(V_o)}$$

6. Golpear 250 la probeta en el equipo tap density
7. Tomar la lectura del volumen asentado ( $V_f$ ) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala.
8. Calcular la densidad por asentamiento, expresada en g por mL, por la fórmula:

$$\frac{(M)}{(V_f)}$$

9. Calcular el índice de compresibilidad por la fórmula:

$$\frac{100(V_o - V_f)}{V_o}$$

10. Calcular el índice de Hausner por la fórmula:

$$\frac{(V_o)}{(V_f)}$$

11. Efectuar la prueba por triplicado



## **E. Procedimientos de las pruebas realizadas al granulado**

### **i. Determinación de la altura y diámetro**

1. Evaluar a 20 bolos, utilizando un vernier

### **ii. Determinación de la variación de peso (masa del bolo)**

1. Pesar individualmente 20 bolos

### **iii. Determinación de la resistencia a la ruptura (dureza)**

1. Determinar a 10 bolos usando el durómetro

### **iv. Determinación del tiempo de desintegración en agua**

1. Calentar 900 mL de agua a  $40 \pm 2$  °C
2. Colocar en la canastilla 1 bolo en el desintegrador
3. Medir el tiempo en que se desintegra el bolo
4. Efectuar la prueba por sextuplicado

### **v. Determinación del tiempo de desintegración en búfer**

1. Preparar el búfer de fosfatos a pH 6.6
2. Colocar 900 mL del búfer en un frasco de plástico
3. Colocar el frasco en el mezclador Vari-Mix a una velocidad de 25
4. Colocar el bolo y medir el tiempo en que se desintegra el bolo
5. Efectuar la prueba por sextuplicado

### **vi. Determinación de tiempo de desintegración *in vivo***

1. Inmovilizar las vacas canuladas a utilizar
2. Colocar un bolo en un cuadrado de malla, amarrar con un hilo para formar una bolsita
3. Colocarse guantes, quitar el tapón y colocar el bolo dentro del rumen
4. Medir el tiempo en que se desintegra el bolo
5. Efectuar la prueba por sextuplicado

## **F. Procedimiento para la identificación de propionato de sodio y excipientes**

1. Encender el NIR con dos horas de anticipación para que la lámpara se estabilice
2. Iniciar el software VISION, realizar el ajuste de blanco



3. Colocar cada muestra en los viales, compactar la muestra
4. Abrir la puerta de la cámara de muestras del NIR
5. Utilizar el iris para centrar las muestras en el área de la ventana
6. Cerrar la puerta de la cámara de muestras para excluir la luz del ambiente
7. Leer (icono de vial verde) en el infrarrojo cercano
8. Apagar el infrarrojo cercano
9. Comparar el espectro obtenido con el de referencia

#### **G. Procedimiento para determinar incompatibilidad de propionato de sodio y excipientes**

1. Encender el NIR con dos horas de anticipación para que la lámpara se estabilice
2. Pesar aproximadamente 0.25 g de propionato de sodio y excipientes en una balanza analítica
3. Mezclar el propionato de sodio con cada uno de los excipientes (mezcla 1:1)
4. Iniciar el software VISION, realizar el ajuste de blanco como lo pide el programa
5. Colocar cada muestra en los viales, compactar la muestra
6. Abrir la puerta de la cámara de muestras del NIR
7. Utilizar el iris para centrar las muestras en el área de la ventana
8. Cerrar la puerta de la cámara de muestras para excluir la luz del ambiente
9. Leer (icono de vial verde) en el infrarrojo cercano (Respuesta inicial)
10. Apagar el infrarrojo cercano
11. Dejar un mes cada mezcla en condiciones ambientales de temperatura (60°C), luz UV y humedad
12. Después de haber transcurrido el mes, colocar cada mezcla en los viales compactando la muestra
13. Comparar la respuesta inicial y final para determinar las posibles interacciones

#### **H. Procedimiento para determinar estabilidad en las formulaciones**

1. Encender el NIR con dos horas de anticipación para que la lámpara se estabilice
2. Colocar en cada vial el granulado de cada formulación, compactar la muestra
3. Abrir la puerta de la cámara de muestras del NIR
4. Utilizar el iris para centrar las muestras en el área de la ventana



5. Cerrar la puerta de la cámara de muestras para excluir la luz del ambiente
6. Leer (icono de vial verde) en el infrarrojo cercano (Respuesta inicial)
7. Apagar el infrarrojo cercano
8. Dejar un mes cada mezcla en condiciones ambientales de temperatura (60°C), luz UV y humedad
9. Después de haber transcurrido el mes, colocar cada mezcla en los viales compactando la muestra
10. Comparar la respuesta inicial y final para determinar las posibles interacciones