



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**

**“DESARROLLO DE BOLOS INTRARUMINALES POR EL MÉTODO DE  
EXTRUSIÓN EN CALIENTE”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

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

**RUIZ MOLINA DANIEL**

ASESORES: Dr. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
M. en C. MARÍA DE LA LUZ ZAMBRANO ZARAGOZA  
M.V.Z. CARLOS JAVIER GONZÁLEZ LÓPEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## Agradecimientos

Quiero agradecer a mis padres, ya que sin su apoyo no hubiera logrado nada.

**Chock:** gracias por estar ahí en las buenas y en las malas, se que siempre puedo contar contigo y sabes algo, ¡Lo logramos porque esto es tan tuyo, como mío! ahora solo falta esperar un nuevo proyecto y enfrentarlo con el mismo entusiasmo de siempre, como tu lo haces. **Papá:** gracias por formar parte de esta nueva experiencia, y también por darnos la oportunidad de conocernos más. **Rafa** gracias porque durante mucho tiempo fuiste y serás un pilar muy importante en mi educación, sin toda tu ayuda todo esto me hubiera sido el triple de difícil, en realidad muchas gracias! **Claudia** gracias por estar ahí en los momentos más críticos y ser alguien que me escuchaba y apoyaba. **Chino,** espero que cuando crezcas y puedas leer esto, te des cuenta de lo importante que eres para mi y lo mucho que te quiero, gracias por demostrarme que para un niño no hay imposibles, y que uno puede ser feliz sin necesidad de tener grandes cosas, que la riqueza no radica en las cosas que uno posea, sino en las que no necesita. En verdad gracias, espero que en un futuro tengas la confianza de acercarte a mí, para lo que se te ofrezca, que yo te ayude con gusto. **Burbuja** gracias por brindarme en todo momento una sonrisa, de antemano tu también puedes contar conmigo, ojala y muy pronto comiences a hablar. **Familia Rodríguez Campos,** por abrirme las puertas de su casa y amistad, gracias por el apoyo que me han brindado en todo momento, así como también gracias por hacerme sentir de su familia, (aunque no quieran). Saben que pueden contar conmigo, ya se lo ganaron después de soportarme de manera permanente. **Renata** gracias por ser esa persona a la cual podía recurrir siempre que me tropezaba y necesitaba desahogarme con alguien discúlpame porque algunas veces te dejaba sin palabras para brindarme, solo espera que la suerte recompense todo, cuando mi vida laboral comience a despegar, porque ya son más de 10 años, ¿verdad? **Dr. David Quintanar Guerrero,** gracias por brindarme todo el apoyo durante mi experimentación sin poner ninguna restricción, por darme la libertad de decidir lo más conveniente para el proyecto, siempre con su ayuda. Gracias por

compartir conmigo este proyecto tan prometedor. De igual forma quiero agradecer a **María de la Luz Zambrano**, por escucharme y ayudarme en este proyecto, tan bonito como dices tú, pero lo feo es la limpieza del equipo verdad?. Gracias por todos tus sabios consejos, así como también tu confianza brindada cuando más lo necesitaba. ¡Arriba el norte!. **M.V.Z Carlos J. González**, gracias por ayudarme en todo lo relacionado al manejo de Goods y ser paciente a que otra persona ajena a tu ámbito profesional estuviera trabajando en algo que tu de sobra sabes, en verdad muchas gracias, **Dra. Adriana Ganem** gracias por demostrarme que esta investigación fue buena, además por brindarme las facilidades de poder trabajar en cualquier momento así como proporcionarme el acceso al LEM. **Ing. Armando Gutiérrez H.** gracias por brindarme toda la asesoría técnica con respecto a la extrusora y todo lo que se relaciona al proceso y disculpa todas las molestias ocasionadas. Quiero agradecer a **Elizabeth P.** porque a parte de haber sido mi maestra, también como ser humano me ayudaste en lo que necesite, gracias, **Guadalupe N.** porque todos necesitamos de vez en cuando mano dura para afrontar las situaciones, me hubiera gustado ser tu alumno!, **Luís M.** porque es admirable tu paciencia, hasta en los momentos mas críticos había un chiste que aliviaba la pesadez, **Marlene** porque tu personalidad y serenidad son contagiosas, **Néstor** ¿que le puedo decir maestro?, simplemente muchas gracias por brindarme un poco de su conocimiento, **Edy** ¡Doctor! gracias por demostrarme que todavía se puede confiar en algunas personas, **Geras** gracias por demostrarme que la paciencia y serenidad son dos cosas que se llevan muy bien con la ciencia, **José Juan** gracias porque aparte de haber sido mi maestro, ahora como compañero, me reafirmas tu gran nobleza. **Paty Jiménez** gracias por brindarme tu valiosa amistad, **Rachel** gracias por enseñarme que la grandeza del ser esta en compartir sin recibir nada a cambio, **Pamela y Miguel** gracias por brindarme su amistad y por haberse involucrado más de lo que yo me esperaba con este proyecto, lamento todos los contratiempos que esto trajo consigo y espero que nos sigamos frecuentando, **Elida** señorita gracias por demostrarme que aunque la orientación es diferente cuando las cosas se quieren hacer no importa el tiempo que se le invierta, **Citlalli** gracias por demostrarme que el

lado real de la vida puede llegar a ser muy agradable, el chiste es irlo buscando ipeligro y sí! ¿Te acuerdas Ken Lee?, **Marisol** gracias por enseñarme que en una semana pueden pasar muchas cosas, como por ejemplo ititularse!, **Erika** gracias por experimentar conmigo, **Zaida**, por convivir conmigo y demostrarme que eres una gran persona.

**Goods Goods** gracias. Porque sin saberlo siempre fue una pieza muy importante de esta investigación. Con tu vida proporcionaras en un futuro la seguridad y comodidad de otros animales así como también la sensibilización en la administración de formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Espero que tu trato y estancia en esta travesía haya sido lo más dignos posible. Gracias a ti conocí a grandes personas que enriquecieron este proyecto para lograr algo de lo que me siento muy orgulloso y que no me arrepiento de haber hecho, aunque a veces me sentía más ingeniero o veterinario que farmacéutico. Fuiste una mascota nada convencional, cualquiera en mi lugar desearía haberte tratado tanto como yo. Muchísimas gracias por todo

Quiero hacer un agradecimiento muy especial a todos los maestros que a lo largo de mi vida estudiantil han participado transmitiéndome sus innumerables conocimientos, muchos de ustedes han representado una gran influencia en mí.

Quiero agradecer a mis amigos, nombrados a continuación, en orden alfabético. Ellos son: **Agustín** por abrirnos las puertas de un destino llamado paraíso del descanso, **Aída**, **Aline** (pancha), **Alinne Santander** por ayudarme académicamente y brindarme tu amistad, **Alma Nely** por demostrarme que las posadas pueden llegar a ser muy divertidas gracias por tu amistad, **Alma** (Willy), **Anabel** por ser una de las primeras personas en hablarme al inicio de la carrera, **Annia**, **Araceli Bolaños** por contemplarme para cada proyecto nuevo (o sea fiestas!), **Ariana Lezama** por brindarme tu enorme amistad, **Arianna Romero** por aumentar mi autoestima con respecto a mi condición de zurdo y ¿tu ya te aceptas?, **Betel** por ser my chemical sister, **Cecilia** china gracias por sacarme a pasear, **Chayo** por tu gran amistad, **Claudia Mariano** por demostrarme que los maestros también tienen un lado amable, **Christian J. O.** porque de forma cruda, me ayudabas a ver la realidad, **Cynthia** por demostrarme que la perseverancia siempre es premiada, **Danae** por tu gran amistad,

**Dante, Dario** por ser my chemical brother, **Dario Villa** (†), **Diana Arredondo, Dulce, Edgar** porque me enseñaste que la bondad de las personas no tiene límites, **Enrique Ramos** por mostrarme el lado humano de un maestro, **Esther** porque el piloncillo llegó para quedarse, solo hay que racionarlo y a vivir la vida loca!, **Eyerahi** porque tu eres ejemplo de perseverancia y disciplina, **Faby y Carlos**, porque me facilitaron un paso de mi tesis, que pudo resultar traumático, aun así trabajarlo lo fue, muchas gracias, **Francisco Freyre, Gabys** gracias por brindarme algunos parámetros de referencia, bastante feitos, pero aun así, muchas pero muchas gracias, te jugaste el pellejo, **Hugo Vázquez** por mostrarme la nobleza del ser, **Isela** por demostrarme que nada es imposible y que si se quiere, se puede, **Israel** por ser my chemical brother, **Iván** por ser mi partner, brother, family, sangre...., **Jackie** gracias por demostrarme que la vida nos premia, solo tenemos que esperar el tiempo indicado, **Jazmín Hernández** por brindarme tu valiosa amistad, eres un ser lleno de luz, **Jazmín Raymundo** gracias por brindarme tu amistad, y adelante, **Jaimie "kimi"** por demostrarme que la mala suerte no existe, solo hay malos días, **Jess** gracias por soportar que te dijera Yesenia Pérez, **Joel** por demostrarme que cuando me lo propongo puedo llegar a hacer cosas inesperadas gracias "carnalito espurio", **Jonathan Mercadillo** gracias "cocho" por brindarme tu amistad, **Jonathan González** (Santa) porque me demuestras que te renuevas con cada temporada del año gracias por brindarme soporte técnico así como asesorías en cualquier instante aunque no lo creas "eres grande", **Jordán** por ayudarme a establecer las condiciones apropiadas en la experimentación, **Jorge Alarcón** por enseñarme que es muy importante la autoestima, pero bájale dos rayitas, no?, **Laurita** por demostrarme que la paciencia es la madre de la ciencia, **Lizbeth Sánchez** por procurarme durante todos estos años, **Lucy** por cantarme: *cuanto te quiero, cuanto te adoro.....*, **Luís** (chori) porque eres un buen compañero....., **Lupita china** por ayudarme a abrir los ojos, **Lupita y Gaby Olguín Carro** porque fueron, son y serán mis Duvalines, **Marcela** por hacerme más ligeras las clases con tu buen humor, **Marck Espinoza** que te puedo decir, gracias por brindarme tu gran amistad y por demostrarme que tu buena suerte no existe, todo lo que tienes es gracias a tu esfuerzo, **Marcos** por prestarme tu compu haciendo excepciones con el reglamento nunca lo voy a olvidar, **María, Mariana** por demostrarme que *existe un mundo muy complejo, que solo existe en mi imaginación.....* bueno ciao chiquilla pórtese bien!!, **Mauricio** por enseñarme que la vida es para disfrutarse, **Mónica** gracias por ser el primer ente al que le hablara aquí en la FESC, **Noemí Tlapalamatl** (papa) gracias por brindarme tu enorme

amistad, **Oly** por demostrarme que todo se puede y que nunca es suficiente ni tarde, **Omar** por enseñarme que el esfuerzo es lo único que importa para sobre salir, **Oscar** por enseñarme el significado de la palabra amistad, **Pablo** por enseñarme a ser paciente en todas las cuestiones de la vida, **Paty Resendiz** por conocernos mas allá de nuestros problemas, **Paty Joseph** por enseñarme que la amistad existe y va mas allá de lo que se puede ver, **Pilar** *que pato amiga!*. Gracias por ser my chemical sister y conocernos mas allá de lo que son las diferencias de carrera, *tos que?*, **Quetza** por enseñarme cultura general algún día quisiera ser como tu, **Roberto** por ser my chemical brother, **Rocío** por brindarme una mano cuando la necesite, gracias, **Roy** por soportar mi humor acido, arriba Guatemala!!!, **Tonatiuh y Jackie** porque juntos pasamos grandes momentos en análisis 3, lo recuerdan?, **Vania** por demostrarme que la amistad es muy fuerte, **Verito** por ser una biblioteca andante, gracias por facilitarnos las cosas, fue un gusto haber trabajado contigo.

Por ultimo, pero siempre al principio y toda mi vida, quiero agradecer a la máxima casa de estudios de ibero América, a la **Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan Campo 1**, porque fui uno de los privilegiados en formar parte de esta institución. Gracias por darme las armas necesarias para enfrentarme a un mundo cada vez más competitivo, así como también hacer que mi nombre creciera. Ahora solo me queda a mí poner más en alto en nombre de esta distinguida institución

Q. F. B. Daniel Ruiz Molina

## Índice General

i	Lista de abreviaturas	I
i.i	Índice de figuras	II
i.i.i	Índice de tablas	IV
i.i.i.i	Resumen	VI
1	Introducción	1
1.1	Marco teórico	1
1.2	Definición de bolo intraruminal	4
1.2.1	Sistemas erosionables	7
1.2.2	Sistema reservorio	9
1.2.3	Sistemas matriciales	9
1.2.4	Sistemas osmóticos	10
1.2.5	Sistemas pulsátiles	12
1.3	Liberación modificada	12
1.3.1	Ventajas y desventajas de los sistemas orales de liberación modificada de fármacos	13
1.3.2	Aspectos económicos y regulatorios de los medicamentos de liberación modificada	14
1.3.3	Fabricación de dispositivos de liberación modificada	15
1.3.4	Medicamentos veterinarios	16
1.3.5	Tipos de productos de liberación modificada	17
1.3.6	Aplicaciones veterinarias	17
1.3.7	Factores que influyen el desarrollo de sistemas de liberación modificada en animales	18
1.3.8	Comparación de productos de liberación modificada para humanos y animales	19



1.4 Extrusión	21
1.4.1 Antecedentes	21
1.4.2 Componentes de una máquina de extrusión	23
1.4.3 Equipo extrusor de un tornillo	27
1.4.4 Alimentación de sólidos	29
1.4.5 Sección de alimentación por gravedad	31
1.4.6 Presión inducida en el transporte de sólidos	32
1.5 Polímeros	33
1.5.1 Definición	33
1.5.2 Polímeros empleados en formas farmacéuticas	33
1.6 Plastificante	35
1.6.1 Definición	35
1.6.2 Tipos de plastificantes	38
1.6.3 Seguridad de los plastificantes	40
1.7 Densificador, definición y función	40
1.8 Anatomía del tracto gástrico de rumiantes	41
1.8.1 Importancia de los rumiantes y su clasificación sistemática	41
1.8.2 Anatomía del estómago de los rumiantes	41
1.8.3 Anatomía del estómago	42
1.8.3.1 Exterior del estómago	43
1.8.3.2 Interior del estómago	44
1.8.4 Función de la saliva	47
1.8.4.1 Propiedades químicas de la saliva	48
1.9 Movilidad del estómago	48
1.9.1 Movimientos del retículo-rumen	49

1.9.1.1	Contracciones primarias	49
1.9.1.2	Contracciones secundarias	50
1.10	Rumia	50
1.10.1	Los mecanismos de la rumia	50
1.10.2	Tiempo empleado en la rumia	51
1.10.3	Estímulo de la rumia	51
1.11	Eructos	52
1.12	Movilidad del omaso	52
1.13	Movilidad del abomaso	52
1.14	Naturaleza del contenido del rumen	52
1.14.1	Densidad del contenido ruminal	52
1.14.2	Temperatura del rumen	53
1.14.3	pH del rumen	53
1.15	Microbiología del rumen	54
1.15.1	Bacterias del rumen	55
1.15.1.1	Clasificación de bacterias en el rumen	55
1.15.1.2	Productos de fermentación	57
1.15.2	Protozoarios del rumen	58
1.15.3	Fungi	60
1.15.4	Crecimiento y flujo microbiano	60
1.16	Evolución de las formas farmacéuticas de uso veterinario	60
2	Hipótesis	63
3	Objetivos	64
4	Materiales y equipo	65
5	Desarrollo experimental	67

6 Resultados y análisis de resultados	76
7 Conclusiones	98
8 Perspectivas	99
9 Bibliografía	100
Anexo A. Monografías de las materias primas empleadas durante la experimentación	105
Anexo B. Ecuación de Higuchi	116

## RESUMEN

El propósito de esta investigación fue desarrollar una formulación farmacéutica placebo de uso veterinario con dimensiones menores a las de formas farmacéuticas intraruminales convencionales. Los bolos intraruminales fueron obtenidos por el proceso de extrusión en caliente, evaluando los efectos de las variables del proceso sobre las propiedades de los mismos.

La obtención de estos minibolos ofrece una alternativa en la elaboración continua de formas farmacéuticas sólidas de uso veterinario. Lo anterior traerá consigo un ahorro económico a los productores de ganado, así como una disminución en la frecuencia de administraciones a los animales de producción lo que provocará una disminución en el estrés provocado por readministración.

Cabe señalar que ortográficamente la palabra "intraruminal", debe de escribirse "intrarruminal", sin embargo, debido a que países con gran desarrollo en este tipo de formas farmacéuticas (como España ó Argentina) emplean la palabra "intraruminal" como correcta se decidió emplearla de igual forma ya que en México no existe referencias al respecto, salvo la NOM-06-ZOO-1993 que hace mención de estos dispositivos para su evaluación en la Campaña Nacional contra la garrapata *Boophilus spp.*

# **1 Introducción**

## **1.1 Marco teórico**

La administración oral es la vía más cómoda, de fácil acceso y menos traumática para la administración de un fármaco, es por ello que las formas farmacéuticas de administración oral son las más empleadas en el mundo.

Un comprimido es una forma farmacéutica sólida, que puede o no contener principio activo; así como excipientes. Existen de varias formas, dependiendo del paciente al que van dirigidos, existiendo en el mercado comprimidos masticables, sublinguales, grageas, efervescentes, de rápida liberación, así como también de liberación modificada. Mediante la incorporación de algunos excipientes se puede favorecer la liberación del fármaco en diversos sitios anatómicos del paciente, como lo es en el estómago, boca, intestino, o externos al mismo, como en un vaso que contenga agua, lo que favorece la protección del fármaco a los diferentes medios del cuerpo como lo son el pH ácido, básico o la presencia de enzimas detoxificadoras presentes en el hígado (Lieberman 1982).

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, se obtienen por medio de compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o más principios activos con adición de excipientes (Vila 2001).

En la tabla 1 se muestra una cronología de los eventos más importantes de la historia de las formas farmacéuticas sólidas.

Tabla 1. Historia evolutiva de los comprimidos de uso humano.

<b>Año</b>	<b>Evento</b>
1843	William Brockdon elabora los primeros comprimidos de Bicarbonato de potasio.
1874 a 1876	Mc. Ferran, Remington y Duran, técnicos norteamericanos, realizan las primeras patentes para máquinas de compresión.
1877	Los hermanos Wyeth registraron el término comprimido (compressed tablet).
1916	Las farmacopeas incluyen esta forma farmacéutica dentro de sus compendios. La USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido.
1930	La Farmacopea Española incluye por primera vez un capítulo monográfico sobre comprimidos
1932	La Farmacopea Británica incluye única monografía de comprimidos.
1988	En la Farmacopea Británica se incluyeron 276 monografías de comprimidos.

Ventajas que presentan los comprimidos (Kottke 2002 y Vila 2001):

1. Elevada precisión en la dosificación.
2. Se puede enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables.
3. Fácil administración.
4. Mejores propiedades de estabilidad.
5. Es posible regular la velocidad y el lugar de liberación del fármaco.

6. Bajo costo de fabricación.

Pero así como los comprimidos presentan ventajas, también poseen desventajas:

1. Pacientes lactantes, ancianos así como inconscientes, no pueden ingerirlos.
2. Algunos comprimidos requieren de un gran número de operaciones unitarias para su realización.
3. Posible irritación de la mucosa gastrointestinal.
4. Problemas de biodisponibilidad o desintegración.
5. Mala absorción por parte del paciente.

Las formas farmacéuticas de uso veterinario han ido evolucionando a la par de las necesidades terapéuticas en los animales de producción o de compañía.

En un principio la mayoría de los medicamentos veterinarios eran simples o más bien básicos; lo novedoso eran las suspensiones, formas farmacéuticas sólidas, algunas formas para administración rectal, algunas otras oleosas de aplicación cutánea, otras en pasta para aplicación oral y de lo último y más novedoso fueron los inyectables, hasta que se llegó a la era de las formas farmacéuticas de liberación modificada.

Al principio todas las formas farmacéuticas de uso veterinario eran destinadas a uso externo, como los ungüentos, geles, y los famosos y tan socorridos "baños medicinales", los cuales consistían en un baño de aguardiente o vinagre; tenían carácter curativo, pero también carácter preventivo (Velasco 2006).

Otra forma de medicar a los animales de producción, era por medio de los lavatorios, que son medicamentos líquidos empleados para lavar el interior de la boca de estos; en los cuales se hacía uso principalmente del conocimiento de las plantas y eran

endulzados con azúcar. Aunque la forma farmacéutica de administración oral más utilizada era el electuario, que es una mezcla blanda o semisólida más consistente que la miel, que servía como vehículo y en la cual se contenía el o los principios activos, preferentemente de plantas medicinales. El inconveniente de estos es que tenían que formularse y administrarse el mismo día y sólo lo podían preparar personas especializadas en la materia.

El catedrático Llorente Lázaro, de la escuela veterinaria de Madrid, dijo: “la costumbre, y a veces la necesidad, nos hace incursionar en el campo de la farmacia, comprando los materiales medicinales y preparando los medicamentos. Es reprobable en general, pero irremediable y sólo el buen juicio de cada uno puede resolverlo” (Velasco 2006).

Esto hasta cierto punto es entendible, ya que si un veterinario se presenta con una receta prescrita a un lugar destinado a la elaboración de formas oficinales, causará contradicción observar la elevada cantidad de principio activo que se requiere, lo que puede originar que el farmacéutico pueda llegar a negarse en surtir la receta (Velasco, 2006).

En la actualidad los veterinarios conocen muy bien los medicamentos pero no tienen como finalidad última la elaboración del mismo, es ahí donde puede colaborar un Químico Farmacéutico Biólogo en conjunto con un Médico Veterinario para desarrollar formas farmacéuticas novedosas, de mayor eficacia y administración menos invasiva para los animales, tanto de producción como de compañía.

## **1.2 Definición de bolo intraruminal**

Forma farmacéutica sólida de administración oral, destinada para uso veterinario, que puede o no contener principio activo, así como excipientes. Para su administración requiere de aditamentos especiales que faciliten que éste llegue directa e íntegramente a algún preestómago del ganado.



Los bolos intraruminales son diseñados para proporcionar fármacos por largos periodos de tiempo dentro del rumen o del retículo de los rumiantes, ya que anatómicamente estos son los espacios adecuados para la estancia de esta forma farmacéutica, siempre que los bolos cumplan con ciertas características, como lo son: las dimensiones y la densidad (Cardinal, 1997).

Comúnmente un bolo es de forma cilíndrica o con forma de cápsula. Las dimensiones apropiadas que debe tener son variadas dependiendo de los autores, pero todos concuerdan en que el diámetro de estos, debe ser mayor al diámetro del esófago para que el bolo no pueda ser regurgitado. El diámetro del esófago del ganado es aproximadamente de 2.0 cm, el cual varía dependiendo de la edad, la raza y sexo del animal; por eso existen diversas formas intraruminales que poseen medidas de alrededor de 2.5 cm de diámetro con longitud variable que va desde 6 a 10 cm (Cardinal, 2000).

La otra forma de lograr la retención del bolo dentro de las cavidades rumino-reticular del ganado es el empleo de agentes densificantes, que por lo general son sales inertes, la intención es incrementar la densidad del bolo por arriba de  $2.0 \text{ g/cm}^3$ , esta condición asegura su estancia en el estómago del rumiante y evita que sea regurgitado.

El Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación en España, se refiere a los bolos intraruminales como identificadores electrónicos (trazabilidad del ganado) y aconseja las siguientes características:

El cuerpo del bolo deberá estar formado por una sola pieza cilíndrica u ovalada de superficie lisa y bordes redondeados fabricado con material de alto peso específico, el cuál deberá de ser atóxico y resistente a las acciones digestivas de los rumiantes. Las medidas de la pieza deberán ser:

Longitud: 6.5-7.5 cm.

Diámetro: 1.9-2.3 cm.

Peso: 68-85 g

Sin embargo podrán utilizarse todos aquellos dispositivos que aseguren una retención mayor al 98% (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 2006). En México no existe alguna normatividad que establezca parámetros acerca de estas formas farmacéuticas, sin embargo en la NOM-06-ZOO-1993 se menciona a los bolos intraruminales de ivermectina para su evaluación en la Campaña Nacional contra la garrapata *Boophilus spp.*

Es recomendable que los bolos intraruminales destinados a contener un principio activo o bien, un suplemento alimenticio, sean capaces de suministrar una dosis por un periodo prolongado, es decir, que sean de liberación modificada, lo cual representará un beneficio económico para las personas que tengan ganado de producción, ya que un bolo de liberación prolongada podrá mantener concentraciones de fármaco en niveles terapéuticos por un periodo de 30 días o más, lo que significa menos manipulación del ganado y con ello disminución en el estrés, lo que repercute en la calidad de los productos derivados de ellos.

Durante la etapa de recopilación y análisis de información de bolos intraruminales se encontró que varios artículos reportaron el empleo de bolos elaborados con materiales ajenos a la industria farmacéutica, tales como cerámica, cemento, pega azulejo como matriz, y al mismo tiempo como agente densificador (Ghirardi, et al 2006 y Blanco, et al 2000). En algunos casos se obtenían buenos resultados, pero no se tiene que recurrir a estos materiales no especializados para la elaboración de formas farmacéuticas cuando en la actualidad existe una gran variedad de materiales de grado farmacéutico que aseguran una gran estabilidad en conjunto con los principios activos, así como plena seguridad en su inocuidad al ser administrados.

En la actualidad existen diversos bolos intraruminales los cuales se clasifican en: sistemas erosionables, sistemas reservorio, sistemas matriciales, sistemas osmóticos y sistemas pulsátiles. A continuación se describen detalladamente cada uno de estos sistemas.

### 1.2.1 Sistemas erosionables

Estos sistemas son diseñados para liberar fármaco y desgastarse por disolución o acción mecánica del rumen. Esto fue aprovechado para el desarrollo de bolos que contenían minerales; para su liberación mientras el ganado pasta. La mayoría de los minerales son requeridos en trazas como nutriente para rumiantes.

Estos bolos son recomendables para la administración de nutrientes, así como para fármacos con índices terapéuticos amplios. Dentro de estos sistemas existe una gran variedad de tipos, como por ejemplo, el que se muestra en la Figura 1, el cual posee alas, que se expanden al entrar en contacto con el líquido ruminal, para evitar ser regurgitado.

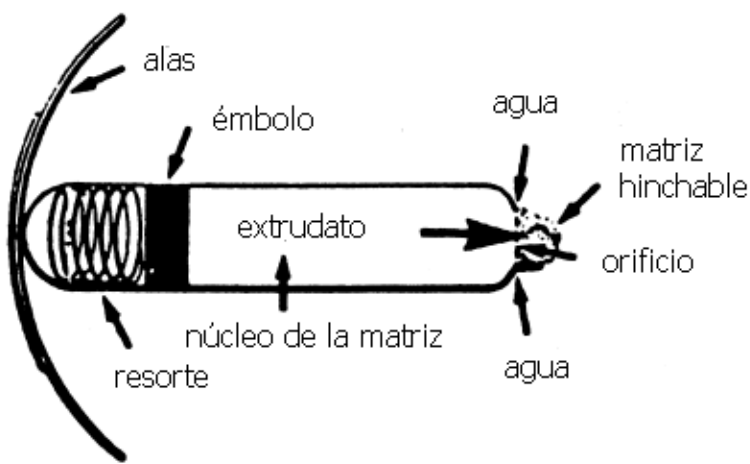


Figura 1. Bolo erosionable con alas para evitar ser regurgitado (Cardinal, 1997).

Otra de las variantes que presenta este bolo es que en su interior posee un resorte que funciona como pistón, el cual empuja los principios activos o nutrientes por diferencia de presión, debidos al líquido que logra penetrar al sistema.

El bolo está recubierto de una película polimérica, que es insoluble en el líquido ruminal. La duración de su actividad está en función de la composición de la matriz.

En estudios más recientes, los laboratorios Lilli Research desarrollaron un sistema en el cual se controló la hidrólisis o degradación de las paredes, por medio del empleo de un copolímero de bajo peso molecular como el ácido poliláctico/ácido poliglicólico (PLA/PGA), para el control en la liberación de monensin, que es un metabolito con actividad antibiótica obtenido del *Streptomyces cinnamonensis* (Figura 2).

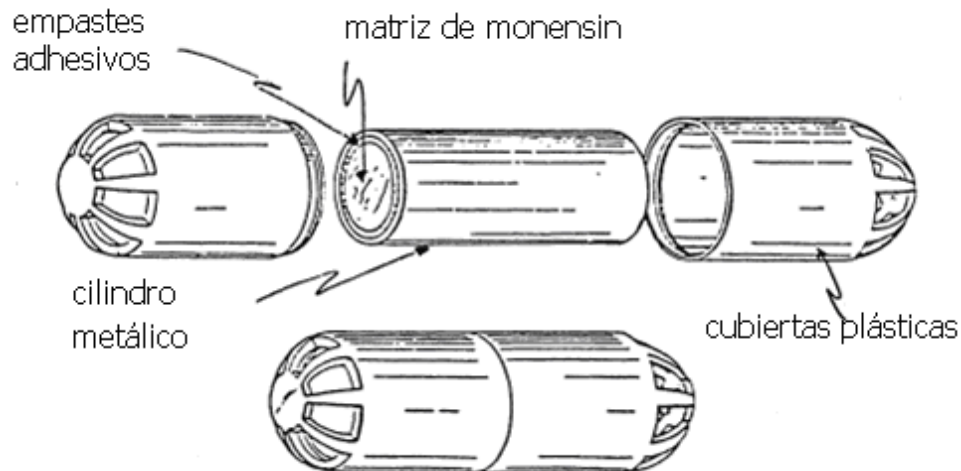


Figura 2. Bolo desarrollado por los laboratorios Lilli Research (Cardinal, 1997).

Este tipo de bolo contiene al fármaco en una matriz interna, mezclado con PLA/PGA, ambos se encuentran dentro de un cilindro metálico. Este a su vez se encuentra cubierto con unas tapas plásticas, para protegerlo de la abrasión. La matriz de PLA/PGA de bajo peso molecular asegura una rápida degradación, comparada con otros polímeros biodegradables, como los empleados en los implantes (Cardinal, 1997).

### 1.2.2 Sistemas reservorio

El ejemplo de este tipo de bolos es la primera forma comercial exitosa (Paratect<sup>®</sup>, Figura 3) desarrollada por Dresback y Pfizer; este bolo consiste en un cilindro de acero inoxidable de 4 pulgadas (10.16 cm) de largo y 1 pulgada (2.54 cm) de diámetro, cada uno de los extremos están cerrados con discos porosos de polietileno

impregnados con triacetato de celulosa. El reservorio es llenado con una mezcla de morantel (antihelmíntico) y polietilenglicol. La liberación del fármaco se lleva a cabo por aproximadamente 90 días por difusión simple a través de ambos discos. Este bolo es altamente efectivo contra el control de parásitos gastrointestinales.

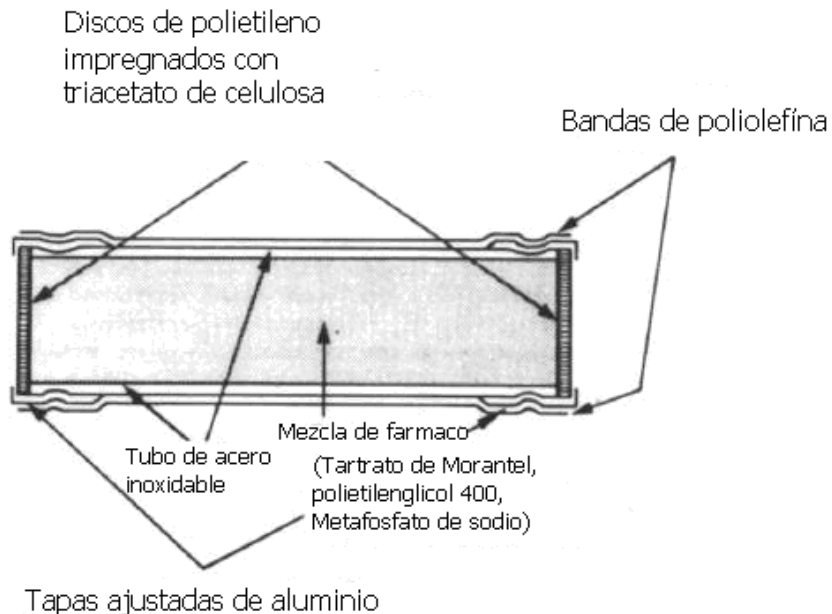


Figura 3. Sistemas reservorio. Bolo de liberación modificada de Morantel (Cardinal, 1997).

### 1.2.3 Sistemas matriciales

En este tipo de sistemas el principio activo se encuentra dispersado en una matriz polimérica no biodegradable. Bajo estas condiciones el fármaco es liberado por el proceso de difusión, siguiendo una liberación explicada por la ecuación de Higuchi (descrita en el anexo B).

El primer bolo diseñado de este tipo de sistema, fue propuesto por Griffin y Brewer, el fármaco se encuentra dispersado en etil vinil acetal (EVA), cubierto por una lámina. La lámina en su interior está cubierta por un material impermeable, el cuál es llenado con la mezcla de fármaco-matriz y de excipientes (almidón o lactosa). El mecanismo

de liberación de estos bolos sigue la ecuación de Higuchi. Esta tecnología ha sido comercializada en Europa bajo el nombre de Paratect Flex<sup>®</sup>, su principal ventaja es que evita que se sacrifiquen los animales enfermos, mientras que su principal desventaja es que no se puede remover del animal sin recurrir a un procedimiento quirúrgico.

#### **1.2.4 Sistemas osmóticos**

ALZA Corporation ha demostrado que la presión osmótica es efectiva para la liberación de fármacos solubles e insolubles en agua por vía oral en humanos. La penetración de agua a través de una barrera semipermeable genera una presión suficiente para regular el rango de liberación del fármaco. Esta tecnología está hecha especialmente para satisfacer la liberación de fármacos altamente insolubles en agua y compuestos con estrecho margen de seguridad. La ivermectina es un ejemplo de fármaco que cumple con estas condiciones, es altamente insoluble en soluciones acuosas y tiene una elevada actividad parasiticida para endo y ectoparásitos.

El desarrollo de esta tecnología ha dado como resultado el bolo IVOMECS SR<sup>®</sup>, desarrollado por Merck & Co. y ALZA (Figura 4), comercializado en Europa y Estados Unidos desde 1997. Se estableció que la liberación de ivermectina en rangos de 12 mg/día son suficientes para proteger el ganado contra parásitos incluidos los gastrointestinales, nematodos, ácaros causantes de sarna, moscas, larvas de moscas y garrapatas. La liberación se lleva a cabo por un periodo de 135 días.

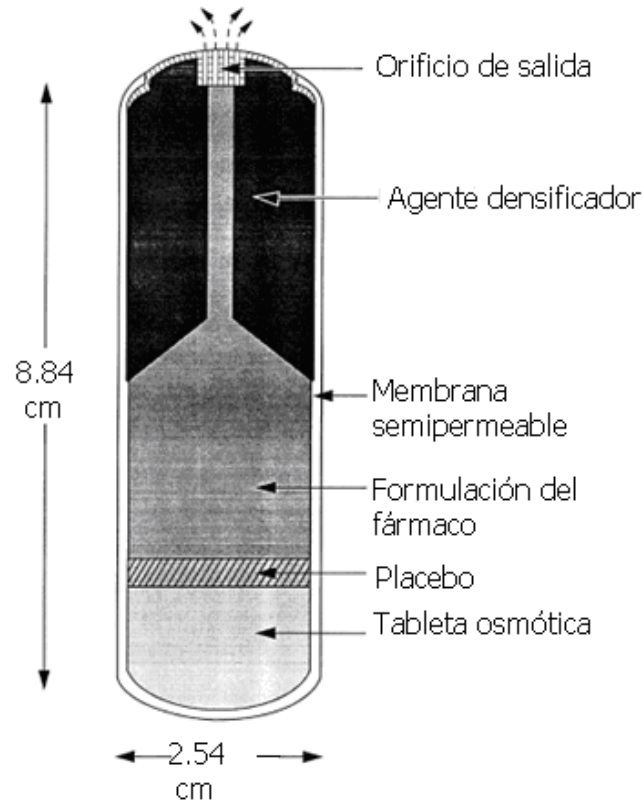


Figura 4. Bolo IVOMECSR® el cual involucra una tecnología para la liberación de fármacos por regulación de presión osmótica (Cardinal, 1997).

Este bolo está compuesto por una membrana extruída de acetato de celulosa que lo cubre, y varios plastificantes. La cubierta es llenada con un comprimido osmótico que se hinchará con el agua que penetra la membrana. La porción de placebo es una capa que separa el fármaco del comprimido osmótico. El densificador de esta formulación es hierro, éste asegura que no sea regurgitado. El incremento en la presión interna puede dar como resultado el efecto de transporte de gas, y con ello favorecer el transporte del fármaco fuera del dispositivo.

### **1.2.5 Sistemas pulsátiles**

Son bolos capaces de liberar múltiples dosis en intervalos preprogramados. Han sido desarrollados por el deseo de tener mejores sistemas multidosis en intervalos específicos de tiempo.

La generación de la presión osmótica es regulada por un circuito eléctrico o compuestos químicos, que generan la presión necesaria. Este tipo de producto es comercializado en Europa por SmithKline y ofrecen liberaciones por un periodo de 30 días (Cardinal, 1997).

Sin embargo, al incorporar en la formulación mayor tecnología, el precio de este producto es más elevado a los mencionados con anterioridad; aunque este sistema garantiza la liberación programada de cada fármaco.

### **1.3 Liberación modificada**

La liberación modificada de fármacos es una tecnología relativamente nueva que ha sido desarrollada utilizando sistemas de liberación capaces de extender la liberación de fármacos así como la retención del mismo en el estómago o en otras cavidades del cuerpo, utilizando la bioadhesión y otras estrategias; no sólo para controlar los rangos de liberación, sino también el sitio en donde se desea que se lleve a cabo la liberación.

Los sistemas modernos de liberación modificada son capaces de producir sistemas en donde la liberación no es influenciada en gran medida por el ambiente del estómago. Los sistemas orales de liberación modificada son usualmente hechos de polímeros y los mecanismos de liberación generalmente son regulados por difusión, bioadhesión, degradación e hinchamiento o la generación de presión osmótica (Mathiowitz, 1999).



### **1.3.1 Ventajas y desventajas de los sistemas orales de liberación modificada de fármacos:**

Los sistemas orales de liberación modificada de fármacos presentan grandes ventajas como lo son: disminución en las fluctuaciones de concentraciones séricas del fármaco, mantienen concentraciones terapéuticas de forma estable por largos periodos, reducción en la cantidad de fármaco empleado para la elaboración de estos dispositivos y por consecuencia, una disminución en la toxicidad provocada por el fármaco. De igual forma se logra una disminución en la frecuencia de dosificación para el paciente y se evita el olvido en dosificaciones futuras.

Por otro lado, para que un sistema oral de liberación modificada comience a liberar el fármaco se requiere de tiempo para que el fármaco se encuentre dentro de concentraciones terapéuticas en sangre; esto puede representar una desventaja en este tipo de sistemas para el tratamiento de padecimientos en los cuales se requiera de efecto terapéutico inmediato. El tratamiento de enfermedades crónicas requieren tratamientos prolongados; con la administración de estos dispositivos se puede observar que la concentración del fármaco en sangre puede acumularse y presentar niveles tóxicos; también puede ocurrir que las concentraciones alcanzadas por el fármaco en sangre se encuentren por debajo de las necesarias para observar el efecto terapéutico. Pero la principal desventaja para el paciente es que por lo general este tipo de formas farmacéuticas son de elevado costo.

Los medicamentos de liberación modificada pueden ser tomados solo una vez por día o por un intervalo de tiempo mayor. Esto es conveniente porque es más complicado tomar el medicamento tres o más veces al día. Sin embargo, no todos los fármacos son susceptibles para ser formulados en sistemas de liberación modificada, algunas de las propiedades biofarmacéuticas y fisicoquímicas que deben cumplir son: tiempos de vida media muy cortos o muy largos, biotransformación significativa (gran efecto de primer paso), pobre absorción en el tracto gastrointestinal (TGI), baja solubilidad,

y concentraciones de fármacos por debajo de los efectos terapéuticos (Malinowski *et al* 1999).

### **1.3.2 Aspectos económicos y regulatorios de los medicamentos de liberación modificada**

En la actualidad, existen varias presentaciones disponibles de formas farmacéuticas de liberación modificada que no sólo son de administración oral, sus ventas se estiman en aproximadamente 1 billón de dólares, solo en Estados Unidos de América. Durante 1980, 20 billones de dólares fueron recaudados en ventas de formas farmacéuticas orales, y de esto más del 85% corresponden a formas farmacéuticas sólidas. En la actualidad es una gran oportunidad el transformar las formas farmacéuticas convencionales a formas de liberación modificada (Rathbone *et al* 1999).

Cuando a un medicamento convencional se le realizan los cambios convenientes para que posea propiedades de liberación modificada, se logra un incremento en su vida de patente, un posible mejoramiento del producto así como una mayor eficacia terapéutica y se incrementa la calidad y la variedad del producto (Speers *et al* 1999).

Además, los pacientes muestran preferencia por las formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada, debido a que en alguna ocasión han recurrido a las otras formas farmacéuticas no convencionales y se han dado cuenta que por ejemplo las formulaciones en aerosol no son tan convenientes como las orales, ya que requieren de varias administraciones (3 o más veces por día), los sistemas transdérmicos utilizados actualmente proveen dosis por varios días, sin embargo no son tan atractivos para los pacientes debido a que pueden provocar irritación y pueden no adherirse adecuadamente a la piel.

### **1.3.3 Fabricación de dispositivos de liberación modificada**

La elaboración de medicamentos de liberación modificada puede ser definida como “el procesamiento de un agente bioactivo dentro de un producto terminado”. La liberación modificada puede ser una liberación continua, extendida, retardada, pulsátil o disparada. El agente bioactivo puede ser un fármaco para uso humano o veterinario, agente cosmético y agente biocida (incluyendo pesticidas, herbicidas, fungicidas y parasiticidas). El material usado para “secuestrar” y subsecuentemente liberar el agente activo es típicamente polimérico, sin embargo, otros materiales como ceras y grasas, también son empleados. Varios son los factores fisicoquímicos que controlan la liberación de agentes bioactivos en el paciente (English *et al*/1999):

- a) pH local del sitio de llegada.
- b) Naturaleza hidrofílica o hidrofóbica del agente bioactivo.
- c) Solubilidad del activo en el ambiente local.
- d) Solubilidad del activo en la matriz de liberación.
- e) Permeabilidad del agua a la matriz de liberación.
- f) Permeabilidad de principio activo a través de la matriz de liberación.
- g) Bioestabilidad de la matriz de liberación.

Las áreas más activas para el desarrollo, promoción, producción y ventas de productos de liberación modificada son la de medicamentos humanos, veterinarios, cosméticos y productos agrícolas.

En el área de medicamentos humanos, la liberación modificada comenzó con el empleo de recubrimientos de ceras, los cuales prolongaban la liberación de fármacos tomados por vía oral. La combinación de varios minipellets muy pequeños con variaciones en la solubilidad recubiertos por una cápsula de gelatina, dió como resultado la primera formulación en frío de liberación modificada.

Al paso del tiempo varios polímeros entéricos han sido desarrollados, éstos son insolubles en ambientes de bajo pH, pero se hinchan o disuelven en ambientes de pH elevados. Recubrir un fármaco con un polímero entérico, lo protegerá del pH del estómago mientras el comprimido pasa a otro lugar con un pH mayor para comenzar a liberarse, como lo podría ser el ambiente intestinal. Otros fármacos que no son convenientes para liberación oral y que con frecuencia se tienen que recubrir, son aquellos que poseen un mal sabor, olor o apariencia física. Por lo tanto el recubrimiento del comprimido enmascara este tipo de propiedades organolépticas y a su vez se obtiene el beneficio de liberación modificada (English, *et al*/1999).

El ambiente químico del TGI es muy severo, el pH varía desde los valores más bajos de 0.9 a 1.5 en el estómago a los altos de 8.1 a 9.3 en el intestino. Una gran variedad de entidades químicas adversas, como son los jugos digestivos y enzimas están presentes en distintas concentraciones a través de todo el TGI. Estas entidades pueden o no reaccionar para desnaturalizar, inactivar o destruir algunos fármacos. Muchos desarrollos de medicamentos han sido enfocados en la protección del fármaco a través de todo el TGI, para que éste llegue al sitio de acción, pueda absorberse y prolongue su estancia, mientras el fármaco comienza a liberarse. Existen productos muy elaborados que combinan varias tecnologías como el recubrimiento entérico, tamaño de partícula y bioadhesión para la liberación de fármacos hacia áreas dirigidas del TGI.

#### **1.3.4 Medicamentos veterinarios**

Los medicamentos veterinarios en su mayoría son productos de liberación convencional, aunque en la actualidad son más los fármacos que se formulan en presentaciones de liberación modificada. Las presentaciones comerciales incluyen parasiticidas, fungicidas, vacunas, suplementos alimenticios, hormonas de crecimiento, fertilidad y reguladores de estro. Los productos de liberación modificada

incluyen bolos-ruminales, liberación parenteral y liberación tópica (English *et al*, 1999).

Los bolos intraruminales son usados principalmente para la liberación de suplementos alimenticios y parasiticidas. Estos son diseñados de manera que sean pesados y de geometría compleja, para evitar la regurgitación.

La liberación parenteral es la administración preferida para productos hormonales, algunos parasiticidas y antibióticos. La liberación tópica es usada principalmente para pesticidas y ectoparasiticidas. Para ello se emplean principalmente los aretes y collares moldeados o extruidos.

### **1.3.5 Tipos de productos de liberación modificada.**

Los productos de liberación modificada más comunes son las formas farmacéuticas de dosificación oral, ya que los medicamentos convencionales para esta vía proveen liberaciones de fármaco por 12 ó 24 horas. Los intervalos de dosificación para productos de liberación modificada son mayores a un día de liberación, sin embargo, son limitados por las características fisiológicas del TGI del humano. Otro tipo de productos de liberación modificada incluye a los parches transdérmicos que son aplicados en la piel por periodos de un día hasta de una semana. En adición, los implantes de liberación modificada son formas de dosificación que son implantadas por debajo de la piel y han sido desarrollados para terapias de liberación de fármaco de hasta por 5 años (Malinowski *et al* 1999).

### **1.3.6 Aplicaciones veterinarias**

La medicina veterinaria ofrece muchos retos en el desarrollo de productos de liberación modificada. Estos son de diferente naturaleza y cubren una variedad de especies animales que se diferencian en tamaño, peso, hábitos, comportamiento

social, contrastes fisiológicos y anatomía, función zootécnica, alimentación, etc. Estos factores se presentan como una oportunidad de desarrollar soluciones innovadoras al reto y demanda de los problemas de liberación (Rathbone *et al* 1999).

### **1.3.7 Factores que influyen en el desarrollo de sistemas de liberación modificada en animales.**

La liberación modificada para animales puede ser convenientemente dividida en dos amplias categorías que son: sistemas de liberación para animales de producción y sistemas para animales de compañía. Los animales de producción comprenden a los bovinos, ovinos, caprinos, suinos y aves ya que sus productos son destinados para el consumo humano. Como animales de compañía son considerados principalmente los perros, los gatos y los caballos. Aunque algunas otras especies de aves, los reptiles, los roedores y algunos mustélidos son clasificados como animales exóticos. Estas últimas especies representan solamente una pequeña porción del comercio de animales de compañía. Los sistemas de liberación que son desarrollados para las especies más conocidas o populares (perros y gatos) son los más comunes, mientras que las especies exóticas carecerán de dichos sistemas porque comercialmente no son tan comunes o usuales, pero también es un hecho que no garantizará el desarrollo de productos especializados para su cuidado (Rathbone *et al* 1999).

Los más altos rendimientos de dólares en ventas de mercado dentro del campo de la veterinaria están en las áreas de antibióticos y endoparasiticidas, cada uno por más de \$500 millones de dólares solo en el año de 1997. Los productos biológicos son los que le siguen en proporción, con una ganancia muy cercana a \$500 millones de dólares. Esta categoría comprende a las vacunas para todas las especies. Los insecticidas y parasiticidas son la categoría de medicamentos más amplia, mientras que los hormonales y la categoría de nutricionales y vitamínicos son la proporción más remunerada del mercado.

### **1.3.8 Comparación de productos de liberación modificada para humanos y animales**

Una de las razones para desarrollar medicamentos la liberación modificada para humanos es la reducción en la frecuencia de administración así como mejorar la conformidad en pacientes. Una razón adicional es el mejoramiento y eficacia de la terapia y por ello mejorar la salud de los pacientes. En el campo veterinario, la razón para el desarrollo de medicamentos dentro de estos sistemas es la eficacia por largo tiempo, así como la minimización de la manipulación de animales y la reducción del estrés por una readministración, disminuyendo también el costo y tiempo gastado para el usuario final (Rathbone *et al* 1999).

Los intervalos de dosificación de productos humanos y veterinarios son muy diferentes. Para ambos casos se busca la conformidad del paciente al administrarse el medicamento un menor número de veces. En animales, la mayoría de los casos la duración de la acción del fármaco deberá estar diseñada dentro del concepto de liberación modificada y deberá tener un efecto por varios días, o por meses para cubrir una sesión entera como lo requiere el caso de pulgas y/o garrapatas para animales de compañía y animales de producción.

Las características fisiológicas de las diferentes zonas en las que puede haber liberación modificada difieren sustancialmente entre las especies. Las diferencias que existen en la piel de las distintas especies animales (espesor, composición, número de folículos capilares, etc.) pueden influenciar en el diseño de preparaciones transdérmicas, donde el mecanismo de absorción es distinto. La variedad anatómica entre especies también puede influenciar el diseño del sistema de liberación como lo observado entre rumiantes y animales monogástricos. El TGI de los rumiantes puede proyectar el diseño de sistemas para ser retenidos por meses, algo imposible de imitar para animales monogástricos.

Existen varias diferencias entre los sistemas de liberación modificada destinados para animales y los destinados para humanos. Por ejemplo, en humanos el tamaño de la dosis puede ser un factor limitante: el tamaño físico de la forma de administración oral puede limitar este desarrollo porque el tamaño determina la capacidad de ser tragado. Un escenario similar se aplica para el desarrollo de implantes de uso humano, el dolor asociado con el gran volumen de la inyección puede impedir el desarrollo de inyecciones o implantes de liberación modificada en humanos. El tamaño físico de un sistema de liberación para animales (particularmente animales de granja) puede ser mayor con respecto a los destinados para humanos. En animales la geometría es mayor, ya que en varios de los casos por motivos de peso se requieren grandes dosis para producir el efecto terapéutico deseado. Sin embargo el tamaño en las diferentes especies varía, no es lo mismo un bovino que un gato. La geometría de los sistemas de liberación para humanos es definida en general porque el usuario ha empleado o visto, un tamaño apropiado para su administración, como lo pueden ser las tabletas planas. En animales la geometría de los sistemas de liberación es determinada por los dispositivos de administración, como los tirabolos, los aplicadores intravaginales, los implantadores, etc (Rathbone *et al* 1999).

En los productos veterinarios los medios de administración deben ser considerados cuidadosamente, y formar parte del proceso de desarrollo del producto. Los aspectos de seguridad y de fácil empleo se pueden cubrir pero deberán tomarse diversas consideraciones adicionales:

- a) Idear cómo será administrado el sistema de liberación modificada.
- b) Garantizar la seguridad para la persona que administre a decenas de animales, a diversos intervalos de tiempo.
- c) Considerar si los dispositivos son fáciles de usar y si provocan alguna alteración en la salud del animal a causa de repetidas administraciones.
- d) Dar entrenamiento a personal sin experiencia previa, para que pueda realizar el proceso sin mayor problema.



- e) En el caso de ser posible lograr la estandarización de aditamentos o accesorios empleados en la administración del producto.
- f) Brindar en caso de ser necesario, un manual para el manejo de animales en momentos previos y durante la administración del producto, en el que se describan además los cuidados del producto.
- g) Lograr que el empaque en el que es presentado el medicamento resista varias condiciones del ámbito (condiciones extremas de humedad, accidentado manejo) a las que puede estar sujeto (plástico *vs.* vidrio).
- h) Lograr que los dispositivos de administración sean eficientes operativamente durante muchos años (incrementar la expectativa de vida de los dispositivos de administración).

Las características anatómicas y fisiológicas en el estómago de los rumiantes son relativamente complejas (este tema se explica más adelante); por eso la administración de medicamentos es un desafío, mayor gasto de tiempo y costos, porque se tiene la necesidad de colocar a los rebaños en lugares que permitan la administración de los medicamentos. Entonces, es indispensable reducir el manejo de los animales durante las administraciones de fármacos lo que provee una de las más grandes oportunidades de la aplicación de la tecnología de liberación modificada para la salud y producción de animales (Rathbone *et al* 1999).

## **1.4 Extrusión**

### **1.4.1 Antecedentes**

La extrusión se puede definir como un proceso a partir del cual es formado un nuevo material "el extrudido", el cual es forzado a salir a través de un orificio, bajo condiciones controladas (Mollan 2003).

La extrusión como tal, ha sido principalmente empleada en el procesamiento de alimentos, así como en la manufactura de plásticos. En Alemania, Reino Unido y Estados Unidos, es donde se ha llevado a cabo el mayor avance de dicha técnica, así como el diseño de nuevos modelos y variantes de la idea principal.

El empleo industrial de la extrusora para el tratamiento de materiales termoplásticos se extendió a principios de 1930 en la industria del plástico y en 1935 en la industria alimentaria. Por otro lado, las aplicaciones farmacéuticas con la extrusora comenzaron a emplearse en un proceso denominado esferonización, para la formación de multiparticulados. Para aplicaciones de liberación modificada, los equipos de extrusión de menor tamaño son los empleados preferentemente (English *et al* 1999).

Usualmente las extrusoras son calentadas por energía eléctrica, hay bandas de calor dispuestas en varias zonas a lo largo del barril (Figura 5). El calentamiento es controlado a través de sensores y es proporcionado por una resistencia que está en contacto activo con la corriente eléctrica.

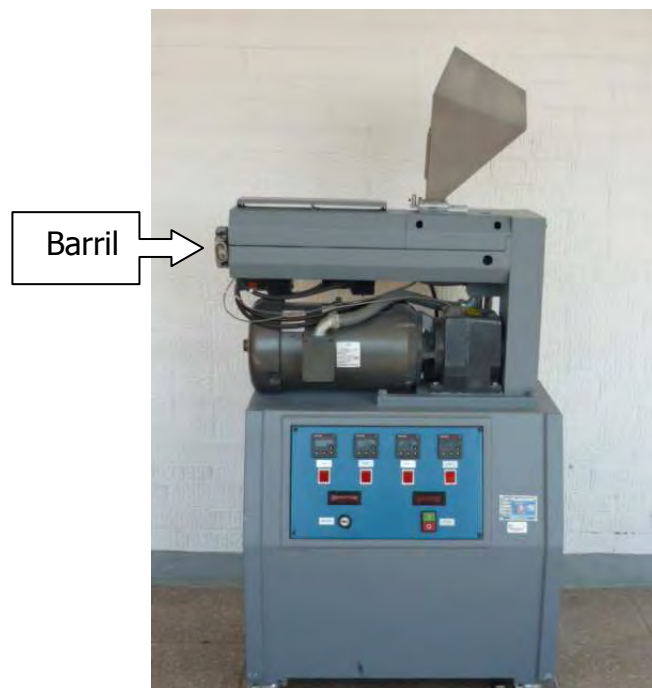


Figura 5. Extrusora Beutelspacher.

### **1.4.2 Componentes de un equipo de extrusión.**

La parte fundamental de un extrusor es el tornillo, el cual gira dentro de un barril y es capaz de empujar un material a una velocidad y condiciones de operación ajustables. Los materiales empleados en el proceso de extrusión deben ser termoplásticos, ya que estos al calentarse se suavizan, volviéndose fluidos, para después al enfriarse volverse sólidos (Ramos 2000).

La geometría del tornillo puede variar considerablemente dependiendo del material y del producto final deseado (Figura 6). El tornillo puede tener una cuerda constante o variaciones a lo largo del mismo, o bien, al principio puede tener unas cuerdas más largas y profundas para lograr una mayor alimentación del material y conforme avanza el tornillo tener una cuerda menor, lo que obligará al material a tener mayor contacto con el barril. La parte posterior del tornillo es usualmente utilizada para realizar un intenso (y deseado) mezclado del material. El diámetro mayor del tornillo es tan cercano como sea posible al barril, para prohibir al material pasar entre la cuerda del tornillo y el barril. La cuerda del tornillo provee a éste de una zona por la cual el material entra, al ser alimentado, el material es empujado hacia la zona donde comienza a extruirse.



Figura 6. Tornillo de cuerda sin fin con profundidad de canal descendiente.

Durante el proceso de extrusión el polímero, ahora fluido, avanza dentro del barril, el cual es frecuentemente ventilado para remover compuestos volátiles (monómeros residuales, solventes, humedad y aire atrapado), y así evitar defectos en el producto terminado. El material se hace salir a través de un dado que le brinda el perfil o la forma deseada. Una vez saliendo del dado se debe enfriar rápidamente, para mantener la forma que le ha brindado este.

El barril y el tornillo son diseñados de materiales resistentes a altas temperaturas, altas presiones y químicos agresivos al material que esta siendo extruído. Las presiones típicas en un proceso son mayores de 35 mPa; aunque presiones superiores a 70 mPa también son comunes. Los materiales empleados son usualmente aleaciones de superficie dura, altamente fuertes. Algunas veces cromoplateados o nitrurados, para adicionarle resistencia a la corrosión. El barril es altamente resistente a la corrosión (English *et al* 1999).

El dado (Figura 7) puede ser considerado como una resistencia al flujo; este determinará la resistencia y potencia necesaria para empujar el material fluido a través de éste (Ramos 2000).



Figura 7. Dado de perfil circular con diámetro de 8 mm en diferentes vistas.

En la sección del husillo y el barril, se llevan a cabo cuatro funciones primordiales para el proceso de extrusión, las cuales son: el presurizado, el calentamiento, el mezclado y el bombeo o empuje. Aunque continuamente esta parte de la extrusora se divide en tres zonas, las cuales son: la zona de alimentación, la de compresión y la de dosificación.

Zona de alimentación: su función es suministrar por medio de una tolva el material que será transportado hacia adelante con ayuda del husillo, a medida que avanza el material por los canales del husillo es al mismo tiempo calentado y comprimido. Para que se lleve a cabo un transporte eficiente se recomienda lo siguiente:

1. Canal profundo, en comparación con el resto del husillo
2. Bajo grado de fricción del material con el husillo
3. Alto grado de fricción del material con el barril

Zona de dosificación: en este lugar el material deberá alcanzar la consistencia y presión adecuada para que se lleve a cabo la extrusión, y posteriormente ser conducido hacia el dado (Ramos 2000).

El incremento de la presión se logra mediante la imposición de restricciones al flujo del material fundido, lo que se puede conseguir mediante las siguientes formas:

1. Disminuyendo la profundidad del canal.
2. Disminución del ancho del canal.
3. Empleando una cabeza restrictora, o plato rompedor.
4. Disminuyendo la temperatura de calentamiento, para incrementar la viscosidad del material.

El plato rompedor (Figura 8), cumple varias funciones como (Ramos 2000):

1. Aumentar la presión.

2. Transformar el flujo rotacional, procedente de la extrusora, en flujo lineal.
3. Detener impurezas y material no plastificado.

El plato rompedor es de un metal grueso, con numerosos agujeros de 1/8 de pulgada de diámetro, este se localiza al finalizar el tornillo y el barril, antes del dado, su función es soportar el dado y equilibrar la presión de fusión (English *et al* 1999).



Figura 8. Plato rompedor de la extrusora empleada

Uno de los parámetros más importantes en el proceso de extrusión es la temperatura, ya que se obtiene de dos fuentes, una que se aplica externamente y la otra que se genera debido a la fricción del material durante el proceso. De esta forma es muy importante poseer un control adecuado de la misma, ya que si el material se sobrecalienta se puede provocar su degradación o bien se puede hacer muy fluido. Por lo que variaciones en el control de la temperatura provocarán alteraciones en el flujo de salida del material. (Ramos 2000)

Para aumentar la eficiencia del proceso de extrusión, se acostumbra manejar varias temperaturas a lo largo del barril. Los factores que aumentan la salida del producto son:

1. El aumento en la velocidad de rotación del husillo.
2. El incremento en el diámetro del husillo.
3. El aumento del ángulo de la hélice del husillo, hasta un máximo de 30°.
4. El incremento del diámetro del dado.
5. La forma del material a procesar las partículas esféricas de diámetro aproximado a 3 mm tendrán mayor velocidad de salida que otras formas geométricas.

Es importante mantener una presión elevada dentro del dado para consolidar la forma del material antes de que salga de este, lo que se logra si la relación entre el diámetro del dado y el diámetro del barril es menor a la unidad. Aunque la práctica dice que es mejor trabajar con relaciones menores a un medio.

$$\frac{D_D}{D_B} < 1$$

Donde:  $D_D$  es el diámetro del dado y  $D_B$  es el diámetro del barril.

El proceso de extrusión se emplea en la industria farmacéutica para la elaboración de dispersiones sólidas, elaboración de productos de liberación modificada, así como también para el proceso de elaboración de productos implantables.

### **1.4.3 Equipo extrusor de un tornillo**

Los extrusores de un tornillo son los diseños más sencillos disponibles en el mercado. Comenzaron a estar disponibles en el mercado por 1800, teniéndose el dato de la

primera patente por Strurges en 1871, con un diseño espiral, algo similar a lo que se conoce en la actualidad (Mollan 2003).

Para que un extrusor funcione adecuadamente, se requiere que se administre continuamente el material a extruir, para incrementar la presión del extrudido y para obtener un proceso continuo.

El empleo de diversos diseños de tornillos (Figura 9) en la extrusión, ha permitido que el material reduzca sus tiempos de residencia en cada una de las secciones, y de esta forma se ha logrado optimizar el mezclado, la fusión y otras operaciones (Steiner 2003).



Figura 9. Diferentes diseños de tornillos para extrusoras de un tornillo, tomada de <http://www.catania Lynch.com.ar/index.php>

La extrusión proporciona un proceso continuo y puede ser alimentado con sólidos pelletizados con geometría regular como esferas o cilindros; aunque también se pueden alimentar con mayor dificultad partículas de forma cúbica, polvos, granulados, hojuelas, material chicloso, lodos o material fundido (Luker 2003).

Mecánicamente, la extrusora de un tornillo es relativamente un equipo simple, donde el tornillo es controlado por un motor de velocidad variable. La presión generada por



el material fundido que pasa a través de un molde metálico, generalmente es empujada por la punta del tornillo (Steiner 2003).

La función de cada proceso, como la alimentación de los sólidos, es asociada a una sección particular del tornillo de extrusión. De esta forma grandes tamaños en la longitud del tornillo, están asociados a aplicaciones en las que se requiere suficiente tiempo de procesamiento.

La salida del extrudido está en función del diámetro del tornillo, más que de otras variables. Para la industria farmacéutica el tamaño de las extrusoras es pequeño, generalmente se emplean los de 6-30 mm de diámetro. La extrusión de materiales farmacéuticos es más desafiante que la extrusión de cualquier otro material, los fármacos pueden ser extruidos en formulaciones en las que la cantidad de principio activo sea mínima, pero su homogenización puede ser menos confiable. Los materiales farmacéuticos tienden a compactarse en el tonillo o tener una descarga irregular. Así los principios activos son usualmente mezclados con otros componentes, como algún copolímero, que permita su mezcla y flujo a lo largo del tornillo (Luker 2003).

Muchos fármacos no pueden ser procesados a las temperaturas de extrusión típicas (por encima de 150 °C). Por lo tanto las resinas acarreadoras son seleccionadas para el procesamiento con fármacos. De esta forma como se puede observar, en la industria farmacéutica se deben seleccionar bien las variables de proceso y los materiales, así mismo monitorear el proceso para asegurar una calidad consistente (Luker 2003).

#### **1.4.4 Alimentación de sólidos**

El transporte de sólidos comienza en la tolva de alimentación, donde el material es cargado. Idealmente, el material tiene libre flujo y puede caer constantemente desde la tolva hacia el canal del tornillo gravedad. Este tipo de alimentación es conocida

como alimentación por inundación o gravedad. Los materiales que sean vertidos en una superficie plana y formen ángulos de reposo menores a  $45^\circ$  son considerados con buenas propiedades de flujo y adecuados para la extrusión. Ángulos mayores a  $45^\circ$  poseen tendencias a compactarse en la tolva y causar problemas durante el proceso de extrusión (Luker 2003).

Si las mezclas son compuestos diferentes físicamente, como por ejemplo un biopolímero y un fármaco, los materiales pueden separarse por el movimiento y la vibración del tornillo en la extrusora. Así un material podrá fluir libremente a través del tornillo, mientras que el otro componente se acumula en la tolva. Esto varía el porcentaje de los componentes que entran al tornillo y del flujo de masa en la extrusora. Los problemas de alimentación por gravedad pueden resolverse alimentando cada uno de los componentes, por separado; o bien, mediante la preparación de una premezcla.

Después de que el material deja la tolva, este entra a los canales del tornillo y el sólido es transportado dentro del comienzo del tornillo. En el transporte de la materia prima ésta es usualmente precalentada, antes de entrar a la siguiente sección del tornillo. La alimentación de sólidos es la última parte entendida dentro de la extrusión y esta puede causar un proceso ideal o dificultoso.

En la práctica las materias primas no son esferas verdaderas, de esta forma tampoco tienen velocidades de flujo ideales. Esto provoca un llenado caótico. No obstante, si el canal del tornillo es mínimamente 2 veces más grande que el pellet, el llenado puede ser consistente. Si las diferencias en tamaño son muy grandes, el material es empujado hacia delante de forma inconsistente. Esto provoca variaciones en la presión y volumen de descarga del extrudido.

Los granulados y polvos comúnmente empleados en la industria farmacéutica poseen geometrías irregulares, estos son propensos a tener diferencias en su flujo a través de la tolva; lo que puede provocar que atrapen aire o bien, que haya cambios en la carga eléctrica, y así impedir el llenado del material hacia el tornillo. Materiales con

densidades aparentes menores a  $2 \text{ g/cm}^3$ , pueden causar problemas de llenado (Luker 2003).

La fricción dentro de la extrusora puede ser disminuida por la adición de aceites, agua o plastificantes, lo que causa que el barril no tenga la suficiente fricción y conduzca el material hacia adelante. Si el material por si mismo es resbaladizo no podrá avanzar; de igual forma si la materia prima es fundida prematuramente provocará una disminución en la fricción y el material no será conducido hacia delante a lo largo del tornillo.

#### **1.4.5 Sección de alimentación por gravedad**

El control en la temperatura de la zona de alimentación facilita los cambios en la fricción con la materia prima, de igual forma permite cambios pequeños en la transferencia de masa y minimiza su aumento (Luker 2003).

La zona de alimentación más usada en los equipos extrusores horizontales es la de llenado por gravedad (Figura 10). Esta zona puede ser circular o rectangular, con una apertura en el centro para que el material pueda llegar directamente al tornillo. Este tipo de alimentación es completamente adecuada para tamaños estándar de pellets y para extrusoras mayores a 25 mm de diámetro.

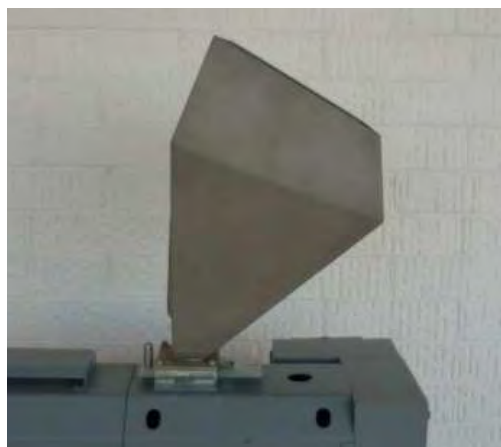


Figura 10. Zona de alimentación por gravedad de la extrusora empleada

Al acortarse la zona de alimentación se reduce la oportunidad en el control de la fricción, y hace que el proceso sea más difícil o algunas veces imposible para el transporte del material.

#### **1.4.6 Presión inducida en el transporte de sólidos.**

A menudo la gravedad no es suficiente para el llenado del canal. Para mejorar esto se encuentran diversos dispositivos que ayudan a proporcionar una alimentación continua hacia el tornillo, entre ellos se encuentran:

- a. Alimentadores Crammer
- b. Alimentadores en rollo
- c. Alimentadores barril de baja presión
- d. Alimentadores barril de alta presión

Una vez que la materia prima es alimentada, se transporta a la zona de precalentado, pero no tiene la energía suficiente para fundir. No obstante el material continúa siendo transportado hacia la zona de fusión. Esto obliga a que el aire interparticular en la materia prima retroceda hacia las primeras partes del tornillo y que ocurra la fusión del material.

Las tendencias actuales en las tecnologías de extrusión apuntan a incrementar el mezclado para lograr una uniformidad en la formulación (Doetsch 2003).

Algunos ejemplos de productos de liberación modificada producidos por extrusión son las fibras periodontales de antibióticos, los collares, aretes y dispositivos para rabos con insecticidas. La extrusión es un proceso muy eficiente y capaz de producir varios millones de unidades de productos terminados por hora (English *et al*/1999).

## **1.5 Polímero**

### **1.5.1 Definición**

Un polímero es una molécula de gran tamaño, y por consiguiente de gran peso molecular, la cual se forma a partir de la unión de unidades más pequeñas llamadas monómeros.

Cuando las unidades monoméricas son idénticas se trata de un homopolímero, cuando son diferentes, se les llama copolímeros o heteropolímeros ([www.pharmapolymer.com/pharmapolymer/en/eudragit/meltextrusion](http://www.pharmapolymer.com/pharmapolymer/en/eudragit/meltextrusion)).

### **1.5.2 Polímeros empleados en formas farmacéuticas**

Existe una gran variedad de polímeros, sus propiedades fisicoquímicas varían dependiendo del número de sustituyentes, así como por la presencia de diferentes grupos funcionales, o incluso por la variedad de monómeros presentes en el polímero. Existen polímeros sintéticos (PVC, Eudragit, etc.) y biopolímeros (DNA, proteínas, enzimas, carbohidratos, etc.) ([www.pharmapolymer.com/pharmapolymer/en/eudragit/meltextrusion](http://www.pharmapolymer.com/pharmapolymer/en/eudragit/meltextrusion)).

En los campos de la Farmacia y la Medicina, los polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos contribuyen al mejoramiento de la salud humana.

Los polímeros empleados en la liberación modificada de fármacos son caracterizados como biodegradables o no biodegradables, dependiendo si son degradados en el ambiente biológico. Algunos polímeros solubles en agua como el PEG y poli (vinilpirrolidona) son absorbidos y excretados al medio biológico sin degradación (English *et al* 1999). En la Tabla 2 se resumen los polímeros más comúnmente empleados en la industria farmacéutica y sus usos.

Tabla 2. Tipos de polímeros empleados en formas farmacéuticas (Pharmaceutical Excipients® 2006)

<b>Polímeros empleados en formas farmacéuticas</b>	
<b>Material [número CAS]</b>	<b>Usos</b>
<b>Alginato de amonio [9005-34-9]</b>	Diluyente, emulsificador, formador de película, humectante, estabilizador.
<b>Alginato de calcio [9005-35-0]</b>	Agente emulsificante, estabilizador, desintegrante
<b>Carbomero [9003-01-4]</b>	Bioahesivo, agente emulsificante, modificador de liberación, agente suspensor, aglutinante, viscosante
<b>Carboximetil celulosa [9050-04-8]</b>	Agente estabilizante, suspensor, desintegrante de tabletas y cápsulas, agente viscosante, absorbe agua
<b>Carragenina [9000-07-1]</b>	Agente emulsificador, estabilizante, matriz de liberación controlada, agente viscosante
<b>Microcelulosa cristalina [90004-34-6]</b>	Adsorbente, agente suspensor, diluyente para tabletas y cápsulas, desintegrante de tabletas.
<b>Crospovidona [9003-39-8]</b>	Desintegrante de tabletas
<b>Dextran [9004-53-9]</b>	Agente suspensor, aglutinante, diluyente de tabletas y cápsulas
<b>Etilcelulosa [9004-57-3]</b>	Fijador de sabor, aglutinante, diluyente, agente viscosante
<b>Goma guar [9000-30-0]</b>	Agente suspensor, desintegrante, viscosante, aglutinante
<b>Hidroxietil celulosa [9004-62-0]</b>	Agente suspensor, agente espesante, viscosante, aglutinante
<b>Hidroxietilmetil celulosa [9032-42-2]</b>	Agente suspensor, agente espesante, viscosante, aglutinante
<b>Hidroxipropil celulosa [9004-64-2]</b>	Agente emulsificador, estabilizante, suspensor, espesante, viscosante, aglutinante
<b>Metilcelulosa [9004-67-5]</b>	Agente emulsificante, suspensor, desintegrante de tabletas y cápsulas, viscosante, aglutinante
<b>Almidón [9005-25-8]</b>	Deslizante, diluyente y desintegrante de tabletas y capsulas, aglutinante
<b>Goma de tragacanto [9000-65-1]</b>	Agente suspensor y viscosante
<b>Goma xantana [11138-66-2]</b>	Agente estabilizante y viscosante

La viscosidad y el comportamiento viscoelástico de un polímero son parámetros importantes en la fabricación de objetos poliméricos en procesamientos de fusión. Cambios en el comportamiento viscoelástico debido a modificaciones en la temperatura por cortos tiempos, dan como resultado rangos muy bajos de estiramiento. La viscosidad es altamente sensible al rango de temperatura, esta comenzará a incrementar por encima de la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ). Cuando el material es estirado por encima de su  $T_g$ , las moléculas fluyen y se alinean. El material alineado adquiere una dureza superior, permitiendo que ocurra más flujo molecular en las regiones menos alineadas. Esta característica es muy importante en el procesamiento de fibras y películas (English *et al*/1999).

Cuando un polímero se calienta modifica su apariencia física, pero al enfriarse se solidificará por cristalización. La ruta de solidificación es determinada por la estructura molecular del polímero. La formación de cristales es favorecida por estructuras moleculares lineales no ramificadas; también es favorecida por la presencia de grupos polares en la cadena. De esta forma los polímeros altamente estereoirregulares son típicamente amorfos.

## **1.6 Plastificante**

### **1.6.1 Definición**

Son solventes con elevados puntos de ebullición que proveen lubricación en las intercadenas del polímero, disminuyendo eficientemente la  $T_g$  (English 1999), provocando que este cambie de estado físico a una temperatura menor a la que se funde sin presencia de un plastificante. Se emplean como excipientes en el proceso de extrusión, haciéndolo más fácil de procesar.

Las propiedades afectadas de un polímero mediante la adición de un plastificante son la flexibilidad y viscosidad (Murphy 2001).

Varios termoplásticos requieren de un aditivo para poderse plastificar de manera adecuada y facilitar el proceso haciendo el material más flexible. El objetivo de la adición de un plastificante es proveer al material de mayor flexibilidad a temperaturas menores, por debajo de su temperatura normal de fusión.

Los plastificantes son moléculas pequeñas o aditivos oligoméricos, compatibles con polímeros termoplásticos rígidos, convirtiendo a estos en semirígidos y con un comportamiento elástico. Pueden ser de origen no polimérico, o bien polímeros modificados. También pueden ser empleados para otras funciones como para el control de la viscosidad, como aditivo en la dispersión de pigmentos y en general en la lubricación de compuestos. En la Tabla 3 se citan los plastificantes más comunes y se mencionan algunas de sus propiedades.



Tabla 3. Resumen de los plastificantes principalmente utilizados en la industria  
(Murphy 2001)

<b>Ésteres de ácido ftálico</b>	
Diocil ftalato (DOP)	Muy utilizado; buen gelificante, no volátil al calentar, compuesto con alta elasticidad, estable al enfriamiento.
Diisotridecil ftalato (DITDP)	Resistente a amplios rangos de temperatura, superiores a 105°C.
Alcoholes ftálicos de cadena corta	No volátil, buenas propiedades a bajas temperaturas.
<b>Esteres de ácido adípico y sebácido</b>	
Adipato de diisodecil	Menos volátil que diocil éter.
Ésteres de ácido cítrico	Menos ofensivo fisiológicamente: usado en la industria alimenticia.
Ésteres de ácidos grasos: poliglicol	Buena resistencia a bajas temperaturas (menores de 30°C), amplio rango de resistencia a 100°C con la adición de 0.05% de bisfenol.
Fosfato de tricresilo (TCP, TCF)	Elevada resistencia al calor, estable largo tiempo, pobremente flamable, no se recomienda su empleo para productos que estén en contacto con la piel.
Éster fenil ácido parafínico sulfónico	Propiedades plastificantes similares a DOP y TCP.
Oligoméricos/plastificantes poliméricos	Adecuado para pastas y extrusión ó calentamiento de compuestos, es escasamente volátil, baja dependencia a la temperatura.

## **1.6.2 Tipos de plastificantes**

### **a. Ftalatos**

Este tipo de plastificantes son los más ampliamente estudiados y mejor comprendidos. Son muy eficientes y de los más importantes, de igual forma son los más controversiales debido a su posible toxicidad, particularmente en aplicaciones de uso crítico, de cuidado infantil y productos dentales.

Los ftalatos pueden ser absorbidos en pequeñas cantidades en fluidos en los que este en contacto, es por ello que se encuentran constantemente en supervisión por las autoridades regulatorias para productos médicos. Del 92% de todos los plastificantes que se emplean en la Unión Europea, los ftalatos son de los más empleados (3.7%) creciendo año con año (Murphy 2001).

El 2-dietilhexilftalato (DEHP) y el dioctil ftalato (DOP) son los plastificantes más empleados, ya que poseen gran poder gelificador, son relativamente no volátiles, bajo calentamiento, tienen alta elasticidad y resistencia razonable al enfriamiento.

De esta forma los ftalatos son empleados en productos médicos debido a sus propiedades destacadas, como lo son: mantener la flexibilidad a bajas temperaturas ello combinado con una resistencia a las altas temperaturas de esterilización. Dos propiedades únicas de los DEHP en varias formulaciones de PVC son el que presentan propiedades cristalinas, así como una composición suave, lo que facilita su empleo en la medicina, como lo podría ser para el entubamiento de pacientes y de esta forma asegurar la dosificación de fluidos.

### **b. Esteres de ácidos grasos**

Los esterres de ácidos grasos y ácidos monocarboxílicos pueden ser usados para disminuir la viscosidad en pastas de PVC, así mismo se emplean como plastificantes secundarios para compuestos de PVC. Se encuentran en forma líquida. Una de las ventajas es que pueden ponerse en contacto con alimentos. Los esterres de ácido esteárico son usados como plastificantes y agentes de procesos para varios plásticos,

de igual forma como lubricante para poliestireno. Los esteres de ácidos grasos son semisólidos y en general tiene buen aprovechamiento en la industria alimenticia. (Murphy 2001)

c. Sebacatos y adipatos

Estos materiales proveen buenas propiedades para PVC a bajas temperaturas en forma líquida. Son ligeramente utilizados en la industria alimentaria. El dibutil sebacato es el plastificante más ampliamente utilizado para películas y contenedores para empaquetamiento.

d. Plastificantes oligoméricos

Estos plastificantes extienden considerablemente el tiempo de vida de productos terminados de PVC. Su empleo es conveniente para pastas, así como para la extrusión de compuestos. Tienen baja dependencia a la temperatura. Algunos tipos resisten extracciones con hidrocarburos alifáticos, aceites minerales o grasas. Son algo complicados de incorporar y son compatibles sólo con mezclas de PVC.

Las aplicaciones típicas de estos plastificantes van desde la fabricación de abrigos, protectores de ropa, recubrimientos eléctricos, cintas transportadoras, envolturas para alimentos, películas laminadas, recubrimientos para cables resistentes al calor así como recubrimientos resistentes al aceite y petróleo, como también materiales empleados para techar. (Murphy 2001)

e. Epóxidos

Estos plastificantes son usados para estabilizar otros plastificantes, ofrecen resistencia a la migración en compuestos de PVC, parafinas cloradas, y como dispersadores de pigmentos. Son recomendados para contacto con alimentos y aplicaciones médicas, dando bajos niveles de dosificación, son casi inodoros, buena resistencia a la extrusión. En general son buenos plastificantes a bajas temperaturas.

### **1.6.3 Seguridad de los plastificantes.**

Los parámetros de mayor importancia son la carcinogenicidad y los daños en la reproducción humana, estos ya han sido caracterizados para algunos de los plastificantes. Los productos principales que se han puesto bajo estudio son los compuestos de PVC, los que se emplean para productos químicos, así como los productos de cuidado para bebés e infantes. (Murphy 2001)

El DEHP por varios años ha sido reconocido como no carcinogénico, por autoridades internacionales incluyendo la Organización Mundial de la Salud, la Comisión Europea y Salud de Canadá. Pero recientemente la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), los clasificó como posibles carcinogénicos para humanos, basándose en estudios realizados en roedores.

Los plastificantes son considerados como perjudiciales para los órganos reproductores humanos, después de su administración oral a dosis de 69 mg/Kg por peso corporal, día.

Investigaciones recientes indican que los ftalatos de uso común, no afectan órganos reproductores humanos. En 1990 la Comisión Europea decidió clasificar al DEHP como una sustancia no cancerígena o irritante, esto asegura su empleo en productos químicos a excepción de aquellos empleados en la hemodiálisis.

### **1.7 Densificador, definición y función**

En un dispositivo intraruminal, un agente densificador es un material inerte, por lo general una sal inorgánica, que dependiendo de su naturaleza puede o no estar en contacto con el principio activo, debido a la estabilidad de este.

La función de un densificador es incrementar la densidad del bolo intraruminal, para asegurar su retención dentro de los preestómagos de los rumiantes y de esta forma también evitar que siga su camino a través de todo el TGI.

## **1.8 Anatomía del tracto gástrico de rumiantes**

### **1.8.1 Importancia de los rumiantes y su clasificación sistemática**

El grupo de los rumiantes incluye a todos aquellos animales clasificados en el orden *Artiodactyla* (mamíferos ungulados con dedos pares) y en el suborden *ruminantia*. La palabra rumiante procede del latín *ruminare* y significa masticar de nuevo; los rumiantes son mamíferos que rumian (Church, 1974a).

Los rumiantes son importantes ya que proporcionan al hombre fundamentalmente alimentos y fibras; también sirven para el trabajo y recreo de diversos tipos.

Los rumiantes verdaderos se dividen en tres familias principales, que son *Cervidae*, representada por 17 géneros que incluyen el ciervo y formas similares; *Giraffidae*, con solo 2 géneros, y la superfamilia *Bovidae* (rumiantes de cuernos huecos), que comprende 49 géneros vivientes.

Las especies existentes de rumiantes habitan en climas que varían desde el ártico hasta climas tropicales, y desde ambientes pantanosos hasta los desérticos. En consecuencia los hábitos dietéticos o preferencias alimenticias varían enormemente. Las preferencias por sus alimentos varían desde líquenes árticos hasta la predilección por las hojas de árboles tropicales, plantas acuáticas, arbustos, juncos y gramíneas. Por lo tanto un rumiante consumirá una dieta variada si tiene la oportunidad de hacerlo.

### **1.8.2 Anatomía del estómago de los rumiantes.**

La función primordial del TGI es realizar la digestión y absorción de los nutrientes, así mismo, la excreción de productos residuales (Church, 1974b).

Muchas bacterias y hongos producen enzimas celulolíticas capaces de hidrolizar la celulosa en celobiosa o glucosa. Como los animales herbívoros no son capaces de producir por sí mismos enzimas celulolíticas, han desarrollado sistemas para utilizar indirectamente la celulosa y polisacáridos vegetales semejantes, convirtiéndose en huéspedes de microorganismos simbióticos. El estómago de los rumiantes constituye una modificación del TGI que por su microflora les permite utilizar grandes cantidades de celulosa.

El estómago de los rumiantes se ha desarrollado en un lugar que permite una intensa fermentación microbiana pregástrica. La fermentación tiene lugar en el intestino de todos los animales, aunque la fermentación pregástrica queda limitada a los rumiantes.

En relación con el desarrollo evolutivo, existen dos posibilidades que pueden explicar la modificación fisiológica del estómago en rumiantes. Un caso podría ser la sugerencia de que los animales desarrollaron un TGI apropiado al tipo de alimento disponible por otra parte quizás el animal deba buscar los alimentos adecuados a sus órganos digestivos.

### **1.8.3 Anatomía del estómago**

El estómago de los rumiantes se divide en cuatro compartimientos llamados rumen, retículo, omaso y abomaso. Los tres primeros se denominan preestómagos y el último es el estómago, tradicionalmente conocido. El retículo y el rumen están próximos y comunicados entre sí internamente por un orificio llamado rumino-reticular, determinando que la ingesta pueda pasar libremente de uno a otro de los preestómagos. La mayor parte de la actividad microbiana tiene lugar en estas cavidades. La función del omaso no ha sido descrita con claridad pero por la disposición de sus láminas internas, se piensa que participa en la deshidratación del contenido alimenticio debido a que aumenta la superficie de contacto por otra parte,

la función de abomaso parece ser familiar a la del estómago simple de las especies monogástricas (Church, 1974b).

### 1.8.3.1 Exterior del estómago

El estómago de los rumiantes es muy voluminoso en proporción con el tamaño corporal, ocupa casi tres cuartas partes de la cavidad abdominal, exceptuando un espacio ocupado por parte del bazo y unas pocas asas del intestino delgado. La superficie izquierda (parietal) descansa sobre el diafragma, pared izquierda del abdomen y bazo. La superficie derecha (visceral) es más irregular y se relaciona con el omaso, intestinos, hígado, páncreas, riñón izquierdo, aorta y vena cava caudal (Figura 11).

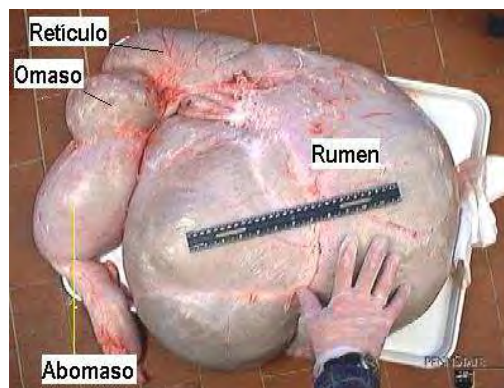


Figura 11. Superficie derecha (visceral) del estómago de un pequeño rumiante, tomada de [http://www.inea.uva.es/web/zootecnia/Zootecnia/Anatomia\\_dig\\_rum.htm](http://www.inea.uva.es/web/zootecnia/Zootecnia/Anatomia_dig_rum.htm)

El retículo es el preestómago más craneal, se encuentra ubicado entre el diafragma y el rumen, establece contacto directo con el primero. El omaso internamente esta conectado al retículo, externamente esta unión presenta un cuello corto y estrecho. Su forma es aproximadamente esférica descansa hacia la derecha del plano mediano,

a nivel de costillas se proyecta entre las séptima a décima primera en el ganado vacuno. El abomaso es un saco alargado, de forma variable, que descansa en gran parte sobre el suelo del abdomen.

### **1.8.3.2 Interior del estómago**

El rumen (Figura 12) está dividido en dos grandes sacos, uno dorsal y uno ventral, esta división se aprecia externamente por dos surcos longitudinales. En el interior, los dos sacos ruminales (dorsal y ventral) se comunican entre sí por un orificio bastante amplio denominado intraruminal. La mucosa del rumen presenta un aspecto de toalla debido al gran número de papilas que presenta; en la pared superior del saco ruminal dorsal este aspecto de la mucosa casi desaparece.



Figura. 12. Vista interior del rumen mostrando el aspecto de toalla de su mucosa, tomada de

[http://courses.washington.edu/chordate/453photos/gut\\_photos/cow\\_rumen.jpg](http://courses.washington.edu/chordate/453photos/gut_photos/cow_rumen.jpg)

Las papilas de los dos sacos ruminales pueden distinguirse basándose en su forma y/o tamaño, variando desde 1.25 cm de longitud hasta las papilas cornificadas pequeñas y escasas del saco dorsal. Por otro lado el rumen es el preestómago de mayor tamaño en el cual se localiza la mayor cantidad de microorganismos (bacterias, levaduras, protozoarios).



El interior del retículo (Figura 13) muestra unos pliegues que forman unas figuras poligonales de cinco o seis lados semejando un panal de abejas. En las paredes y el piso de estas "celdas" se presentan pequeñas papilas cornificadas.



Figura 13. Vista interior del retículo, mostrando el aspecto de su mucosa, tomada de [http://courses.washington.edu/chordate/453photos/gut\\_photos/cow\\_reticulum.jpg](http://courses.washington.edu/chordate/453photos/gut_photos/cow_reticulum.jpg)

El interior del omaso (Figura 14) está parcialmente relleno por un número variable de pliegues u hojas, dando origen a denominación de libro. Una sección transversal del órgano completo demuestra que los espacios entre las láminas pueden estar totalmente llenos de ingesta bastante finamente molturada. Las láminas poseen tan sólo un número relativamente escaso de pequeñas papilas cornificadas (Church, 1974b).



Figura 14. Vista del interior del omaso mostrando los pliegues longitudinales (laminas) de su mucosa, tomada de [http://courses.washington.edu/chordate/453photos/gut\\_photos/cow\\_omasum.jpg](http://courses.washington.edu/chordate/453photos/gut_photos/cow_omasum.jpg)

El interior del abomaso, (Figura 15) presenta varios pliegues espirales que amplían la superficie de contacto. Internamente desde la desembocadura al esófago, nace un surco con dos bordes bien desarrollados que cruza retículo y omaso para desembocar en el abomaso. Este surco tiene importancia en los tres primeros meses de vida del rumiante, la razón es que en este periodo ingiere solamente leche y esta debe de ir hacia el abomaso, ya que el rumen no ha “despertado” funcionalmente para trabajar sobre el sustrato vegetal y mucho menos tiene propiedades fisiológicas para procesar lácteos.

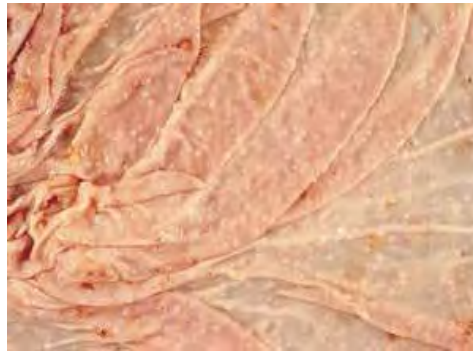


Figura 15. Vista interior al abomaso mostrando los pliegues de la mucosa, tomada de [http://www.capraispana.com/noticias/2007/marzo/FIG\\_15.jpg](http://www.capraispana.com/noticias/2007/marzo/FIG_15.jpg)

El rumen es el compartimiento más largo y puede contener 80-200 litros de fluido con pH entre 5-7. La temperatura del rumen esta en el rango de 38-42 °C y posee una presión de gas total interna en el rango de 1-1.1 atm incrementándose en el desdoblamiento del sustrato por acción de la fermentación microbiana. Este proceso es acompañado por la producción de más de 600 l/día de gas. La composición y densidad de los materiales ruminales varía con la localización de los preestómagos. En el fondo del rumen el material es relativamente bien digerido y mezclado con abundantes cantidades de fluido y es además de densidad relativamente alta. En las capas superiores del rumen se encuentran los materiales ingeridos más

recientemente, que son más secos y de densidad relativamente menor (Rathbone et al 1999).

Los rumiantes pueden masticar perfectamente los alimentos fibrosos, no suelen hacerlo durante la toma de alimento; en general los mastican solo hasta que pueden mezclarlos con la saliva para formar un bolo deglutible, por su tamaño y consistencia. En 1803 se afirmó que la mayoría de estos animales por el temor de ser atacados por sus enemigos, dedican el menor tiempo posible a su alimentación; en consecuencia consumen forraje lo más rápidamente posible; después descansan y rumian tranquilamente el alimento, el cual ha sufrido ya ciertas modificaciones pues se ha iniciado su digestión. Esta observación es una explicación lógica acerca de los hábitos alimenticios de los rumiantes (Church, 1974b).

#### **1.8.4 Función de la saliva**

Todos los rumiantes segregan grandes cantidades de saliva durante la ingestión de los alimentos y la rumia [ver sección 1.10]. La saliva de los rumiantes ejerce distintas funciones (Church, 1974c):

1. Colabora en la masticación y deglución. La masticación y deglución son ayudados por la saliva, ésta facilita la digestión de los alimentos debido a su efecto humectante. Un bolo puede cubrirse fácilmente de *mucus*, facilitando así su deglución.
2. Actividad enzimática: Se sabe que los rumiantes domésticos producen una enzima denominada lipasa salival. Esta actúa sólo sobre triglicéridos que contengan el grupo butírico, liberando solamente ácido butírico.
3. Poder amortiguador: La gran cantidad de sales de Na y K hacen que actúe como neutralizante de los ácidos liberados en las fermentaciones del rumen.

4. Nutrientes para los microorganismos del rumen. En la saliva se encuentran concentraciones altas de urea, mucina, P, Mg, Cl, etc., componentes utilizables por los microorganismos del rumen.
5. Propiedades antiespumantes. La saliva ejerce propiedades antiespumantes de gran importancia en la prevención de timpanizaciones que es un padecimiento que se presenta cuando los rumiantes no pueden eliminar los gases provenientes de la digestión.

#### **1.8.4.1 Propiedades químicas de la saliva**

El pH varía de 8.4-8.7 y de 7.7-8.2. El poder tampón de la saliva es relativamente mayor del lado ácido que del lado básico.

El contenido de nitrógeno en saliva de rumiantes es variable, normalmente es del orden de 0.1-0.2%, del cuál un 60-80% está en forma de nitrógeno uréico. Las proteínas salivales proceden principalmente de las glándulas de tipo mucoso y están formadas por glucoproteínas. El ácido siálico (ácido N-acetilneuramínico) se encuentra en grandes cantidades. También hay cantidades apreciables de N-acetilgalactosa y hecosamina.

La producción de saliva es mayor cuando los animales comen, que cuando están en reposo. La naturaleza física y el contenido en humedad de los alimentos ingeridos, su palatabilidad y su sabor, son factores importantes en dicha producción (Church, 1974c).

#### **1.9 Movilidad del estómago**

El movimiento de la ingesta dentro y fuera del estómago de los rumiantes es bastante complejo (Church, 1974d).

### **1.9.1 Movimientos del retículo-rumen**

Los movimientos ordenados y sincronizados del retículo y del rumen, facilitan la mezcla de los alimentos últimamente ingeridos con los ya existentes en el estómago, así también favorecen la regurgitación, la eructación de gas y el movimiento de los alimentos hacia el omaso.

La inspección visual del rumen vacío revela que la cavidad de la víscera presenta un movimiento casi continuo, los diversos pilares musculares ayudan a que las paredes se muevan alternando en consecuencia las diversas subdivisiones de la cavidad.

La actividad motora del retículo-rumen puede dividirse en:

1. Contracciones primarias o ciclo de mezcla
2. Contracciones secundarias o contracciones para eructar.

Se ha demostrado que la actividad motora puede afectarse por el consumo de alimentos, por la rumia, el meteorismo, por la privación de alimento y agua, con el resultado de que puede producirse una amplia variación en la actividad motora.

#### **1.9.1.1 Contracciones primarias**

Este tipo de contracciones se inician primero en el retículo, donde inicia el ciclo normal. Todo comienza con una contracción inicial brusca del retículo y del pliegue retículo-ruminal. Posteriormente hay una segunda contracción del retículo, tras la cuál la onda se dirige hacia el rumen. Estos hechos determinan una onda gradual de contracción seguida de una onda de relajación (Church, 1974d).

### **1.9.1.2 Contracciones secundarias**

Las contracciones del rumen que afectan tan sólo a una parte del órgano se consideran como secundarias. Estas contracciones se completan en unos 30 segundos en el ganado vacuno y van asociadas, aunque no siempre, con los eructos. La ausencia en la movilidad del rumen se asocia a los periodos de sueño aparente en los animales.

Los eructos pueden presentarse durante las contracciones primarias. Durante las contracciones secundarias serán más frecuentes cuando la formación de gas sea rápida; es decir 2-6 horas después de una comida y también, después de un periodo de rumia (Church, 1974d).

## **1.10 Rumia**

El fenómeno de la rumia (o nueva masticación) del contenido ruminal ingerido es uno de los aspectos más característicos de los rumiantes. Incluye la regurgitación de la ingesta desde el retículo-rumen, la deglución de los líquidos regurgitados y la nueva masticación de los sólidos, acompañada de una nueva insalivación y deglución del bolo alimenticio.

### **1.10.1 Los mecanismos de la rumia**

La regurgitación durante la rumia va asociada con una contracción extrarreticular. Esto implica una contracción brusca del diafragma y una presión negativa en la tráquea. Acompañada por una presión negativa en la cavidad torácica y un aumento en la presión en el cardias, lo que puede explicar la aspiración del contenido del retículo hacia el esófago. Esta aspiración se ve facilitada porque la ingesta en el retículo es más fluida (con un menor contenido de sustancia seca), que la del saco dorsal del rumen (Church, 1974d).

Los movimientos desde la porción distal del esófago hasta la boca se deben aparentemente al hecho de que los músculos del esófago son estriados, por lo tanto capaces de contracciones rápidas.

Cuando el material llega a la boca, el exceso de líquido es deglutido para dar lugar a una nueva reinsalivación y deglución del bolo alimenticio.

Los sólidos regurgitados durante la rumia vuelven a ser masticados de una manera más cuidadosa que en la ingestión inicial.

Durante la rumia, el bolo se vuelve a insalivar, la secreción salival es de distinta naturaleza, que la producida durante la primera masticación de los alimentos.

### **1.10.2 Tiempo empleado en la rumia**

El tiempo empleado en la rumia se divide generalmente en muchos periodos con intervalos para el consumo de alimentos, bebidas y descanso intercalados. De 15-18 periodos de rumia por día, que totalizan 7-9 horas/día (Church, 1974d).

El tiempo destinado a la rumia por las ovejas es significativamente menor cuando desciende la cantidad de pastos disponibles.

### **1.10.3 Estímulo de la rumia**

Los factores que estimulan o inhiben la rumia no se conocen a ciencia cierta; sin embargo, el estímulo táctil del epitelio reticular y ruminal es muy poderoso. La alimentación exclusiva a base de cereales o heno finamente molturado la anulan. La rumia se iniciaba como resultado de un estímulo táctil del epitelio del retículo-rumen provocado por los alimentos gruesos (Church, 1974d).

### **1.11 Eructos**

Los eructos constituyen un mecanismo para que los rumiantes se liberen de grandes cantidades de gases producidos en el estómago. El volumen medio de gas producido en el retículo-rumen en ovejas es de unos 5 l/h (Church, 1974d).

El gas en el esófago torácico se ve forzado al salir hacia la nasofaringe. La glotis permanece abierta y los labios se cierran durante el eructo. El eructo es un proceso relativamente silencioso.

El eructo se estimula por la presión de gas en el rumen; mientras que la rumia se estimula por mecanismos táctiles y probablemente químicos.

### **1.12 Movilidad del omaso**

Las materias semilíquidas procedentes del retículo penetran en el omaso a través del orificio retículo-omasal y las porciones más fluidas parece ser que se introducen en el abomaso por el canal omasal (Church, 1974d).

### **1.13 Movilidad del abomaso**

Las contracciones del abomaso son semejantes a las observadas en el estómago simple. Muestra numerosas contracciones y relajaciones (ondas peristálticas) (Church, 1974d).

### **1.14 Naturaleza del contenido del rumen**

#### **1.14.1 Densidad del contenido ruminal**

La mayor parte de la ingesta examinada tiene una densidad entre 1.022 y 1.055 g/cm<sup>3</sup> (Church, 1974e). Así que se podría decir que la densidad del material



alimenticio dentro de los preestómagos es de  $1 \text{ g/cm}^3$ , pero esta puede variar dependiendo del alimento y la cantidad de líquidos ingeridos.

### **1.14.2 Temperatura del rumen**

La temperatura normal del rumen es de 39-40 °C. La fermentación activa de alimentos puede producir temperaturas ruminales de hasta 41 °C. Las temperaturas del rumen tienden a variar, lo que se debe parcialmente a la ingestión del agua.

### **1.14.3 pH del rumen**

Las fluctuaciones en el pH del rumen reflejan los cambios en las cantidades de ácidos orgánicos que se acumulan en la ingesta y la cantidad de saliva que se produce. Este alcanza su valor más bajo a las 2-6 horas de la toma de alimentos.

El nitrógeno es un nutriente muy importante para los rumiantes, es el componente primordial de las proteínas (aminoácidos). Sin la intervención microbiana los rumiantes no podrían utilizar el nitrógeno presente en las plantas (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985).

La bacteria obtiene el nitrógeno de las plantas en su forma primaria (amoníaco), y lo emplea para la formación de proteínas bacterianas; éstas a su vez son consumidas por los animales que las hospedan; de esta forma las proteínas que producen son empleadas para la formación de proteínas animales y depósito en leche, lana, o tejidos fetales o animales.

Las bacterias ruminales en ocasiones no producen las suficientes proteínas para cubrir las necesidades de los rumiantes. En tales casos, la producción de los animales depende de la habilidad para seleccionar su alimento o suplemento alimenticio y de esta forma maximizar la producción bacteriana.

El intestino grueso es otro sitio de crecimiento bacteriano. A diferencia de las bacterias del rumen, las bacterias del intestino grueso son excretadas sin ser expuestas al proceso de digestión, de esta forma la fermentación en el intestino grueso incrementa la recuperación de energía, pero no de nitrógeno.

La microbiota nativa del rumen es la productora de la totalidad de los aminoácidos requeridos por los rumiantes. Por lo tanto es muy importante conocer todos los microorganismos presentes en el rumen y los factores que afectan su población (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985).

### **1.15 Microbiología del rumen**

El rumen presenta un ambiente muy favorable para el crecimiento bacteriano. Valores de pH entre 5.5 a 7 y temperatura entre 39 a 40 °C son óptimos para muchos de los sistemas enzimáticos; el alimento llega de una forma continua y las contracciones de las paredes del estómago favorecen la puesta en contacto de los microorganismos en todo momento con alimentos recién ingeridos o rumiados. Las condiciones de humedad de igual forma son favorables para los microorganismos. Algunos cálculos estiman que puede llegar a constituir el 10% del contenido ruminal. (Church, 1974f)

La microbiota presente en el rumen es un sistema complejo de microorganismos no enteramente conocido. La población es diversa, pero presentan interdependencia (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985). Las condiciones del rumen son anaerobias, las formas microbianas encontradas son casi en su totalidad anaerobias o facultativas.

Para poder considerar a un microorganismo como típico del rumen se requiere:

1. Ser capaz de vivir anaeróbicamente.

2. Producir un metabolito que se encuentre en el rumen.
3. Haber por lo menos un millón/g de éste en el líquido ruminal.

Los microorganismos presentes en el rumen son: bacterias, protozoarios y levaduras.

### **1.15.1 Bacterias del rumen**

La mayor parte de las bacterias del rumen son cocos o bacilos cortos cuyo tamaño oscila de 0.4 a 1  $\mu\text{m}$  de diámetro y de 1 a 3  $\mu\text{m}$  de longitud. También formas como espiroquetas, rosetas, ovals y tetracocos. Algunas se pueden identificar por su forma o tamaño; algunas otras son flageladas (Church, 1974f).

Para su clasificación es útil la tinción de Gram entre otras pruebas. Los productos de fermentación brindan información acerca de la producción de ácidos y gases. Por otro lado las características nutritivas de las bacterias son muy variadas, algunas requieren de vitaminas, ácidos orgánicos, minerales.

#### **1.15.1.1 Clasificación de bacterias en el rumen**

1. Bacterias celulolíticas.

Tienen la capacidad bioquímica de producir enzimas celulolíticas que hidrolizan la celulosa. Pueden utilizar la celobiosa (disacárido que contiene glucosa unida por puentes beta). Este tipo de bacterias se encuentran en grandes concentraciones en el rumen.

2. Bacterias que degradan la hemicelulosa.

La hemicelulosa es un polisacárido que contiene pectosas, hexosas y en ocasiones ácidos urónicos. Constituyente importante de las plantas. Los organismos que hidrolizan la celulosa suelen ser capaces de utilizar también la hemicelulosa.

### 3. Bacterias amilolíticas.

Digieren almidón. Se encuentran en mayores porcentajes en animales cuya ración alimenticia es rica en almidón.

### 4. Bacterias que utilizan azúcares.

Las plantas jóvenes contienen grandes cantidades de carbohidratos solubles en agua y estos podrían ser utilizados por las bacterias. En el rumen de animales jóvenes se encuentran grandes concentraciones de microorganismos capaces de utilizar la lactosa.

### 5. Bacterias que utilizan ácidos.

Utilizan ácido succínico, málico, fumárico, acético. El ácido oxálico es un componente que descomponen los microorganismos del rumen.

### 6. Bacterias proteolíticas.

Bacterias ruminales que emplean aminoácidos como fuente primaria de energía.

### 7. Organismos productores de amoníaco.

Producen amoníaco a partir de varias fuentes. Este producto se encuentra de forma invariable en el líquido ruminal.

### 8. Bacterias que producen metano.

Son organismos en cantidades relativamente grandes. Requieren para su crecimiento hidrogeno, bióxido de carbono y un factor no identificado.

### 9. Bacterias lipolíticas.

Son capaces de utilizar el glicerol y de obtenerlo por hidrólisis a partir de moléculas de grasa. Otros hidrogenan ácidos grasos insaturados, metabolizan ácidos grasos de cadena larga hasta convertirlos en cetonas.

## 10. Organismos que sintetizan vitaminas.

Son capaces de sintetizar varios de los miembros del grupo B.

En 1953 se aislaron 896 cepas y organismos diferentes en el de ganado vacuno. De éstas, el 98% eran anaerobias, sólo el 6% producía H<sub>2</sub>S, el 21% licuaba la gelatina, 39% utilizaban el almidón, el 14% utilizaba la celulosa, el 72% utilizaba la glucosa, el 54% utilizaba la xilosa y el 71% utilizaba la celobiosa (Church, 1974f).

Recientemente han sido caracterizadas las espiroquetas en el rumen; su cantidad ha sido variable entre  $4 \times 10^5$  a  $4 \times 10^6$  células por mililitro de líquido ruminal. Trece especies fueron caracterizadas. Se demostró que utilizaban productos poliméricos hidrolizados de las plantas, los cuales no fermentan para la producción de aminoácidos. De esta forma se observa que estos organismos contribuyen a la degradación del material polisacárido de las plantas (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985).

La producción de antibióticos naturales por los microorganismos del rumen impide la invasión de otras formas microbianas no nativas del rumen (Church, 1974f).

### **1.15.1.2 Productos de fermentación**

Los productos de fermentación resultantes de la acción bacteriana son muy variados y dependen de la naturaleza del sustrato y de la especie del microorganismo presente.

En el rumen la mayor parte de los ácidos están representados por el acético, propiónico, y butírico, con menores cantidades de otros ácidos volátiles.

### **1.15.2 Protozoarios del rumen.**

Se sabe de la existencia de los protozoarios en el rumen desde mediados del siglo XIX. Son de mayor tamaño que las bacterias y pueden verse fácilmente con la ayuda de un microscopio.

Los protozoarios que se encuentran en el rumen son especies ciliadas, aunque también algunos en vez de cilios presentan flagelos, especialmente en los rumiantes jóvenes.

La clasificación se basa en la morfología celular. Antiguamente se solía dividir en dos ordenes: holotricos y oligotricos. Su tamaño varía desde 38  $\mu\text{m}$  de longitud por 15  $\mu\text{m}$  de ancho, y en número pueden ser desde 200 mil a 2 millones/ml. Pueden metabolizar la glucosa, fructosa, sucrosa, insulina, polifruetosa, almidón granular y pectinas. No se ha establecido la utilización de proteínas u otras fuentes de nitrógeno. Aunque muchas especies ingieren bacterias.

Las especies de protozoarios encontradas en el rumen varían con la dieta, estación del año y situación geográfica. Muchas especies de protozoarios son comunes a más de una especie de rumiante (Church, 1974f).

El establecimiento de las poblaciones de protozoarios ciliados en los animales jóvenes requiere el contacto con animales más viejos y provistos de su dotación protozoaria. El aislamiento de los animales recién nacidos de otros animales más viejos impide el desarrollo de ciliados, aunque hay algunas especies flageladas que no parecen requerir de este contacto, siempre que el pH del rumen sea relativamente alto (igual o mayor a 6). Los ciliados se establecen en la tercera semana de vida en los terneros, alcanzando la situación de los adultos hacia la sexta semana. Grandes tomas de leche o grano tienden a inhibir el desarrollo de las poblaciones ciliadas.

La presencia de protozoarios aumenta la concentración de amoniaco en el rumen, pero no los niveles de urea en el plasma. Las concentraciones de aminoácidos en el plasma son más bajas en los animales con protozoarios que en los que carecían de

ellos. La digestibilidad de materia seca, de proteínas, de fibras y de materias orgánicas aumenta en los corderos con protozoarios. En animales con protozoarios los niveles de los ácidos grasos volátiles (AGV) tienden a ser más altos, y el pH tiende a ser más bajo.

Los protozoarios producen algunas diferencias en el metabolismo del rumen. Parecen mejorar el aumento de peso vivo, esto como resultado de una mayor digestibilidad, y niveles más altos de AGV que indican una completa digestión ruminal. Altos niveles de amoníaco podrían indicar una mejor digestión de las proteínas (Church, 1974f).

Por otro lado la población de protozoarios se ve disminuida cuando el valor del pH ruminal es menor o igual a 5.4 en ovejas adultas.

Los protozoarios holotricos aparecen en grandes cantidades en animales de pastoreo y en aquellos que consumen dietas formadas por mucho heno, esto debido a la presencia de azúcares disueltos procedentes de materia vegetal ingerida.

Los protozoarios tienen un tiempo de reproducción de aproximadamente 15 horas. Si las condiciones ambientales en el rumen son de mucho movimiento y con partículas de material muy áspero, el número de protozoarios se reduce, esto en comparación con animales que se alimentan con partículas finas. Más del 50% de las proteínas microbianas en el rumen son producidas por los protozoarios, aunque únicamente del 20 al 30% del nitrógeno microbiano llega al intestino delgado, en donde se encuentran otros protozoarios ciliados (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985).

Los protozoarios son sensibles al pH. Si en el rumen el pH se encuentra en rangos de 5.5 a 8.0 por largos periodos se reduce la población de los mismos, ya que su óptimo es de 6.5.

### **1.15.3 Fungi**

El grupo fungi ha sido recientemente identificado en el rumen, teniendo un rol significativo en la digestión de fibras. De esta forma los índices de ingesta de fibra son proporcionales a la concentración de microorganismos del grupo fungi.

Estudios recientes demuestran que los hongos y las espiroquetas determinan los requerimientos nutricionales para los rumiantes. Los hongos interactúan con la masa de bacterias y protozoarios; todos bajo la prosperidad y abundancia de la alimentación de la materia orgánica en el rumen (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985).

### **1.15.4 Crecimiento y flujo microbiano**

En general el rango de crecimiento de cualquier bacteria esta en función del balance de substrato y de la disponibilidad de nutrientes por unidad de tiempo.

Las poblaciones bacterianas son reemplazadas constantemente por diferencias de edad, es decir viejas por nuevas (Subcomité de Empleo del Nitrógeno en Rumiantes, Comité en Nutrición Animal, Consejo de Investigación Nacional 1985).

### **1.16 Evolución de las formas farmacéuticas de uso veterinario**

Las formas farmacéuticas de uso veterinario en la actualidad, son más diversas y van de acuerdo al padecimiento del animal así como a la facilidad de administración. En este caso se abordarán formas farmacéuticas destinadas a animales de producción y no de compañía.

Los primeros medicamentos desarrollados para curar enfermedades en animales de producción fueron destinados a curar padecimientos de origen parasitario, ya que la mayoría de estos animales son llevados a pastar en colinas o grandes extensiones



territoriales ricas en vegetación silvestre, donde la presencia de parásitos es conocida. Las infestaciones de parásitos pueden llevarse a cabo de forma sistémica o bien permanecer sobre el ganado, es decir, en su piel, orejas, rabo, ojos.

Las formas farmacéuticas empleadas para parásitos internos son principalmente suspensiones orales, así como subcutáneas y en la actualidad con bolos intraruminales. Para el tratamiento de ectoparásitos o parásitos externos, se recurría a formas de dosificación en las cuales el fármaco quedaba disponible de forma inmediata y en grandes cantidades sobre la piel del ganado, lo cual provocaba la rápida resistencia de los parásitos a muchos de los fármacos empleados para su tratamiento, haciendo más complicada la posible erradicación de infestaciones en el ganado, lo que perjudica económicamente a los productores, al imposibilitar la exportación de productos derivados de los animales así como la salud de los consumidores (Miller 2000).

Hoy en día existe ya una gran variedad de formas farmacéuticas destinadas a distintas vías de administración como lo podrían ser:

- a) Oral (tanto para animales monogástricos como para poligástricos)
- b) Nasal
- c) Rectal
- d) Vaginal
- e) Inyectables musculares, subcutáneos y endovenosas.
- f) Oftálmicas
- g) Óticas

Los primeros medicamentos tópicos para el tratamiento de ectoparásitos consistían en dispersar un pesticida en aceite y colocarlo en las zonas afectadas. Otro consistía en colocar el insecticida en bolsas porosas, las cuales eran colgadas en lo alto de un

cuarto y se hacía pasar el ganado a través de ellos, para que las bolsas espolvorearan parte del insecticida a los animales, lo que de alguna forma representaba el primer acercamiento a la aplicación de liberación modificada de fármacos; sin embargo, como las administraciones tenían que ser repetidas el ganado comenzó a mostrar irritaciones en la piel a causa del pesticida.

La innovación en el tratamiento de ectoparásitos se dió cuando se introdujeron collares y aretes de polímeros, impregnados de insecticida, por los años 60's. Se dieron cuenta que estos dispositivos eran efectivos por lapsos de una semana o hasta un mes, gracias a la incorporación de polímeros (que permitían una liberación modificada del fármaco) lo que dió la pauta a investigadores para el desarrollo de accesorios externos (Miller 2000).

Sin embargo, estos dispositivos requieren de aplicaciones repetidas o bien tener que recurrir a hacer perforaciones en zonas específicas del animal, esto no significa que sea una mala idea, sino que para tratar un padecimiento no se tiene que causar un dolor extra a lo que podría ser el padecimiento de la enfermedad. Por otro lado, la invención de bolos intraruminales es una idea apropiada para el tratamiento de varias enfermedades, no obstante, la mayoría de los que se comercializan poseen dentro de su formulación compuestos o aditamentos que no son comunes dentro de la industria farmacéutica. Por lo anterior se tiene que trabajar más en ese aspecto, ya que no se esta pensando a futuro, es decir, el hombre debe de pensar que algún día ese animal podría llegar a ser consumido por él mismo y no es apetecible saber que la carne que está consumiendo haya estado en contacto con material extraño como pegaazulejo, cemento o bien acero inoxidable. (Ghirardi et al, 2006 y Olvera et al, 2005)

## **Hipótesis**

Si los bolos intraruminales obtenidos por el proceso de extrusión en caliente no son regurgitados, entonces representarán una alternativa en la administración de una gran variedad de fármacos que se liberarán a una velocidad controlada.

### **3 Objetivos**

#### General

Desarrollar una formulación farmacéutica veterinaria por medio del proceso de extrusión en caliente, con densidad adecuada y capaz de formar bolos compactos que faciliten y mejoren la administración oral de fármacos en rumiantes.

#### Particulares

- a) Implementar la tecnología de extrusión en caliente, usando una máquina de laboratorio de un tornillo, para obtener extrudidos de forma cilíndrica con la finalidad de ser administrados a rumiantes como un bolo intraruminal.
- b) Estudiar las variables del proceso en la técnica de extrusión en caliente y sus efectos sobre las propiedades de bolos intraruminales.
- c) Evaluar la retención de los bolos intraruminales, por medio de examen radiográfico en borrego, para determinar la permanencia y su potencial uso como sistema de liberación modificada.
- d) Proponer este método como una alternativa en la elaboración continua de formas farmacéuticas sólidas para uso veterinario.

## 4 Materiales y Equipo

### Material:

Cajas Petri de vidrio

Espátula

Agitador de vidrio

Pipeta volumétrica de 1 ml

Vaso de precipitados de 50 ml

Bureta de 50 ml

### Material biológico:

Borrego macho de la raza *Rambouillet Mexicano*

### Equipo:

1 Parrilla eléctrica (CIMAREC Barnstead/Thermolyne Equipar, México)

1 Termómetro Infrarrojo (OAKTON temotester IR, Oakton Instruments, E. U.)

Agitador de velocidad variable (RZR-1, Caframo<sup>®</sup>, Alemania)

Extrusora de laboratorio de un tornillo (Beutelspacher, México)

Disolutor Optimal Control (Modelo DT1, Cary, E. U.)

Microscopio de barrido de electrones (JSM-25 S II, Japón)

Cámara de recubrimiento con oro (JFC-1 100 JEOL, Japón)

Tableteadora de compresión directa (Carver C, E. U.)

Kónica Minolta (SRX-101 A Japón)

Reactivos:

Eudragit<sup>®</sup> RS100 (Helm, México)

Triacetina (Atanor<sup>®</sup>, Argentina)

BaSO<sub>4</sub> (Alquimia Mexicana, S. de RL, México)

Cera de Candeuba (Multiceras<sup>®</sup>, México)

Hierro reducido en polvo (CEDROSA, México)

Amortiguador de citratos pH 5 (según USP)

Amortiguador de fosfatos pH 7 (según USP)

Líquido ruminal obtenido por aspiración del estómago de un rumiante

## 5 Desarrollo Experimental

### 5.1 Determinación de la temperatura de formación de película uniforme del Eudragit<sup>®</sup> RS 100

La primera parte de la experimentación consistió en realizar evaluaciones al polímero (Eudragit<sup>®</sup> RS 100) en presencia del plastificante (triacetina), a temperaturas y proporciones variables de plastificante, para encontrar las condiciones apropiadas del proceso. El polímero y el plastificante fueron calentados en una parrilla eléctrica a temperaturas de 100-130 °C (100, 110, 120 y 130 °C). Las proporciones de triacetina fueron del 2.5-15% p/p (2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5 y 15.0% p/p). Después se evaluó visualmente cual de estos sistemas presentó la mayor formación de película.

En cada ensayo el peso total fue de 4 g, por lo que las proporciones de triacetina y Eudragit<sup>®</sup> RS100 fueron variables, esto se determinó en base al estudio de Follonier et al. (1994), quien recomienda la triacetina en proporciones del 5-10% (p/p). En la Tabla 4 se muestran los sistemas empleados.

Tabla 4. Proporciones de los compuestos empleados en la determinación de formación de película

<b>Triacetina (% p/p)</b>	<b>Eudragit<sup>®</sup> RS100 (% p/p)</b>
2.5	97.5
5.0	95.0
7.5	92.5
10.0	90.0
12.5	87.5
15.0	85.0

## 5.2 Incorporación del agente densificador ( $\text{BaSO}_4$ )

La segunda etapa consistió en la evaluación de las condiciones de temperatura y proporción de plastificante, pero ahora en presencia del agente densificador, que inicialmente fue el sulfato de bario. La elección de este agente se basó en las propiedades fisicoquímicas que posee, la principal es su densidad de 4.5 g/ml, color blanco, insípido e inodoro, prácticamente insoluble en agua; estable a la temperatura de extrusión, ya que funde a 1600 °C; es completamente atóxico para el hombre razón por la que se emplea en estudios de rayos X. Gracias a su alta radioopacidad es ampliamente usado para estudios en el aparato gastrointestinal, respiratorio, urinario y es inerte al pulmón humano (Nordberg 2003).

Para determinar la influencia del  $\text{BaSO}_4$  en la formación de película uniforme, se volvió a recurrir a un análisis, en el cual se mantuvo constante la temperatura de la experimentación anterior (130 °C), mientras que las cantidades de plastificante y densificador fueron las que variaron en proporción ( $\text{BaSO}_4$  40, 60, 70 y 80% p/p y triacetina 2.5, 7.5 y 15% p/p).

## 5.3 Obtención de comprimidos por compresión directa

Después de la evaluación anterior, se decidió comprimir (por compresión directa en una tableteadora Carver C., U. S. A.) una mezcla de  $\text{BaSO}_4$  con Eudragit<sup>®</sup> RS100 en diferentes proporciones, como se muestra en la Tabla 5. La intención de realizar esta actividad fue la de determinar la densidad de los comprimidos obtenidos en cada una de las experiencias, y de ésta forma saber a que proporciones se debería trabajar para obtener la densidad apropiada (mayor de 2.0 g/cm<sup>3</sup> para ser retenido en el preestómago de los rumiantes).



Tabla 5: Proporciones de densificante y de polímero para su compresión directa

Experiencia	Componente	Proporción (% p/p)
1	BaSO <sub>4</sub>	99
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	0
	Talco	1
2	BaSO <sub>4</sub>	79
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	20
	Talco	1
3	BaSO <sub>4</sub>	59
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	40
	Talco	1
4	BaSO <sub>4</sub>	39
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	60
	Talco	1

A cada uno de los comprimidos obtenidos de esta experimentación se les determinó la densidad, mediante la medición de su volumen por medio del empleo de la fórmula correspondiente al volumen de un cilindro ( $V = \Pi r^2 h$ ).

La masa se obtuvo pesando los comprimidos obtenidos de cada uno de los eventos. Estos datos de masa y volumen, fueron sustituidos en la fórmula de densidad ( $\rho = m/v$ ), que es la respuesta buscada durante toda la experimentación.

#### 5.4 Extrusión de sistemas con BaSO<sub>4</sub> como densificante

Se realizó la extrusión de dos sistemas (mostrados en la Tabla 6), los de mayor proporción de BaSO<sub>4</sub>, con la finalidad de obtener bolos con densidades superiores a las buscadas, además de evaluar el comportamiento de los materiales en las condiciones de presión, fricción y temperatura que proporciona el equipo.

Tabla 6. Sistemas sometidos a extrusión con elevada cantidad de BaSO<sub>4</sub>

Sistema	Compuesto	Proporción (% p/p)
1	Eudragit <sup>®</sup> RS100	30
	BaSO <sub>4</sub>	67
	Triacetina	3
2	Eudragit <sup>®</sup> RS100	50
	BaSO <sub>4</sub>	47
	Triacetina	3

Las condiciones de temperatura que se requirieron para extruir son las mostradas en la Figura 16.

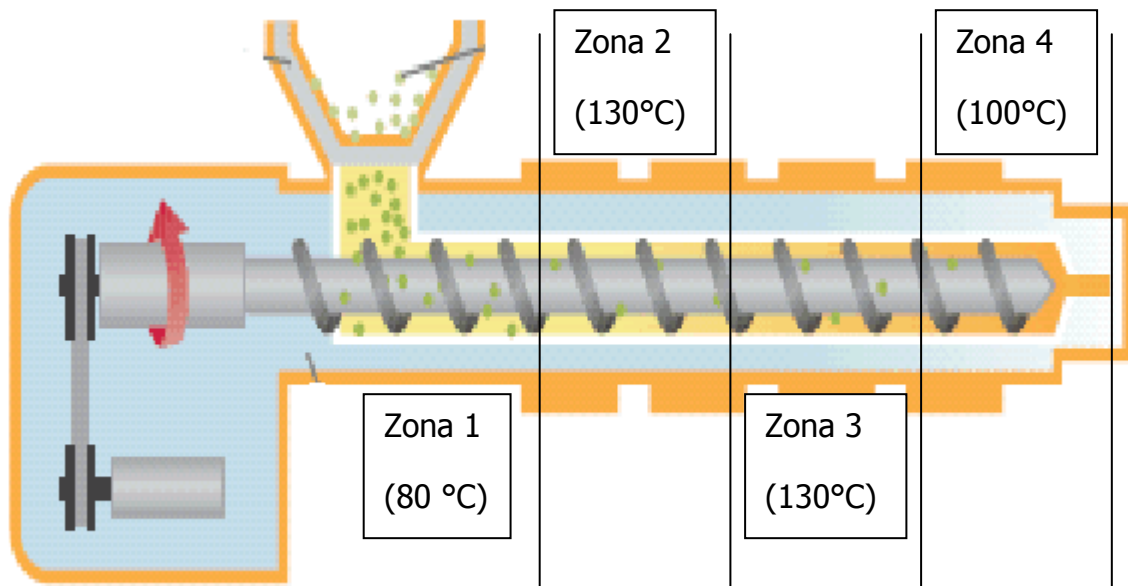


Figura 16. Condiciones de temperatura usadas en la extrusora. (imagen modificada de <http://www.quiminet.com.mx/pr2/Extrusi%F3n%2Btuber%EDa.htm>)

### 5.5 Cambio del agente densificador

Debido a que los resultados obtenidos mediante la extrusión de los sistemas con  $\text{BaSO}_4$  como agente densificador no proporcionaron los resultados requeridos (densidad superior a  $2 \text{ g/cm}^3$  superficies lisas y bordes redondeados) se decidió cambiar el densificador de la formulación por el hierro reducido, el cual por sí solo posee una densidad relativa de  $7.8 \text{ g/cm}^3$ . La FDA reporta suplementos minerales de hierro para lechones, las presentaciones de éste suplemento son en suspensión oral e inyectable, ambas para la prevención de anemia en cerdos recién nacidos, ya que estos requieren al día de 7 a 8 mg, por el contrario dosis mayores a 200 mg/Kg pueden provocarles diarrea y posible toxicidad (Walt D., 2007). Las cantidades que utilizamos están por debajo de estas condiciones.

Sin embargo, por cuestiones de cuidado para el equipo, el distribuidor recomendó no utilizar elevadas cantidades de hierro para prolongar la integridad del tornillo así como del cañón de la máquina.

De esta forma se realizaron experiencias de extrusión con formulaciones de polímero, plastificante y hierro. En la Tabla 7 se resumen las proporciones de las dos formulaciones que se sometieron al proceso de extrusión.

Tabla 7. Experiencias realizadas con hierro reducido, como densificador.

Sistema	Proporción de polímero (% p/p)	Proporción de hierro (% p/p)	Proporción de plastificante (% p/p)
1	82	15	3
2	67	30	3

Las condiciones de temperatura empleadas para esta extrusión fueron iguales a las manejadas en la experiencia anterior (Figura 16). Esto es, para la zona 1= 80 °C, para la zona 2 y 3= 130 °C y para la zona 4= 100 °C.

## 5.6 Cambio de sistema matricial

Una vez concluida la experiencia anterior se decidió cambiar el sistema matricial polimérico por uno formado de cera, (cera de candeuba), esto fue debido a que se encontró evidencia bibliográfica (Yasuhiko et al 1996) en la cual se menciona la gran capacidad que tienen estos materiales para formar adecuados sistemas matriciales en bajas proporciones. Otra de las razones por las que se cambió a este sistema matricial fue que: la limpieza del equipo se facilitaba más con la cera, además de que

resultaba más beneficioso para el costo de la formulación y se obtuvieron menos variaciones de los resultados en comparación con el polímero. La cera de candeuba es una mezcla de cera de candelilla y cera de carnauba, ambas de origen natural y con puntos de fusión muy adecuados para trabajarse en la extrusora y formar compactos de buena calidad.

### 5.7 Diseño de mezclas de excipientes

Una vez que se decidió el cambio de material para el sistema matricial, se optó por incorporar en la formulación a los dos densificadores (Fe reducido y BaSO<sub>4</sub>), es decir emplearlos en mezclas de proporciones variables, para lo cual se recurrió a un diseño de mezclas, este se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8. Diseño de mezclas de excipientes

Experiencia	Cera de candeuba (% p/p)	Fe reducido (% p/p)	BaSO <sub>4</sub> (% p/p)
1	100	0.00	0.00
2	0.00	100	0.00
3	0.00	0.00	100
4	50.0	50.0	0.00
5	50.0	0.00	50.0
6	0.00	50.0	50.0
7	33.3	33.3	33.3
8	67.0	16.0	17.0
9	17.0	66.0	17.0
10	17.0	16.0	67.0

## 5.8 Pruebas de integridad a medios

Los bolos que reunieron las características deseadas fueron sometidos a pruebas de integridad a tres medios (amortiguador de citratos pH 5, amortiguador de fosfatos pH 7 y líquido ruminal obtenido de borrego por medio de aspiración directa de rumen a través de una sonda) para lo cual se empleó un disolutor de paletas tipo USP II; todos estos bolos se mantuvieron a temperatura de 37 °C y agitación constante, por un periodo superior a 30 días. Se revisó cada uno de los bolos visualmente y por medio de microscopía electrónica de barrido (MEB) antes y después de concluir esta determinación, con la finalidad de evaluar la integridad física de los mismos.

Para poder analizar la estructura interna de los bolos mediante MEB, estos fueron cuidadosamente fracturados para no modificar la estructura interna y externa. Los fragmentos de los bolos fueron pegados con pintura de plata en un porta muestra; se recubrieron con una pequeña capa de oro ~ 20 nm (1200 V, 5 mA y 0.15 Torr durante 6 minutos) en una campana para recubrimiento con oro (JFC-110, JEOL). Las muestras fueron observadas en un microscopio electrónico de barrido JSM-25 S II (JEOL, Japón).

## 5.9 Evaluación de retención en los preestómagos de rumiantes

La última etapa de evaluación consistió en el análisis de la retención *in vivo* del bolo dentro de los preestómagos de un borrego macho joven de la raza *Rambouillet Mexicano*. Para evidenciar la permanencia del mini bolo se recurrió a un estudio radiográfico.

El borrego se mantuvo bajo condiciones normales de alimentación y actividad física. Su alimento consistió en un concentrado de mantenimiento y forraje, así como agua, todo a saciedad del animal.

El estudio de rayos X se realizó en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 4, las placas fueron tomadas diariamente en el laboratorio de Anatomía

Topográfica. El equipo utilizado fue un aparato de rayos X portátil SOYEE-SY-31-100P 60-100 KV, 10-30 mA, 0.3- 5 segundos. El borrego fue colocado sobre un chasis de 11 x 14 ó 14 x 17 sobre su costado derecho y se mantuvo con las extremidades extendidas, para mantenerlo inmóvil. El área de radiación fue el área de interés.

## 6 Resultados y Análisis de Resultados

### 6.1 Determinación de la temperatura de formación de película uniforme del Eudragit<sup>®</sup> RS100

En la Tabla 9 se muestran los resultados cualitativos de la experimentación, estos demostraron que la temperatura a la cual el polímero formaba una película uniforme con la menor cantidad de plastificante era a 130 °C, la intención de evaluar esto fue encontrar las proporciones adecuadas para extrapolar dicho sistema al proceso de extrusión y relacionar la temperatura de formación de película del polímero con un buen procesamiento de la muestra. Sin embargo, a temperaturas menores también se observó una formación de película pero sólo en los sistemas en los que la cantidad de plastificante era superior al 10%. Por otro lado los sistemas con más del 10% de plastificante también formaron película uniforme, pero la cantidad de plastificante fue muy elevada. Gracias a esto se pudo establecer que la temperatura de extrusión fuera de 130 °C y la cantidad óptima de plastificante de 7%.

Tabla 9. Resultados de la temperatura de formación de película

T (°C)	Triacetina (% p/p)					
	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0
100	+	+	+	++	++	+++
110	+	+	++	++	+++	+++
120	+	++	++	+++	+++	+++
130	++	++	+++	+++	+++	+++

+ Mínima formación de película

++ Formación de película con polvo disperso

+++ Formación de película uniforme (óptimo resultado)



## 6.2 Incorporación del agente densificador

Los resultados obtenidos de esta experimentación, en que se evaluó el impacto que tenía la incorporación del densificador ( $\text{BaSO}_4$ ), evidenciaron que sólo los sistemas con mayor cantidad de plastificante, fueron los que formaron una película uniforme, sin presencia de polvo disperso.

Por esta razón se procedió a realizar un lote con 60%  $\text{BaSO}_4$ , 33% Eudragit® RS100 y 7% Triacetina con la finalidad de someterlos al proceso de extrusión.

No obstante, la cantidad de plastificante fue muy elevada y al mezclar los componentes se ocasionó un fenómeno de sobreplastificación, se formaron agregados de gran tamaño y fue imposible homogeneizar los componentes debido a sus diferencias de tamaño. De ésta forma se procedió a cernir la mezcla para homogeneizar el tamaño de partícula, pero la fricción generada en el equipo provocó que el polímero comenzara a llegar a su Tg. Por lo que esta proporción de mezcla no fue apropiada debido al exceso de plastificante en la formulación.

## 6.3 Obtención de comprimidos por compresión directa

El propósito de ésta experimentación fue evaluar la proporción a la que el  $\text{BaSO}_4$  proporcionaba la densidad buscada, superior a  $2 \text{ g/cm}^3$  (Cardinal, 1997 y 2000). En la Tabla 10 se muestran las densidades de los comprimidos que se obtuvieron por compresión directa. Gracias a esta evaluación se obtuvo la información necesaria para decidir que el  $\text{BaSO}_4$  por si sólo no era capaz de proporcionar la densidad mínima para evitar que el mini bolo sea regurgitado, ya que el valor máximo de densidad ( $\text{BaSO}_4$  al 99%) fue de  $2.85 \text{ g/cm}^3$ , por otro lado al 79% de  $\text{BaSO}_4$  (cantidad máxima que se pudo extruir), se obtuvo una densidad de  $1.9 \text{ g/cm}^3$ .

Tabla 10. Determinación de densidades para comprimidos obtenidos por compresión directa

Experiencia	Componente	Proporción (% p/p)	Densidad (g/cm <sup>3</sup> )
1	BaSO <sub>4</sub>	99	2.85
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	0	
	Talco	1	
2	BaSO <sub>4</sub>	79	1.90
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	20	
	Talco	1	
3	BaSO <sub>4</sub>	59	1.39
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	40	
	Talco	1	
4	BaSO <sub>4</sub>	39	1.34
	Eudragit <sup>®</sup> RS100	60	
	Talco	1	

#### 6.4 Extrusión de sistemas con BaSO<sub>4</sub> como densificante

Con los resultados obtenidos de la experiencia anterior, se realizó la extrusión de dos sistemas de formulaciones diferentes mostradas en la Tabla 11.

Tabla 11. Extrusión de sistemas con elevada cantidad de BaSO<sub>4</sub> como densificante

<b>Formulación</b>	<b>Densidad (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Apariencia de los bolos</b>
67% BaSO <sub>4</sub> 30% Eudragit® RS100 3% Triacetina	1.56	Mala apariencia, aspecto grumoso, forma irregular y quebradizos
47% BaSO <sub>4</sub> 50% Eudragit® RS100 3% Triacetina	1.06	Mala apariencia, aspecto grumoso, forma irregular y quebradizos

Ambas formulaciones fueron sometidas a las mismas condiciones de extrusión. Las condiciones de temperatura que se requirieron para extruír fueron zona 1 = 80 °C, zona 2 = 130 °C, zona 3 = 130 °C y zona 4 = 100 °C, con una velocidad de 30 rpm. Sin embargo la apariencia de los bolos fue muy mala, no presentaron superficies lisas, sus paredes eran muy irregulares y rayadas. Ambas experiencias dieron sistemas muy porosos que no cumplieron con las características deseadas.

En la figura 17 se indica la posición de las zonas de calentamiento. Donde la zona 1 está indicada con la letra A, la zona 2 con la letra B y así sucesivamente.

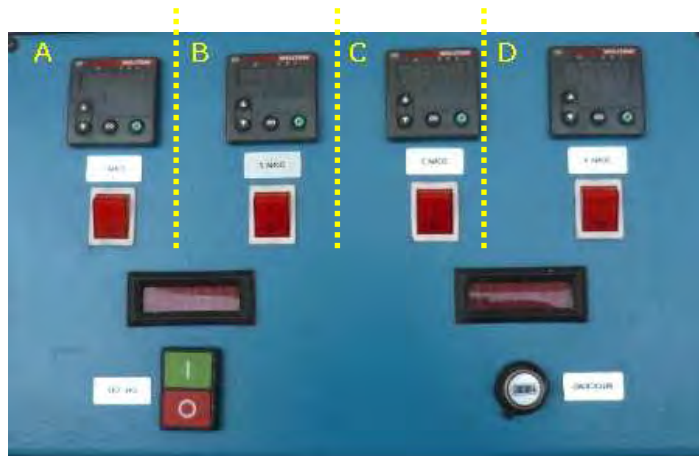


Figura 17. Ubicación de las zonas termo reguladas de la extrusora

### 6.5 Cambio del agente densificador

Con los resultados obtenidos se decidió cambiar el agente densificador por el hierro reducido. Se realizó la extrusión de dos sistemas, donde las proporciones de estas fueron del 15 y 30% (p/p de hierro), estas formulaciones se muestran en la Tabla 12. A pesar de que la apariencia de ambos sistemas era la adecuada, la densidad obtenida no fue superior a la requerida para asegurar su estancia en los preestómagos del rumiante.

Tabla 12. Experiencias realizadas con hierro reducido, como densificador.

Sistema	Proporción de polímero (% p/p)	Proporción de hierro (% p/p)	Proporción de plastificante (% p/p)	Densidad promedio (g/cm <sup>3</sup> )
1	82	15	3	1.21
2	67	30	3	1.46

## 6.6 Cambio de sistema matricial

Se decidió cambiar el Eudragit® RS100 por la cera de candeuba, la cual presentó grandes ventajas para nuestros fines, como lo son: el empleo de más bajas temperaturas de proceso con respecto al Eudragit® RS100, lo cual resulta benéfico ya que de ésta forma fármacos termosensibles son susceptibles a ser empleados en el proceso de extrusión. De igual forma se facilita la limpieza ya que de tres días que tomaba la limpieza del tornillo con el polímero, ahora con la cera sólo tomaba unos minutos; además el empleo de ceras es ventajoso, porque la cera es inerte a la mayoría de los principios activos (Zhang 1999). Pero lo más importante es que se cumple perfectamente con las características establecidas, que son superficies lisas, bordes redondeados y una densidad superior a  $2.0 \text{ g/cm}^3$ .

Las condiciones de temperatura empleadas para el procesamiento de matrices poliméricas y las de la cera de candeuba fueron diferentes entre sí: condiciones de temperatura para matrices poliméricas zona 1 =  $80 \text{ }^\circ\text{C}$ , zona 2 y 3  $130 \text{ }^\circ\text{C}$  y zona 4  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ , mientras que las condiciones de temperatura para cera de candeuba fueron zona 1 =  $71 \text{ }^\circ\text{C}$ , zona 2 =  $61 \text{ }^\circ\text{C}$ , zona 3 =  $56 \text{ }^\circ\text{C}$  y zona 4 =  $54 \text{ }^\circ\text{C}$ . Como se observa resultan menores las temperaturas empleadas en las cuatro zonas de la extrusora cuando se trabaja con la cera de candeuba en comparación a las temperaturas empleadas en el procesamiento de Eudragit® RS100.

## 6.7 Diseño de mezclas para los excipientes

Gracias al empleo de este diseño de mezclas se pudo evidenciar un panorama completo en cuanto a las densidades obtenidas. Para ello se utilizó el programa estadístico StatGraphic versión 5.0. La incorporación del  $\text{BaSO}_4$  y el hierro en conjunto dentro de la formulación brindó un panorama más amplio con respecto a las densidades deseadas. En la tabla 13 se muestran los modelos evaluados para el análisis de mezclas, aquí se observa que el modelo lineal presenta un valor de  $P =$

0.0059, con lo cual asegura que mediante este modelo se esta trabajando con una confianza superior al 99%.

Tabla 13. Modelos evaluados para el análisis de mezclas

Modelo	Valor de P
Lineal	0.0059
Cuadrático	0.0874
Cúbico especial	0.3722

En la tabla 14 se resumen las densidades obtenidas del diseño de mezclas propuesto para esta experimentación.

Tabla 14. Resultado del diseño de mezclas para los excipientes

Experiencia	Cera de candeuba (% P/P)	Fe reducido (% P/P)	BaSO <sub>4</sub> (% P/P)	Densidad (g/cm <sup>3</sup> ) calculada por fórmula
1	100	0.00	0.00	0.95
2	0.00	100	0.00	7.87
3	0.00	0.00	100	4.50
4	50.0	50.0	0.00	2.07
5	50.0	0.00	50.0	1.57
6	0.00	50.0	50.0	---
7	33.3	33.3	33.3	2.19
8	67.0	16.0	17.0	1.31
9	17.0	66.0	17.0	3.31
10	17.0	16.0	67.0	2.76

El principal requisito que debe de cumplir un bolo de los obtenidos en esta experimentación es el de tener una densidad superior a 2.0 g/cm<sup>3</sup>, de esta forma se observa en la tabla 14 que existen 6 sistemas que proporcionan la densidad necesaria para evitar que el bolo sea regurgitado. Sin embargo, los lotes 2 y 3 no pueden ser empleados como tal, debido a que no poseen dentro de su formulación cera de candeuba, lo cual los imposibilita a ser utilizados como sistemas matriciales y por consiguiente sometidos al proceso de extrusión. Por el contrario los lotes 7, 9 y 10 muestran grandes posibilidades de ser empleados en futuras experimentaciones, con carga de activos o suplementos alimenticios, ya que su densidad es superior a la preestablecida en este proyecto. Cabe mencionar que todos los bolos poseen una buena apariencia física. No obstante algunos de los lotes presentaron problemas en

su alimentación hacia la extrusora, éstos por lo regular fueron aquellos sistemas en los que la proporción de cera era superior al 30% (lotes 4, 5, 7 y 8).

El lote 10 fue el seleccionado como el sistema que sería evaluado *in vivo* en un rumiante. La alimentación de esta mezcla a la extrusora fue apropiada, esta formulación fue alimentada por gravedad a través de la tolva de alimentación. Por otra parte dicha formulación cumplió con la densidad deseada así como superficies lisas y bordes redondeados el último parámetro fue el que se utilizaron las proporciones en las que el gasto económico era menor, ya que el hierro es el componente más caro de la formulación así como agresivo para el tornillo de la extrusora.

En la Figura 18 se muestra la influencia de cada uno de los excipientes de la formulación sobre la densidad del bolo. Como se observa el hierro reducido en polvo es el excipiente que más impacta en la respuesta, con este excipiente se obtienen resultados superiores al establecido como necesario para soportar las contracciones retículo-ruminal y evitar que sea regurgitado, un comportamiento similar se observa con el  $BaSO_4$ , sin embargo la influencia que tiene sobre la respuesta es menor a la que presenta el hierro, por otro lado la cera de candeuba es el excipiente que menos influencia presentó en la respuesta obtenida.

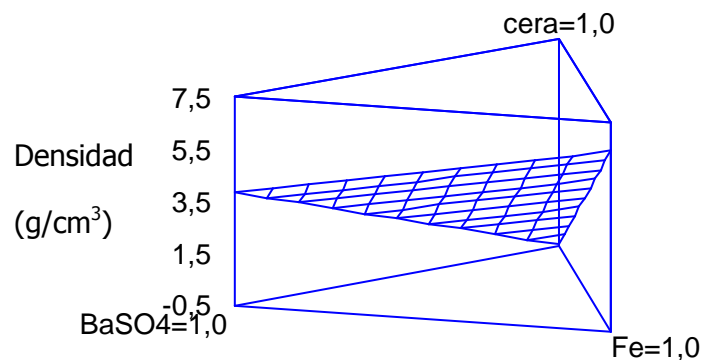


Figura 18. Estimados de la superficie de respuesta.



La Figura 19 muestra las zonas en las cuales se pueden variar las proporciones de los excipientes y obtener una densidad que se encuentra delimitada por regiones de colores. La zona en la que se trabajó para obtener los bolos fue la que se muestra en la figura con el color azul ya que esta zona asegura resultados que van en un intervalo de 1.9 a 2.7 g/cm<sup>3</sup>.

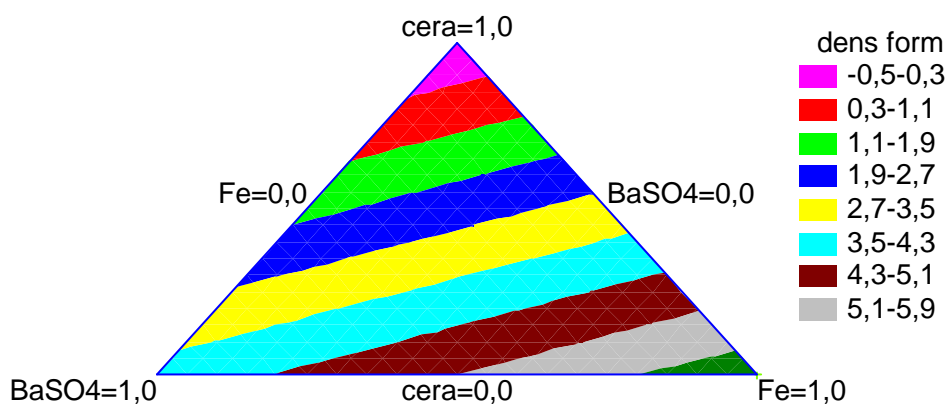


Figura 19. Diagrama ternario que delimita la respuesta a través de contornos.

En la tabla 15 se muestra el análisis de varianza que se realizó para evaluar el diseño de mezclas, por medio de un modelo lineal para explicar las variaciones de los excipientes. Donde se observa un valor de P menor a 0.01, lo que indica que existe una relación estadísticamente significativa entre la proporción de los excipientes y la densidad con un nivel de confianza del 99 %

Tabla 15. Análisis de varianza para la determinación de la densidad en bolos

Fuente	Suma de cuadrados	Grados libertad (gl)	Cuadrado medio	F-calculada	P
Mod. lineal	35.4866	2	12.7433	11.65	0.0059
Error total	10.66	7			
Corr. Total	46.1466	9			

$$R^2 = 76.8997 \%$$

$$R^2 \text{ (ajustada por gl)} = 70.2996 \%$$

$$\text{Error estándar} = 1.23404$$

$$\text{Error medio absoluto} = 0.917461$$

El valor de  $R^2$  indica que 76.89% de la variabilidad de los valores en la densidad son explicados por el modelo. El error estándar muestra una desviación estándar de los residuales que es de 1.23. El error medio absoluto de 0.9175 es el valor promedio de los residuales. Como el valor de P es menor a 0.05 indica que hay una posible correlación serial.

En estudios de liberación *in vitro* con tabletas para consumo humano se descubrió que la incorporación de partículas inertes en un sistema matricial puede influenciar la liberación del fármaco en dos formas: (1) incrementando la difusión del soluto que rodea las partículas insolubles y (2) disminuyendo el volumen disponible por difusión porque el diluyente es impermeable al soluto (fármaco). Estos efectos pueden reducir el rango de liberación del fármaco en comparación con sistemas idénticos sin hierro. El incremento en el área superficial de difusión del sistema matricial, después de la incorporación del hierro en polvo en sistemas matriciales, incrementa

significativamente el rango de liberación (Vandamme 1996). En la actualidad existen una gran variedad de bolos intraruminales que dentro de su formulación tienen al hierro en polvo como agente densificador, ejemplo de esto es el bolo IVOMECS SR<sup>®</sup>

Imágenes de los bolos obtenidos del diseño de mezclas se muestran en las siguientes figuras, fueron tomadas por microscopía convencional (Figura 20) y en microscopía electrónica de barrido (Figura 21).








		
Bolo 1. 100% cera	Bolo 4. 50% cera, 50% Fe	Bolo 5. 50% de cera, 50% de BaSO <sub>4</sub>
		
Bolo 7. 33.3% cera, 33.33% Fe y 33.33% BaSO <sub>4</sub>	Bolo 8. 66.66% cera, 16.66% Fe y 16.66 BaSO <sub>4</sub>	Bolo 9. 16.66% cera, 66.66% Fe y 16.66% BaSO <sub>4</sub>
		
	Bolo 10. 16.66% cera, 16.66% Fe y 66.66% de BaSO <sub>4</sub>	

Figura 20. Fotografías de los bolos extruidos, propuestos por el diseño de mezclas

Fotografías tomadas por el Técnico. Rodolfo Robles Gómez en el laboratorio de Microscopía Electrónica

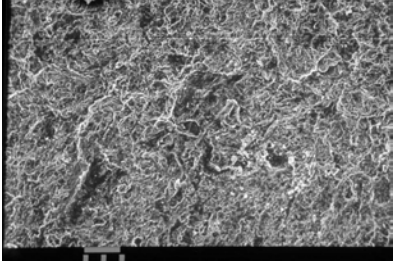
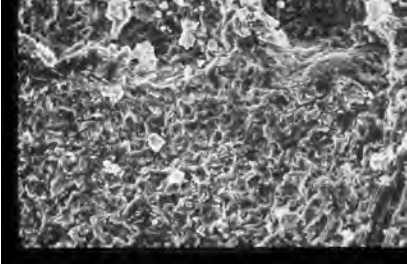
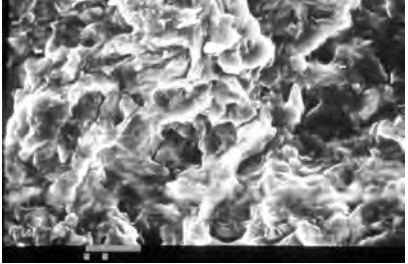
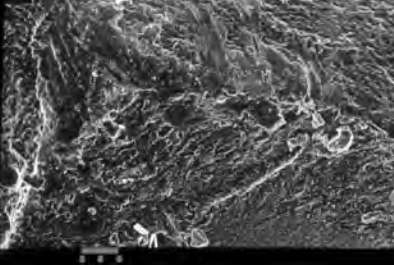
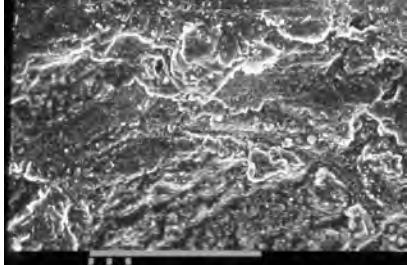
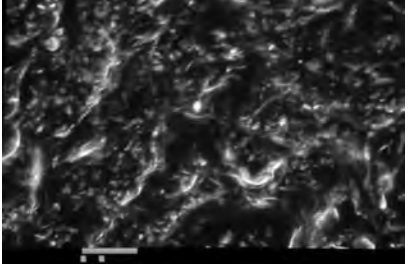
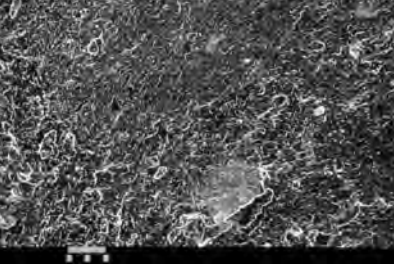
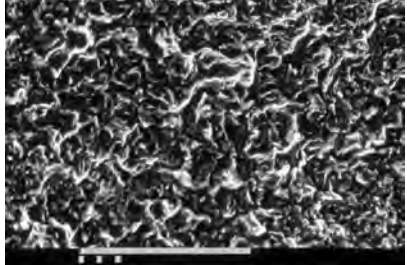
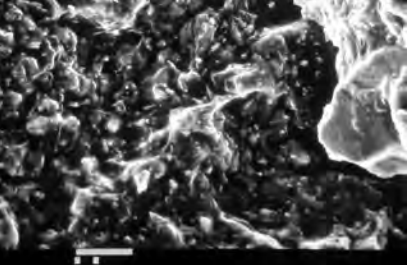
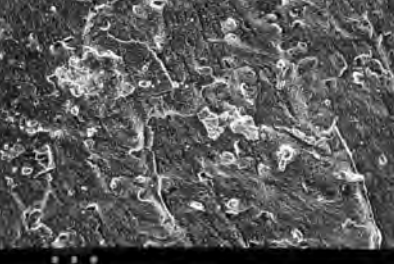

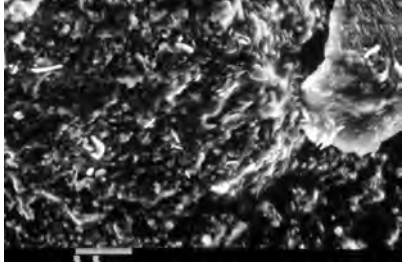
		Aumentos		
Bolo No.		100X	450X	1500X
1				
4				
5				
7				

Figura 21. Fotografías de MEB en aumentos de 100, 450 y 1500x, de los bolos obtenidos por el diseño de mezclas

Continuación de la figura 21

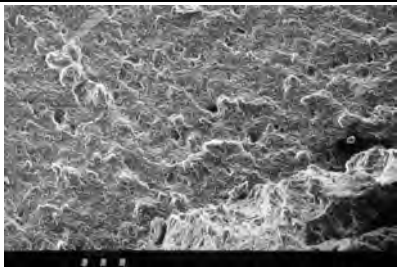
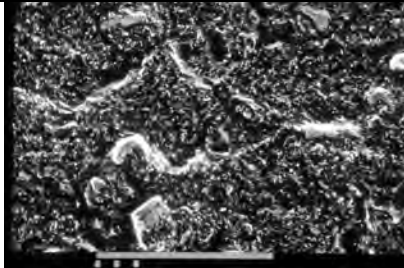
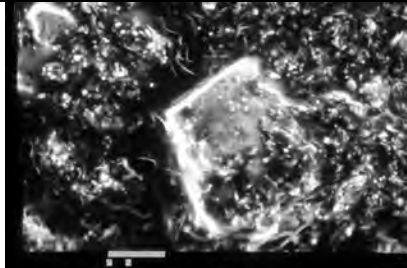
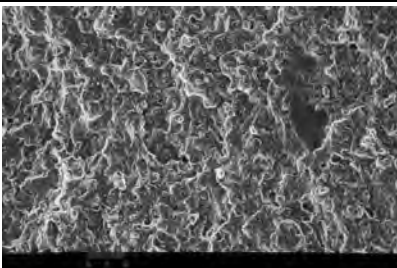
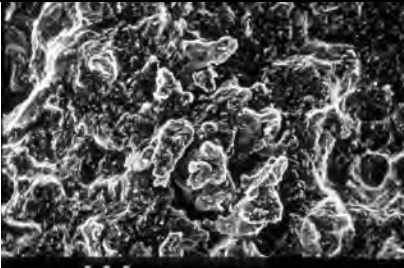
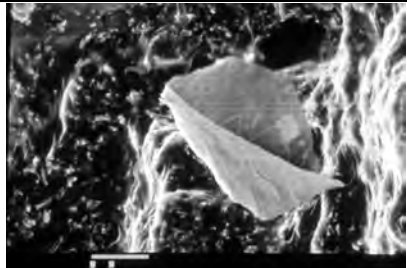
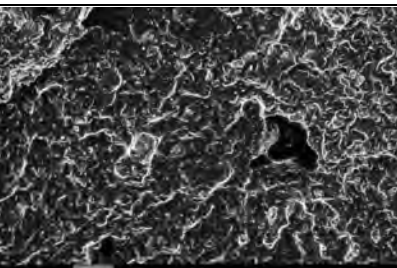
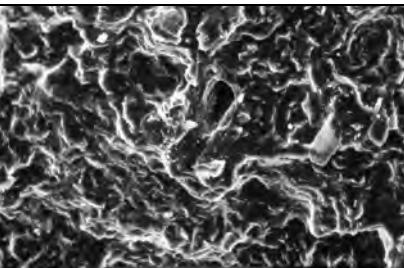
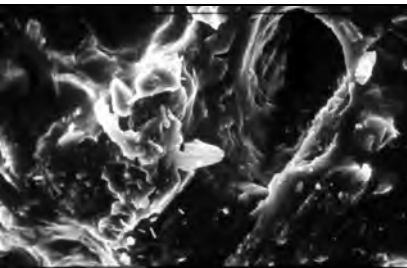
		Aumentos		
Bolo No.	100X	450X	1500X	
8				
9				
10				

Figura 21. Fotografías de MEB en aumentos de 100, 450 y 1500x, de los bolos obtenidos por el diseño de mezclas

Todas las fotografías de MEB fueron tomadas por el Técnico. Rodolfo Robles Gómez en el laboratorio de Microscopía Electrónica

Las fotografías de MEB, se realizaron con la finalidad de evaluar la calidad física de los bolos obtenidos, para evidenciar si presentaban una estructura porosa o fisurada,

lo cuál alteraría la estabilidad, la densidad del sistema, así como el perfil de liberación de fármacos, en caso de que estos tengan dentro de su formulación algún principio activo.

La liberación de fármacos de las formas farmacéuticas extruidas es altamente dependiente de las características de la matriz, es por esto que se suelen incorporar excipientes funcionales para favorecerlo. Los agentes formadores de poros en matrices hidrofóbicas son incorporados en las formulaciones, con la finalidad de incrementar la liberación del fármaco. Por lo cuál, a mayor cantidad de poros, mayor liberación de fármaco (Zhang 1999). Como puede observarse la porosidad observada en los sistemas es moderada, no obstante dentro de esta experimentación no se tuvo contemplada la caracterización de la liberación de dichos sistemas ya que no poseen principio activo.

#### 6.8 Pruebas de integridad a medios.

Las imágenes obtenidas para los bolos de la experiencia 10 fueron evaluados por medio del análisis de MEB se muestran en la Figura 22 donde se evidencia que ninguno de los bolos presentó fisuras, sin embargo se observó desgaste en el exterior, debido a la acción química de los medios, este desgaste es mayor cuando el pH del medio desciende (por ejemplo a pH de 5), lo que se manifiesta por la presencia de escamas y un incremento en el número de poros. Por otro lado, se observa que los bolos sometidos al líquido ruminal son los que muestran mayor desgaste, esto puede ser debido a la actividad de los microorganismos presentes en los preestómagos de los rumiantes. Pese al desgaste evidente, se mantuvo la integridad del bolo por un periodo mayor a 30 días tanto *in vitro* como *in vivo*, sin observarse residuos o desprendimiento de los bolos.

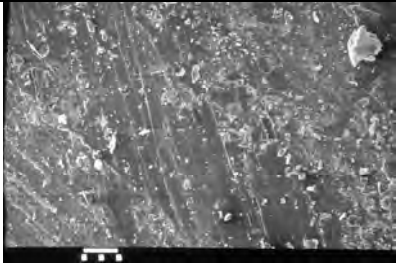
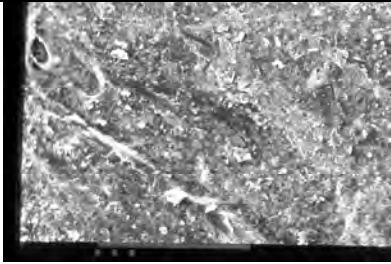
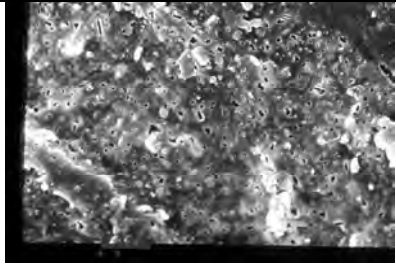
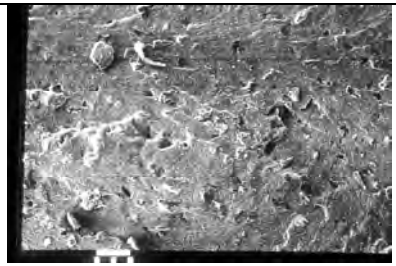
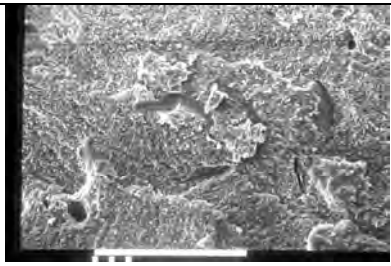
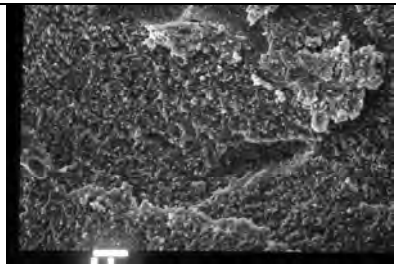
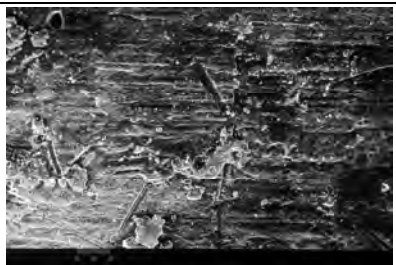
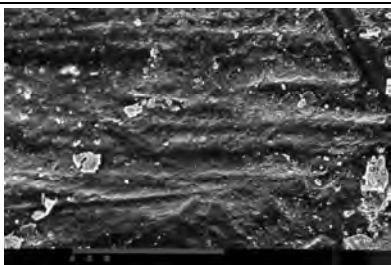
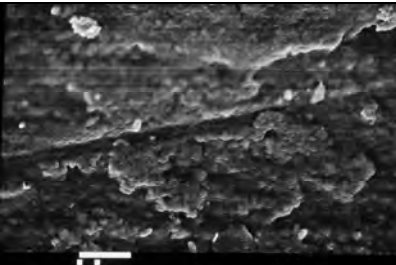
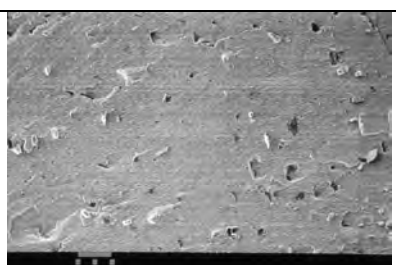
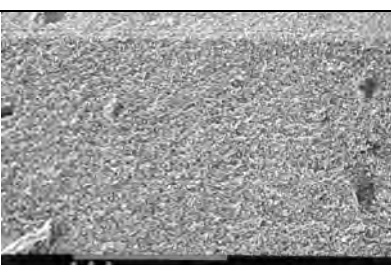
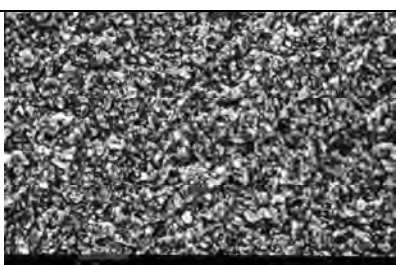
	Aumentos		
Bolo	100X	450X	1500X
pH 5 exterior			
pH 5 interior			
pH 7 exterior			
pH 7 interior			

Figura 22 Fotografías de MEB en aumentos de 100, 450 y 1500x, de los bolos sometidos a la prueba de integridad a medios.



Continuación de la figura 22

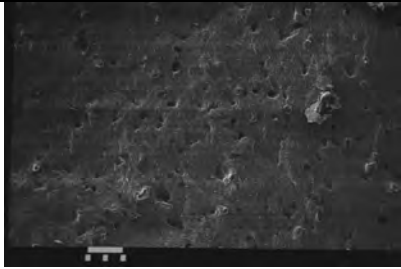
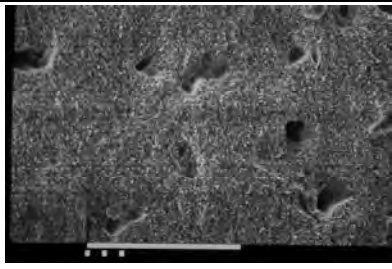
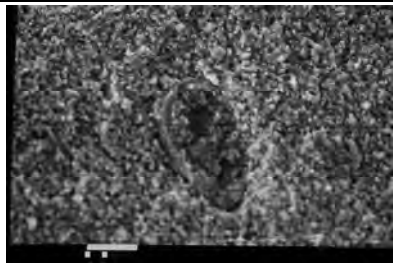
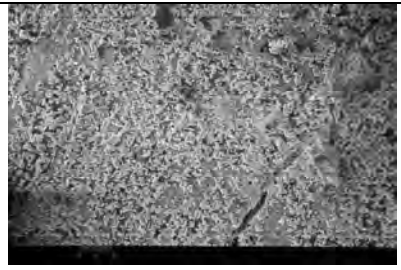
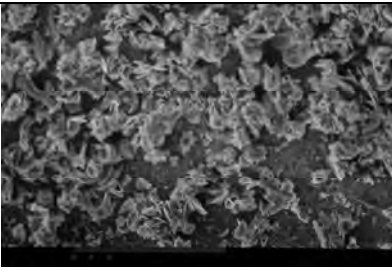
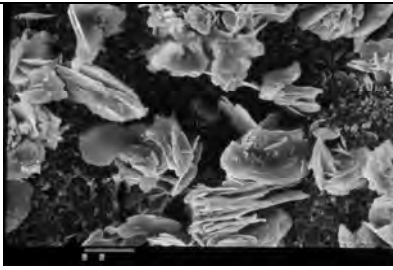
	Aumentos		
Bolo	100X	450X	1500X
Líquido ruminal exterior			
Líquido ruminal interior			

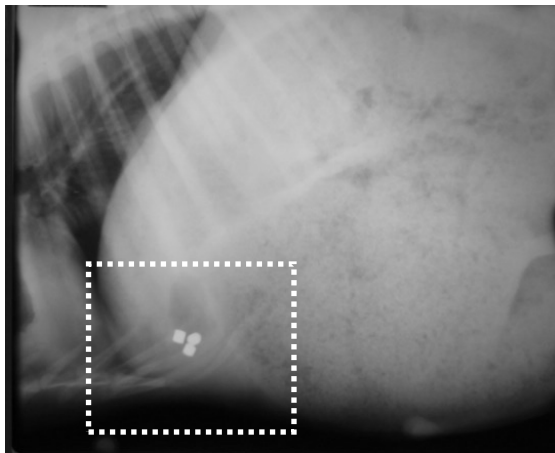
Figura 22 Fotografías de MEB en aumentos de 100, 450 y 1500x, de los bolos sometidos a la prueba de integridad a medios.

### 6.9 Evaluación de retención en los preestómagos de rumiantes.

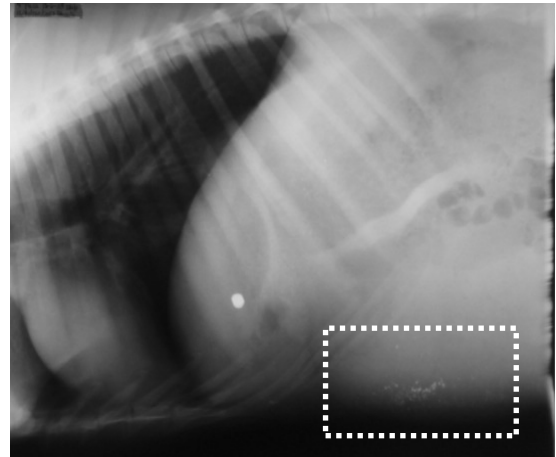
Después de la evaluación de prueba de integridad a medios *in vitro*, se procedió a la administración de bolos del lote 10 ya que cubrían las características buscadas y soportaron la acción química y bacteriana a la que fueron sometidos. Esta administración se realizó para evaluar su retención en los preestómagos.

La primera administración que se realizó al rumiante fue de tres minibolos con dimensiones de 0.75 cm de diámetro y 0.8 cm de largo. Los resultados obtenidos por medio de la toma diaria de las placas mostraron que estos minibolos se localizaron en el retículo del borrego (Figura 23 A); y posteriormente se fue eliminando uno por día. Estos bolos fueron regurgitados y masticados, esto se comprobó en las placas de

rayos X ya que se evidenció un polvo finamente dividido en el fondo del rumen (Figura 23 B).



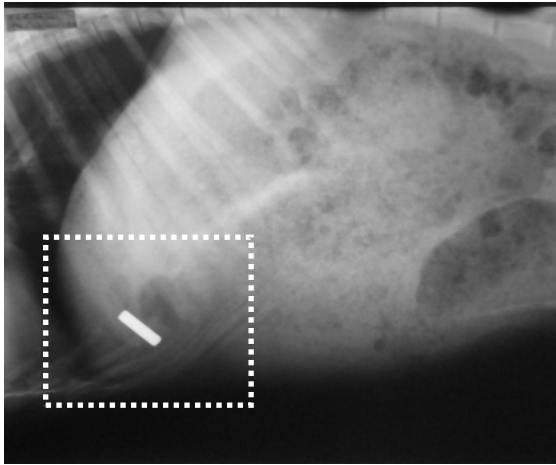
A



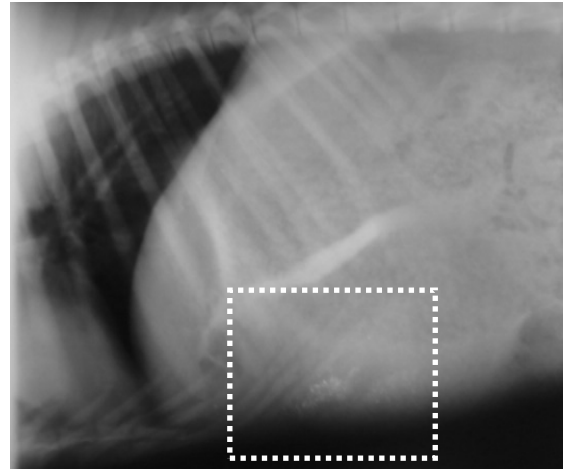
B

Figura 23. Placas de rayos X, para evaluar la estancia de los minibolos (0.75 x 0.8 cm) en los preestómagos del borrego. Figura 23 A minibolos recién administrados, Figura 23 B placa tomada al tercer día, se observa un polvo finamente dividido en el fondo del rumen.

Después de la evaluación de estos minibolos se realizó una segunda administración, ahora de un bolo con dimensiones de 0.75 cm de diámetro y 3.0 cm de longitud, éste fue monitoreado de la misma manera y las placas evidenciaron que se localizó preferentemente en el retículo del borrego y su estancia en este preestómago fue de 8 días (Figura 24 A). Sin embargo, el bolo fue regurgitado (Figura 24 B), en las placas se observaba material radio opaco finamente dividido en el fondo del rumen.



A



B

Figura 24. Placas de rayos X, para evaluar la estancia del bolo (0.75 x 3.0 cm) en los preestómagos del borrego. Figura 24 A presencia del bolo dentro del retículo del borrego. Figura 24 B placa después del octavo día, se observa un polvo finamente dividido en el fondo del rumen.

La tercera y última administración que se realizó fue la de un bolo con dimensiones de 0.75 cm de diámetro y 9.0 cm de longitud. En cada una de las placas se evidenciaba su presencia en el retículo del borrego (Figura 25). Este bolo aseguró una estancia en este preestómago por un periodo mayor a 30 días, lo que era el objetivo perseguido de esta investigación.

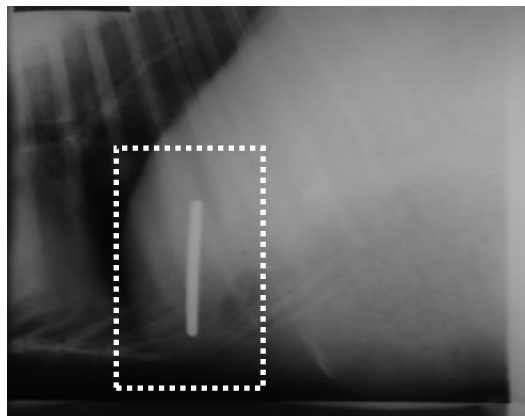


Figura 25. Placas de rayos X, para evaluar la estancia del bolo (0.75 x 9.0 cm) en el retículo del borrego.

Al incrementar la densidad de un bolo intraruminal se disminuye la probabilidad de que éste sea regurgitado, además de que se puede predecir su estancia en el retículo, ya que bolos con densidades superiores a  $2 \text{ g/cm}^3$  se localizan preferentemente en este preestómago. Por otro lado, bolos con densidades inferiores a  $2 \text{ g/cm}^3$  suelen localizarse en el rumen. La preferencia de los bolos intraruminales por un preestómago puede deberse a la naturaleza de las contracciones musculares que presentan dichos preestómagos y a la densidad del bolo; el rumen muestra contracciones fuertes y más frecuentes que el retículo, esto debido a la gran diferencia de tamaño que ambos presentan y la función de cada uno de ellos (Cardinal 1997).

Anatómicamente donde el esófago termina, coincide internamente con la separación física del rumen y del retículo, por esta razón existe la misma posibilidad de que el bolo se encuentre en uno u otro preestómago inmediatamente después de su administración. El bolo evaluado de dimensiones de  $0.75 \times 9.0 \text{ cm}$  y una densidad de  $2.8 \text{ g/cm}^3$ , mostró durante toda la evaluación una permanencia en el retículo del borrego, lo cual concuerda con los descrito por Cardinal en el artículo de Intraruminal Devices de 1997, dónde se evaluó la estancia de bolos en los preestómagos de rumiantes.

Una vez concluida esta evaluación, se realizó el sacrificio del rumiante y se extrajo el estómago para comprobar donde se hallaba el bolo, éste fue retirado del retículo del borrego sin mostrar alteración en la mucosa de las paredes de este preestómago

Mediante las tres administraciones se puede proponer que los primeros bolos administrados con dimensiones de  $0.75 \text{ cm}$  y  $0.8 \text{ cm}$  pueden ser empleados para la administración de suplementos alimenticios o multivitamínicos en una sola toma, mientras que los bolos con dimensiones de  $0.75 \text{ cm}$  y  $3.0 \text{ cm}$  pueden ser empleados para la administración de fármacos que sean recomendados para un tratamiento de 6-8 días y los bolos con dimensiones de  $0.75 \text{ cm}$  y  $9.0 \text{ cm}$  son los ideales en la

administración de fármacos para el tratamiento igual ó superior a 30 días, como lo podría ser la medicación de agentes antihelmínticos o parasiticidas.

Los bolos intraruminales disponibles actualmente en el mercado incorporan varias tecnologías de liberación del fármaco, y aseguran estancias muy largas o de por vida dentro de los preestómagos del ganado, lo importante es el intervalo de tiempo en el que liberan el fármaco, el cual puede ser desde uno hasta 180 días (Wood *et al*/1994, Drake *et al*/1982, Zingerman *et al*/1997 y Whitehead *et al*/1987).

## 7 Conclusiones

- a) La implementación de la tecnología de extrusión en caliente permite la obtención de los bolos de forma cilíndrica.
- b) Se desarrolló una forma farmacéutica oral para rumiantes, por medio del proceso de extrusión, logrando que su administración fuera más fácil y con grandes posibilidades de funcionar como sistema de liberación modificada.
- c) Mediante la manipulación de variables como temperatura, velocidad de giro del tornillo de la extrusora y modificando las proporciones y tipos de componentes de la formulación, se lograron encontrar las condiciones óptimas para realizar el proceso de extrusión con cera.
- d) Por medio de placas radiográficas se demostró la permanencia del bolo dentro de los preestómagos del rumiante (retículo) por un periodo superior a 30 días.
- e) La forma farmacéutica sólida de liberación modificada obtenida puede ser una alternativa para la administración de fármacos de interés veterinario.
- f) Mediante las tres administraciones que se realizaron de bolos con diferentes dimensiones en un borrego se pudo observar que además de la densidad superior a  $2 \text{ g/cm}^3$ , la longitud del bolo es otro parámetro muy importante para asegurar su permanencia dentro de los preestómagos del borrego.

## **8 Perspectivas**

Para dar continuidad a este proyecto se propone incorporar dentro de la formulación de los bolos un principio activo o suplemento alimenticio para poder caracterizar su liberación por medio de estudios de disolución *in vitro*.

Una vez caracterizado el perfil de disolución, se deberán realizar pruebas biofarmacéuticas en rumiantes y cuantificar la cantidad de fármaco o suplemento alimenticio en sangre.

Gracias al empleo de un sistema matricial de cera, se disminuye la temperatura del proceso lo que amplía el margen para el empleo de fármacos termosensibles. Los principios activos idóneos para este tipo de forma farmacéutica sólida intraruminal son parasiticidas y suplementos alimenticios principalmente, pero cualquier fármaco susceptible a este proceso puede ser evaluado, ya que la cera no interfiere con la estabilidad del principio activo.

## 9 Bibliografía

Church, D. C., (1974<sup>a</sup>), Fisiología digestiva y Nutrición de los rumiantes, Vol. 1, editorial Acribia, España. Capítulo 1, p 1-5

Church, D. C., (1974<sup>b</sup>), Fisiología digestiva y Nutrición de los rumiantes, Vol. 1, editorial Acribia, España. Capítulo 2, p 9-33

Church, D. C., (1974<sup>c</sup>), Fisiología digestiva y Nutrición de los rumiantes, Vol. 1, editorial Acribia, España. Capítulo 5, p 61-71

Church, D. C., (1974<sup>d</sup>), Fisiología digestiva y Nutrición de los rumiantes, Vol. 1, editorial Acribia, España. Capítulo 6, p 72-99

Church, D. C., (1974<sup>e</sup>), Fisiología digestiva y Nutrición de los rumiantes, Vol. 1, editorial Acribia, España. Capítulo 10, p 175-183

Church, D. C., (1974<sup>f</sup>), Fisiología digestiva y Nutrición de los rumiantes, Vol. 1, editorial Acribia, España. Capítulo 11, p 184-225

Cardinal, J., Intraruminal Devices, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28 (1997) 303-322.

Cardinal, J., Intraruminal controlled release boluses. *Controlled Release Veterinary Drug Delivery: Biological and Pharmaceutical Considerations* 36 (2000) 51-82.

Doetsch W., (2003), Material Handling and Feeder Technology. *Pharmaceutical Extrusion Technology*, U.S.A., Marcel Dekker Inc. (p 111-134)

Drake C., (1982). Controlled release glass. U.S. Patent 4 350 675.

Dreiblatt A., (2003). Process Design. *Pharmaceutical Extrusion Technology*, U.S.A., Marcel Dekker Inc. (p 153-169)



English, J., Dang W. y Zhao Z., (1999), Fabrication of controlled-delivery devices. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volumen 1 & 2, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. (p 349-364)

Follonier, N., Doelker, E., Cole, E., (1994), Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs. Drug Development and Industrial Pharmacy (p 1323-1339)

Ghenebre-Sellassie, I., Martin, C, (2003), Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, U.S.A. (p 1)

Ghirardi J. J. , G. Caja, D. Garín, J. Casellas, and M. Hernández-Jover, Evaluation of the retention of electronic identification boluses in the forestomachs of cattle, (2006) American Society of Animal Science.

Kottke, M. y Rudnic, E, (2002), Tablet dosage forms. In Modern pharmaceuticals, fourth Edition. Marcel Dekker Inc., U.S.A. (p 287-333).

Lieberman H. y Lachman L., (1982), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet. Vol. 3, Marcel Dekker Inc., U.S.A.

Luker K., (2003). Single-Screw Extrusion and Screw Design, Pharmaceutical Extrusion Technology, U.S.A, Marcel Dekker Inc. (p 39-68).

Malinowski H. y Marroum P., (1999) Food and Drug Administration Requirements for Controlled Release Products, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volumen 1 & 2, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. (p 381-395).

Mathiowitz E., (1999) Encyclopedia of Controlled drug delivery, volumen 1 & 2, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons. Inc. U. S.

Miller J., Controlled release products for control of ectoparasites of livestock. Controlled Release Veterinary Drug Delivery: Biological and Pharmaceutical Considerations 45 (2000) 229-248

Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, orden APA/398/2006, Sistema de identificación y registro de los animales de las especies ovina y caprina.

Mollan M., (2003). Historical Overview, Pharmaceutical Extrusion Technology, U.S.A, Marcel Dekker Inc. (p 1-17).

Murphy J., 2001, Additives for plastics Handbook, second edition, Elsevier Advanced Technology., USA.

Nordberg G. (2003), Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Sección 63.8, Bario.

Olvera C., Spross A., Rosiles R., Ducoing A. y Ortiz A., Bloon and fecal selenium in sheep with the use of inorganic intraruminal boluses. Vét. Méx., 36 (3) 2005.

Ramos V., (1994). Extrusión de plásticos. Principios básicos, Editorial Limusa, México

Rathbone M., Witchev-Lakshmanan L. y Ciftci K., (1999), Veterinary applications, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volumen 1 & 2, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. (p 1006-1037).

Speers M. y Bonnano C., (1999), Economic aspects of controlled drug delivery, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volumen 1 & 2, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. (p 341-347).

Steiner R., (2003). Extruder Design, Pharmaceutical Extrusion Technology, U.S.A, Marcel Dekker Inc. (p 19-37).

Subcomitte on Nitrogen Usage in Ruminants, Comitte on Animal Nutrition, National Reserch Council, 1985, Ruminant Nitrogen Usage, The National Acedemies Press, U.S.A.

Takada K. y Yoshikawa H., (1999), Oral drug delivery, traditional, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volumen 1 & 2, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. (p 728-742).

Vandamme Th., Mukendi J., Controlled release of levamisole from poly-(ε-caprolactone) matrices. II. Effects of water-soluble polymer and iron powder incorporated into the matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 132 (1996) 153-163.

Velasco, A., Medicamento de uso animal. Los inicios españoles de la veterinaria. *Offarm* 25 (2006) 76-80.

Vila J., 2001, *Tecnología farmacéutica*, Vol. II, Cap. Formas Sólidas Orales, ed. Síntesis, España.

Walt D., 2007, *FDA VETERINARIAN Center for Veterinary Medicine*, Vol XXII, No 7

Whitehead D., Shepherd M., (1987), *Release devices*, U.S. Patent 4 642 230

Wood I., Toothill R. y Dietz J., Sustained release bolus for the prolonged prevention, treatment or control of nematode, acrid and endo- and ectoparasitic infestations in animals, U. S. Patent 5 322 692 (1994).

Wright J. y Stevenson C., (1999), *Pump/Osmotic*, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volumen 1 & 2*, Wiley-Interscience Publication John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. (p 896-906).

Yasuhiko M., Toshio O, Yukiya Y., Masaharu M., Hiroshi S. y Hisakazu S., Controlled-release of diclofenaco sodium from wax matrix granule, *International Journal of Pharmaceutics*, 138 (1996) 215-224

Zhang, F. and McGinity, J.W. Properties of sustained release tablets prepared by hot-melt extrusion. *Pharm. Dev. Tech.*, 4(2) (1999) 241-150

Zingerman J., Cardinal J., Chern R., Holste J., Williams J., Eckenhoff B. y Wright J., The in vitro and in vivo performance of an osmotically controlled delivery system Ivomec SR Bolus<sup>®</sup>. *J. Control. Rel.* 123 (1997) 1-11

<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/1201a1300/nspn1203.pdf> (monografía de triacetina) [Septiembre 2008]

<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/801a900/nspn0827.pdf> (monografía de Sulfato de Bario) [Noviembre 2008]

<http://www.mtas.es3/insht/ipcsnspn/nspn0614.htm> (monografía de sulfato de bario) [Noviembre 2008]

<http://www.multiceras.com.mx/pro-candeuba.htm> (monografía de Cera de Candeuba) [Octubre 2008]

<http://www.pharma-polymers.com/pharmapolymers/en/eudragit/meltextrusion/> (archivo nombrado: Pharma Polymers - Melt Extrusion) [Septiembre 2008]

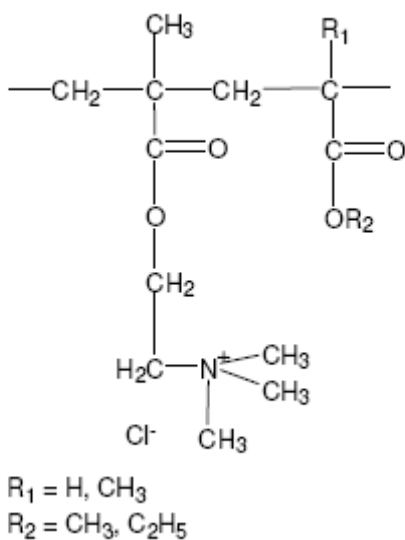
## Anexo A

Monografías de las materias primas empleadas durante la experimentación

Polímero

### Eudragit® RS100

El polímero que se utilizó en este trabajo de tesis, fue el Eudragit® RS 100. Es una sustancia sólida, en forma de sal, debido a la presencia del grupo amonio, haciendo a este un polímero permeable. Su peso molecular promedio es aproximado a 150,000 y su estructura química es la siguiente:



**Descripción:** es incoloro, gránulos opacos, con un ligero olor a amonio. Un gramo de Eudragit® RS 100 se disuelve en 7 g de metanol, etanol y alcohol isopropílico (con un 3% de agua). De igual forma se disuelve en acetona, acetato de etilo y cloruro de metileno, dando soluciones opacas. Sin embargo es prácticamente insoluble en éter de petróleo, en hidróxido de sodio 1 N y agua.

**Tamaño de partícula:** de acuerdo con Ph. Eur. 2.1.4 o la USP <811>, mas del 90 % deberá poseer un tamaño de partícula menor a 0.315 mm

**Formación de película:** cuando se solubiliza en un disolvente apropiado, y esta solución se vierte a un material de vidrio, se forma la película cuando se evapora el disolvente.

**Sustancia seca/Residuos de evaporación:** no menos del 97 % de 1 g de muestra debe ser secado por 5 h en vacío a una temperatura de 80 °C. Sin perder más del 3 % de su peso al ser secado.

**Ensayo:** contiene del 4.48-6.77 % de unidades de metacrilato de amonio en sustancia seca. Valor de álcali es de 12.1-18.3 mg de hidróxido de potasio por gramo de sustancia seca

**Viscosidad/viscosidad aparente:** máxima de 15 mPa. Determinada con un viscosímetro Brookfield a 30 rpm a 20 °C

**Índice de refracción:**  $N_D^{20}$  de 1.380-1.385

**Densidad relativa:** 0.816-0.836

### **Pureza**

**Residuos de ignición/ceniza de sulfatos:** máximo de 0.1 %, de 1 g de muestra

**Metales pesados:** máximo 20 ppm de 1 g de muestra

**Arsénico:** máximo 2 ppm en 1 g de muestra

**Metanol:** máximo 1.0 % en 0.2 g de muestra

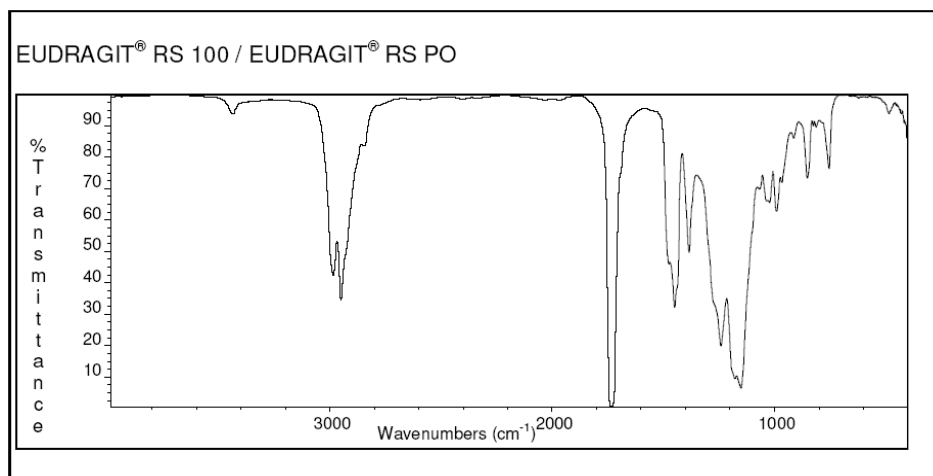
**Monómeros:** máximo 100 ppm de etil acrilato, 50 ppm máximo de metil metacrilato

**Conteo microbiológico:** máximo 1 UFC en un gramo de muestra. *Salmonella* no debe ser detectable en 10 g de muestra; *E. coli*, *S. aureus*, *P. auroginosa*, no se deben de detectar en 1 g de muestra.

## Pruebas de identidad

1.- El material debe de cumplir con la prueba de viscosidad

2.- Identificación en IR de una película de aproximadamente 15 $\mu$ m de delgada. Obteniendo las bandas características del grupo ester a 1.150-1.190 y 1.240-1.270  $\text{cm}^{-1}$ , también como la vibración del ester a 1.730  $\text{cm}^{-1}$ . La vibración de los grupos  $\text{CH}_x$  puede ser discernida a 1.385, 1.450, 1.475 y 2.950-3.000 $\text{cm}^{-1}$



Plastificante

## **TRIACETINA**

### **Sinónimos:**

- Triacetato de glicerilo
- Triacetato de 1,2,3-propanotriol

### **Formula química:**

$C_9H_{14}O_6$  /  $C_3H_5(OCOCH_3)_3$

**Masa molecular:** 218.20 g/mol

**No. CAS:** 102-76-1

**Estado físico; aspecto:** líquido aceitoso

**Punto de ebullición:** 258-260 °C

**Punto de fusión:** -78 °C

**Densidad relativa:** 1.16 g/ml

**Solubilidad en agua:** moderada

**Presión de vapor a 25°C:** 0.33

**Punto de inflamación:** 138 °C

**Temperatura de autoignición:** 433 °C

**Vías de exposición:** la sustancia se puede absorber por inhalación y por ingestión

**Riesgos de inhalación:** por evaporación esta sustancia a 20 °C no se alcanza, o se alcanza muy lentamente, una concentración nociva en el aire. Puede provocar tos; se recomienda la ventilación y suministrar aire limpio y asistencia medica



**Riesgos por contacto con la piel:** provoca resequedad, por lo que se recomienda trabajar con guantes, en caso de contacto lavar la parte en contacto con abundante agua o ducharse

**Riesgos por contacto en los ojos:** provoca irritación, se recomienda manipularlo con pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria. En caso de contacto enjuagar con abundante agua durante varios minutos y proporcionar asistencia medica.

Densificador

## **SULFATO DE BARIO**

### **Sinónimos:**

- Blanco fijo
- Barita artificial

**Formula química:** BaSO<sub>4</sub>

**Masa molecular:** 233.43 g/mol

**No. CAS:** 7727-43-7

**Estado físico; aspecto:** cristales blancos o amarillos, insípidos e inodoros, o polvo

**Punto de fusión (se descompone):** 1600 °C

**Densidad relativa:** 4.5 g/ml

**Solubilidad en agua, g/100ml a 30°C:** 0.000285. Ninguna

Es un material no combustible, pero puede producir gases irritantes o venenosos.

**Vías de exposición:** la sustancia se puede absorber por inhalación del aerosol.

**Riesgos de inhalación:** la evaporación de esta sustancia a 20 °C es despreciable, sin embargo se puede alcanzar rápidamente una concentración molesta de partículas en el aire.

**Riesgos por contacto con la piel:** ninguno, se recomienda trabajar con guantes, y después de su manipulación lavar la parte en contacto con abundante agua o ducharse

**Riesgos por contacto en los ojos:** provoca irritación, se recomienda manipularlo con gafas ajustadas de seguridad. En caso de contacto enjuagar con abundante agua durante varios minutos y proporcionar asistencia médica.

**Riesgos por inhalación:** provoca tos, se recomienda manipularlo con extracción localizada o protección respiratoria. En caso de contacto poner a la persona en contacto con aire limpio, mantenerlo en reposo y proporcionar asistencia médica.

Densificador

## **HIERRO REDUCIDO**

### **Sinónimos:**

- Hierro elemental en polvo
- Hierro metálico

**Formula química:** Fe

**Masa molecular:** 55.85 g/mol

**No. CAS:** 7439-89-6

**Estado físico; aspecto:** sólido en polvo, color gris oscuro

**Punto de ebullición:** 2872 °C

**Punto de fusión:** 1535 °C

**Densidad relativa:** 7.87 g/ml

**Solubilidad en agua:** insoluble

**Presión de vapor:** 1 mmHg a 1787 °C

**Temperatura de auto ignición:** 430 °C (para partículas de tamaño de 5 micrones)

**Productos de combustión:** óxidos de hierro

**Vías de exposición:** la sustancia se puede absorber por inhalación y por ingestión

**Riesgos de inhalación:** provoca posibles irritaciones en el tracto respiratorio, ocasiona tos y dificultad respiratoria; se recomienda la ventilación y suministrar aire limpio y asistencia medica

**Riesgos por contacto con la piel:** provoca irritaciones, por lo que se recomienda trabajar con guantes, en caso de contacto lavar la parte en contacto con abundante agua o ducharse

**Riesgos por contacto en los ojos:** provoca irritaciones, conjuntivitis, decoloración de la cornea, se recomienda manipularlo con pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria. En caso de contacto enjuagar con abundante agua durante varios minutos y proporcionar asistencia medica.

**Riesgos por ingestión:** es ligeramente nocivo. Altas dosis pueden causar disturbios gastrointestinales, dolor abdominal, nauseas, vómitos, acidosis y diarrea, de igual forma puede provocar decoloración en la piel, irritaciones en el tracto digestivo y probablemente el peor es el daño hepático.

No existe evidencia de que posea efecto carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos, sin embargo se sabe que puede provocar bronquitis, neumoconiosis por hierro (siderosis), y anormalidades cardiacas.

Sistema matricial

## **CERA DE CANDEUBA**

La cera de candeuba es una formulación especial, es de origen vegetal, constituida principalmente por cera de Candelilla y esteres sintéticos de origen vegetal, los cuales se complementan como homopolímeros de peso molecular medio.

El nombre de Candeuba deriva de la fusión de dos palabras Candelilla y Carnauba, con el objetivo fundamental de hacer referencia a una cera constituida principalmente por cera de candelilla, pero que incorpora también propiedades valiosas de la cera de carnauba en aplicaciones diversas.

La Candeuba es una cera de última generación, la cual fue diseñada y desarrollada con las propiedades más valiosas de las dos ceras vegetales más utilizadas en la industria.

### **Cera de Candelilla**

Posee alto contenido de hidrocarburos, así como propiedades de emoliencia y protección contra el intercambio de humedad. Tiene alta capacidad de retención de aceites. Posee un bajo coeficiente de expansión/contracción. Es una materia prima aprobada por la FDA

### **Cera de Carnauba**

Es una cera que posee propiedades de brillo, tiene un bajo contenido de resinas, posee una elevada dureza, tiene una elevada facilidad de emulsificación. Es una materia prima aprobada por la FDA.

La cera de carnauba presenta una composición química intermedia entre la cera de Candelilla y la cera de Carnauba, guardando un equilibrio entre la fracción de hidrocarburos naturales de la cera de Candelilla y el contenido de esteres que caracteriza a la cera de Carnauba.

	Candelilla	Candeuba	Carnauba
Componente	% peso		
Hidrocarburos	50-57	30-34	1.5-3.0
Ésteres	28-29	61-62	84-85
Alcoholes, esteroles y resinas	12-14	7.2-8.4	6-9
Ácidos libres	7-9	4.2-5.4	3.3-5.0
Humedad	0.5-1.0	0-0.2	0.5-1.5
Residuos inorgánicos	0.7	0.42	1.0

### **Compatibilidad**

Debido a su naturaleza universal, la cera de Candeuba es compatible con una extensa gama de ceras, por lo que puede ser mezclada con todas las ceras vegetales y animales, ceras minerales como la cera montana, parafinas y microcristalinas. Ácidos grasos y ceras hidrogenadas. Ceras sintéticas como polietilénicas, polietilénicas oxidadas, polipropilénicas, base amida, esterres. Homopolímeros como polietilenos y polipropilenos de baja densidad, polisobutilenos. Copolímeros como etileno-vinilacetatos (EVA), etileno, ácidos acrílicos, etileno-anhídridos maléicos.

### **Aplicaciones principales**

Se emplea en la fundición de precisión, recubrimiento de frutas, pulimientos de pisos, betunes para la industria automotriz, calzado, pieles y madera. Cosméticos como

cremas y labiales. Goma base y confitados. Recubrimiento de cápsulas y tabletas en la industria farmacéutica. Papel carbol, recubrimientos en la industria textil.

Las propiedades fisicoquímicas de la cera de Candeuba se optimizan entre la cera de Candelilla y la cera de Carnauba

Análisis	Especificaciones cera de Candelilla	Especificaciones cera de Candeuba	Especificaciones cera de Carnauba
Color	Amarillo-café	Amarillo	Amarillo-café
Punto de fusión (°C)	69-73	82-86	82-86
Penetración (dmm)	0-2	0-8	0-2
Número de Acidez (mg KOH/g)	12-22	8-18	4-10
Número de éster (mg KOH/g)	31-43	58-73	70-82
Saponificación (mg KOH/g)	43-65	70-90	78-88

## Anexo B

### Ecuación de Higuchi

La liberación de fármacos desde una matriz inerte, es estudiada *in vitro* mediante la graficación del porcentaje de fármaco liberado en función de la raíz cuadrada del tiempo, esta es la relación que propone Higuchi mediante una ecuación, que describe el mecanismo de disolución de un fármaco.

$$Q = kt^{\frac{1}{2}}$$

Donde:

Q es la cantidad de fármaco disuelta

t es el tiempo

k es la constante de disolución

Si existe una relación lineal entre la cantidad de fármaco disuelta y la raíz cuadrada del tiempo, esta liberación se explica adecuadamente mediante la ecuación de Higuchi.

Esta ecuación es muy empleada en la industria ya que no requiere de cálculos complejos o equipos muy sofisticados para poder caracterizar la disolución de algún fármaco, solo basta con conocer la cantidad inicial del comprimido y la cantidad de fármaco liberada en determinado tiempo.