

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE DESARROLLO DE UNA FORMULACION INYECTABLE
PARA LA CEBA O ENGORDE DE ANIMALES PRODUCTORES DE CARNE

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACION

PRESENTADO POR

MIGUEL ANGEL PAZ RAMOS

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. ENA EDITH HERRERA SALAZAR

TRIBUNAL EVALUADOR

LIC. MARIO ANTONIO HERNANDEZ MELGAR

**ASESORA DE AREA EN CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS,
COSMETICOS Y VETERINARIOS**

M.Sc. ROCIO RUANO DE SANDOVAL

DOCENTE ASESOR

M.Sc. ELISEO ERNESTO AYALA MEJIA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a Dios Todo Poderoso, que me brindó su sabiduría, paciencia, gracia y fuerza, para culminar mis estudios con esfuerzo y sacrificio; y ahora en los últimos pasos de mi formación profesional mi trabajo de grado con éxito.

Al laboratorio farmacéutico, que me brindó la oportunidad y me abrió las puertas de sus instalaciones para poder realizar mi proyecto de investigación y apoyar la iniciativa en la realización de este tipo de trabajo.

A mis asesores: Licda. María Encarnación Gutiérrez, M.Sc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía, por brindarme su experiencia y guiarme en todo el proceso y realización de mi trabajo de grado. Muchas gracias por su apoyo incondicional.

A la Directora General de Procesos de Grado M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar, porque estuvo ahí para mí cuando necesité ayuda para terminar mi trabajo, su paciencia y su esfuerzo por apoyar a los estudiantes se le agradece mucho.

A mi familia por el apoyo que me brindaron durante todo este proceso, porque sin ellos y la ayuda de Dios esto no hubiese sido posible.

Miguel Angel Paz Ramos

DEDICATORIA

A Dios, que siempre ha estado conmigo en los buenos y en los malos momentos de mi vida, que en los días que sentía ganas de renunciar siempre me daba una señal para no dejarme caer, dándome muchísimos motivos para seguir adelante, sin su fuerza y misericordia no hubiese podido alcanzar esta meta en mi vida, "Todo se lo debo a Él".

A mis amados padres Miguel de Jesús Paz y Blanca Alicia Ramos por apoyarme incondicionalmente, por estar conmigo en las diferentes etapas de mi vida y por darme todos los días su amor, ya que sin ellos no sería la persona que soy ahora, por brindarme su apoyo incondicional y darme las energías necesarias en las etapas más duras de mi formación profesional en esta carrera que tanto amo. Porque son mi fortaleza para que yo siga adelante y pueda cumplir todas mis metas propuestas.

A mí amada familia, porque siempre me brindaron su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida universitaria.

A mi novia Stephany Avalos por brindarme su apoyo incondicional y darme los ánimos que necesité para poder afrontar cada dificultad presentada durante el proceso, por aguantar mi estrés y mis enojos, por entregarme su confianza y amor gracias mi princesa te amo.

A mi amigo Luis Carrillo porque siempre me apoyó sin esperar nada a cambio, en las buenas y malas sus consejos, palabras de ánimo, te aprecio mucho.

Miguel Angel Paz Ramos

ÍNDICE GENERAL

Pág. N°

RESUMEN

CAPITULO I

1.0 INTRODUCCION

xv

CAPITULO II

2.0 OBJETIVOS

CAPITULO III

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Medicamentos veterinarios

20

3.2 Generalidades sobre las Buenas Prácticas de Manufactura

20

3.2.1 Surgimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura

20

3.2.2 Definición e importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura

21

3.2.3 Áreas de aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura

22

3.3 Generalidades de los protocolos

22

3.4 Generalidades de Inyectables

23

3.5 Envase y sistema de cierre

24

3.5.1 Vidrio

24

3.5.2 Ventajas generales de los vidrios

25

3.5.3 Desventajas generales de los vidrios

25

3.5.4 Clasificación de los vidrios

25

3.6 Esterilización

26

3.6.1 Métodos de esterilización

28

3.7 Control en proceso en puntos críticos de manufactura

30

3.7.1 Controles Físicoquímicos

30

3.7.2 Control Microbiológico

31

3.8 Generalidades de las vitaminas, aminoácidos y minerales

32

3.8.1 Vitaminas	32
3.8.2 Minerales	35
3.8.3 Aminoácidos	39
3.9 Generalidades de la buclizina clorhidrato	40
3.10 Preformulación farmacéutica	41
3.11 Escalamiento Farmacéutico	43
3.12 Perfil del producto	43
3.13 Estabilidad de las soluciones	44
3.14 Propiedades de los principios activos	47
3.14.1 Acetato de cobalto	47
3.14.2 Metionina	47
3.14.3 Histidina	48
3.14.4 Triptófano	49
3.14.5 Citrato de Hierro Amoniacal	50
3.14.6 Cianocobalamina	50
3.14.7 Buclizina Clorhidrato	51
3.15 Propiedades de los excipientes	52
3.15.1 Propilenglicol	52
3.15.2 Sodio Metabisulfito	53
3.15.3 Agua para inyectables	53
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLOGICO	
4.1 Tipo de estudio	56
4.2 Investigación Bibliográfica	56
4.3 Parte experimental	57
4.3.1 Perfil del producto	57
4.3.2 Ensayos de laboratorio	57
4.3.2.1 Técnica de fabricación ensayo (F-03)	59
4.4 Controles en proceso	60

4.4.1 Características físicas	60
4.4.2 Características fisicoquímicas	61
4.5 Fabricación de lote piloto	61
4.6 Cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas	62
4.7 Informe de formulación	62
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS	
5.1 Propuesta de formulación inyectable	64
5.2 Ensayos de laboratorio	65
5.2.1 Ensayo (F01)	65
5.2.2 Ensayo (F02)	66
5.2.3 Ensayo (F03)	68
5.2.4 Controles en proceso	69
5.3 Fabricación lote piloto	71
5.3.1 Pesado de materias primas	71
5.3.2 Proceso de fabricación	72
5.3.3 Proceso de filtración	73
5.3.4 Proceso de dosificado y sellado	73
5.4 Análisis producto terminado	75
5.4.1 Análisis microbiológico	78
5.4.2 Cuantificación de activos	78
5.5 Informe de formulación	79
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	82
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	84
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pág. N°
1. Estructura química de acetato de cobalto	47
2. Estructura química de Metionina	48
3. Estructura química de Histidina	49
4. Estructura química de Triptofano	49
5. Estructura química de Citrato de hierro amoniacal	50
6. Estructura química de Cianocobalamina	51
7. Estructura química de Buclizina clorhidrato	51
8. Estructura química de Propilenglicol	52
9. Estructura química de Sodio Metabisulfito	53
10. Estructura química de Agua para inyectables	54
11. Solución inyectable ensayo (F-01)	65
12. Solubilidad de buclizina en Propilenglicol ensayo (F-02)	66
13. Solución inyectable ensayo (F-02)	66
14. Solubilidad de buclizina en Propilenglicol ensayo (F-03)	68
15. Solución inyectable ensayo (F-03)	68
16. Pesado de materias primas	71
17. Tanque de fabricación 50 Litros	72
18. Producto granel	72
19. Filtros	73
20. Carcasas	73
21. Tanque receptor de solución estéril	74
22. Proceso de dosificado	74
23. Proceso de sellado	74
24. Producto envasado	76
25. Etiqueta de producto terminado	76
26. Informe de análisis producto terminado	77

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°	Pág. N°
1. Vitaminas importantes en la nutrición animal	33
2. Elementos minerales esenciales en el animal	36
3. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a corto plazo	46
4. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo	46
5. Resumen de formulaciones ensayadas	58
6. Formulación de solución inyectable	64
7. Reformulación de solución inyectable	67
8. Resultados controles en proceso ensayo (F-01)	69
9. Resultados controles en proceso ensayo (F-02)	70
10. Resultados controles en proceso ensayo (F-03)	70
11. Resultados controles en proceso lote piloto	75
12. Informe de formulación	79

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°

1. Cristalería y equipos de laboratorio equivalentes a nivel industrial
2. Perfil del producto terminado
3. Cromatogramas de cuantificación de activos
4. Certificados de análisis de materias primas

ABREVIATURAS

BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
OMS	Organización Mundial de la Salud
JVPQF	Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutico
°C	Grados Celsius
pH	Potencial de Hidrogeno
ADN	Acido Desoxirribonucleico
mg	Miligramos
Kg	Kilogramos
ATP	Trifosfato de Adenosina
SNC	Sistema Nervioso Central
MDV	Máxima Dilución Valida
mm	Milímetros
mL	Mililitros

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se propuso a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V el desarrollo de una formulación en solución inyectable con los principios activos: Triptofano, Metionina, Histidina, Citrato de Hierro Amoniacal, Cianocobalamina y Buclizina Clorhidrato que tuviera la capacidad de desarrollar en el animal efectos como: estimulantes del apetito, activadores del metabolismo facilitando la asimilación y la efectividad de los alimentos y por lo tanto la ganancia en peso, de esta manera las empresas pecuarias podrán tener ganancias significativas y así mismo, generar ingresos económicos; por medio del registro y venta del producto desarrollado.

Se establecieron los parámetros deseados en la solución inyectable con la elaboración del "Perfil del producto", y se realizaron tres ensayos de fabricación. Se seleccionó la fórmula idónea que cumplía con lo especificado en el Perfil del producto la cual fue sometida a un escalamiento de lote piloto siguiendo un protocolo de fabricación interno con el fin de verificar la reproducibilidad del método de fabricación; el producto obtenido se acondicionó en su respectivo empaque primario y se realizó el análisis de cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas a través de un laboratorio externo.

Con base a los resultados obtenidos se concluyó que se diseñó una nueva formulación en solución inyectable que cumple con especificaciones establecidas en el Perfil del producto. Dicho proceso de investigación se llevó a cabo en un período de tiempo comprendido de mayo del 2022 a junio del 2023 en Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

El desarrollo de productos farmacéuticos surge como una necesidad de innovación que puede ser espontánea y como respuesta a necesidades nacionales de crecimiento económico o de otra índole. Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V es un productor de especialidades farmacéuticas para uso veterinario certificado desde el año 2008 con la norma internacional de las Buenas Prácticas de Manufactura, el cual se encuentra bajo la necesidad de desarrollar nuevos productos que beneficien el progreso de la industria pecuaria que se dedican a la ceba o engorde de animales productores de carne.

Por lo anterior, deseando proponer una solución a esta problemática, en la presente investigación se llevó a cabo el desarrollo de una formulación en solución inyectable que tiene como principios activos: Triptofano, Metionina, Histidina, Citrato de Hierro Amoniacal, Cianocobalamina y Buclizina Clorhidrato, que tendrá la capacidad de desarrollar en el animal efectos como: estimulantes del apetito, activadores del metabolismo facilitando la asimilación y la efectividad de los alimentos y por lo tanto la ganancia en peso, de esta manera las empresas pecuarias podrán tener ganancias significativas y así mismo, generar ingresos económicos; por medio del registro y venta del producto desarrollado.

En el desarrollo del estudio se presentan propuestas de formulaciones de la solución inyectable y las técnicas de fabricación ensayadas. Se seleccionó la fórmula idónea que cumplía con lo especificado en el Perfil del producto, la cual fue sometida a un escalamiento de lote piloto siguiendo un protocolo de fabricación interno con el fin de verificar la reproducibilidad del método de

fabricación; el producto obtenido se acondicionó en su respectivo empaque primario y se realizó el análisis de cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas a través de un laboratorio externo.

Se elaboró un informe de la fórmula y la técnica de fabricación definitiva y se entregó a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V. Se recomienda seleccionar otra fuente de hierro ya que la apariencia física de la solución inyectable cambió completamente al adicionar el Citrato de Hierro Amoniacal. Dicho proceso de investigación se llevó a cabo en un período de tiempo comprendido de mayo del 2022 a junio del 2023 en Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Proponer el desarrollo de una formulación inyectable para la ceba o engorde de animales productores de carne.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Desarrollar una formulación, realizando ensayos de fabricación dentro de las instalaciones de Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V.
- 2.2.2 Implementar los controles en proceso (apariencia, pH, densidad, partículas extrañas) al producto obtenido durante los ensayos de fabricación.
- 2.2.3 Escalar la fórmula con la técnica de fabricación seleccionada a un lote piloto dentro de las instalaciones de Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V siguiendo un protocolo de fabricación interno.
- 2.2.4 Realizar el análisis de cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas al producto obtenido en la fabricación del lote piloto
- 2.2.5 Elaborar y entregar un informe con la fórmula seleccionada a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Medicamentos veterinarios

Se entiende por producto veterinario a toda sustancia química, biológica, biotecnológica o preparación manufacturada cuya administración sea individual o colectiva directamente suministrado o mezclado con los alimentos con destino a la prevención, diagnóstico, curación o tratamiento de las enfermedades de los animales incluyendo en ellos a aditivos, suplementos, promotores, mejoradores de la producción animal, antisépticos desinfectantes de uso ambiental o en equipamiento, y pesticidas y todo otro producto que, utilizado en los animales y su hábitat, proteja restaure o modifique sus funciones orgánicas y fisiológicas. Comprende además los productos destinados al embellecimiento de los animales.

(15)

Dada la importancia de los productos veterinarios en el diagnóstico, la prevención, tratamiento y erradicación de las enfermedades de los animales en la producción de alimentos y su impacto sobre la salud, todo producto deberá cumplir con las más exigentes normas de calidad, materias primas, procesos de producción y de productos terminados, para lo cual se tendrán por referencia las de los organismos reconocidos internacionalmente tales como, la Farmacopea de los Estados Unidos, Las Directivas de la Comunidad Económica Europea, La Farmacopea Británica, La Farmacopea Europea, Las Normas de la O.M.S. (15)

3.2 Generalidades sobre las Buenas Prácticas de Manufactura

3.2.1 Surgimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura: Las Buenas Prácticas de Manufactura surgen como una necesidad ante los problemas que se van encontrando en la fabricación de los medicamentos. En 1938, a raíz de problemas de intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de Sulfamida con dietilenglicol,

la FDA exige una serie de condiciones que garanticen la seguridad de los medicamentos. ⁽¹⁹⁾

Debido a problemas muy serios como intoxicaciones producidas por contaminaciones cruzadas o microbiológicas y procesos de esterilización inadecuada es que, en 1962, el FDA promueve las BPM que se seleccionaron del Manual de Control de la Fabricación de la Asociación Americana de Fabricantes Farmacéuticos y se hicieron vigentes en 1963. ⁽¹⁾

En 1967, la Asamblea de la OMS solicita establecer las normas de BPM para garantizar la idoneidad del medicamento y en 1969 se recomienda la aplicación de estas normas en los estados miembros de la OMS. ⁽¹⁾

En El Salvador, la Junta de Vigilancia de la profesión Químico Farmacéutico (JVPQF) publica en el diario oficial de diciembre de 2000, el documento “Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica” y en junio de 2001, la guía de inspección de BPM para la Industria Farmacéutica. ⁽¹⁾

3.2.2 Definición e importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura

Las Buenas Prácticas de Manufactura son un conjunto de lineamientos y actividades relacionados entre sí, destinados a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan su identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. Estas son importantes porque nos brindan las herramientas para garantizar la calidad del medicamento y porque son un signo de identidad de una empresa desarrollada, expresión de una tecnología de punta y poderío científico e industrial de un país.

⁽¹⁾

3.2.3 Áreas de aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura

Las BPM son un conjunto de normas muy amplias que involucran al personal, locales, maquinaria, instalaciones, materias primas, fabricación, control de calidad, documentación y expedición de especialidades. ⁽¹²⁾

3.3 Generalidades de los Protocolos

La aplicación correcta de las Buenas Prácticas de Manufactura inicia escribiendo todos los procedimientos, métodos, normas o técnicas que deben ser cumplidos, por lo que es necesario disponer de un soporte donde exponer la normativa correspondiente de una forma normalizada, para que todos los procedimientos y en general, descripciones, sean redactados de una manera equivalente y siguiendo un mismo criterio. ⁽¹⁾

En general un protocolo es la documentación que recoge la historia de cada lote de producto, incluyendo su distribución, y también todas las demás circunstancias importantes que puedan afectar la calidad del producto final. ⁽¹⁾

Este debe ser realizado en un lenguaje fácilmente comprensible por todos los empleados del laboratorio que deban conocerlo y/o ejecutarlo. Asimismo, se expondrán todos los detalles de la operación para que no quede ninguna duda en su interpretación. ⁽¹⁾

Aprobación: Una vez verificado el procedimiento, éste deberá ser autorizado por otro responsable de mayor categoría que los técnicos que ha intervenido en su redacción y revisión, el cual procederá a su firma y distribución. ⁽¹⁾

3.4 Generalidades de Inyectables

El termino parenteral proviene del griego para, que significa cerca o fuera de, y enteron que quiere decir intestino. De tal forma que se refiere a algo que se realiza fuera del tracto alimentario. Un medicamento se administra por vía parenteral cuando es forzado a pasar a través del hueco de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades. ⁽¹²⁾

Los productos para uso parenteral son preparaciones destinadas para usarse en inyecciones a través de la piel u otro tejido externo, en lugar de la vía oral, de esta manera las sustancias activas que contienen, se administran directamente por gravedad o por fuerza en el torrente sanguíneo, órganos, tejidos o lesiones. ⁽¹²⁾

Dichos productos para uso parenteral se preparan cuidadosamente con métodos diseñados para garantizar el cumplimiento de los requisitos establecidos por la farmacopea para esterilidad y pirógenos, partículas en suspensión y otros contaminantes. ⁽¹²⁾

Las preparaciones parenterales pueden requerir el empleo de excipientes, por ejemplo, para asegurar la isotonía con la sangre, ajustar el pH, aumentar la solubilidad, evitar la degradación de los principios activos o proveer a la preparación de propiedades antimicrobianas. Estos excipientes no afectan a la acción medicinal deseada ni provocan fenómenos de toxicidad o excesiva irritación local a las concentraciones utilizadas. ⁽¹⁵⁾

Las preparaciones parenterales se suministran en envases de vidrio o en otros envases, como envases de plástico y jeringas precargadas. La hermeticidad del envase está asegurada mediante medios apropiados. Los cierres aseguran la

hermeticidad, impiden la penetración de microorganismos y de otros agentes contaminantes y permiten habitualmente, sin necesidad de ser retirados, la extracción de todo el contenido o una parte del mismo. ⁽¹⁵⁾

3.5 Envase y sistema de cierre ⁽³⁾

El envasado puede definirse como un sistema económico para conseguir la presentación, protección, identificación y/o información, contención, comodidad y cumplimiento de un producto durante su almacenamiento, transporte, exhibición y uso hasta el momento de su uso o administración. Este intervalo temporal total debe ajustarse a la vida útil del producto y para ello se selecciona la combinación idónea de producto y envase.

La función del envase y la operación de envasado son muy importantes, ya que la vida útil de cualquier medicamento ya sea de prescripción o de venta libre, depende en gran medida de determinadas características del envasado. Este debe ser económico y por tanto contribuir a que el fármaco en su conjunto sea asequible, ha de proporcionar protección frente a los peligros climáticos, biológicos, físicos y químicos y debe ofrecer una presentación aceptable a mejorar la confianza del producto.

3.5.1 Vidrio

El vidrio es el material que desde la antigüedad ha sido utilizado en la fabricación de recipientes de todo tipo que sirvieron como envases para usos farmacéuticos o alimenticios. Estos responden a las necesidades de conservación en las características de uso medicinal, ya sea en estado sólido o líquido; el vidrio no es una especie química definida ni una fórmula constante, su composición puede variar enormemente y las propiedades que presenten dependerá de su composición química. ⁽³⁾

3.5.2 Ventajas generales de los envases de vidrio ⁽³⁾

- Ofrece transparencia y brillo.
- Facilidad de limpieza e higiénico.
- No presenta el fenómeno de migración de los residuos de polimerización y aditivos hacia el producto.
- No se deteriora durante el tiempo de estantería, conservando todas las características del producto medicinal.
- Inerte al contacto con los fármacos en general (No se oxida, es impermeable a los gases).
- Resiste altas temperaturas de hasta 150 °C, lo que facilita su lavado y esterilización.

3.5.3 Desventajas generales de los envases de vidrio ⁽³⁾

- Fragilidad (durante el llenado del producto se pueden producir roturas provocando que una o varias astillas queden en el interior del envase junto al producto que se está envasando).
- Alto peso (dificulta su transporte y manipulación).
- Costo elevado por su proceso de producción, distribución y recuperación.
- Su manipulación conlleva cierta peligrosidad por el riesgo de rotura que puede generar cortes y lastimaduras en las personas a lo largo del ciclo de vida del envase.
- No evita corrosión de las tapas metálicas.

3.5.4 Clasificación de los vidrios ⁽³⁾

- Vidrio tipo I (vidrio de borosilicatos): Representa el tipo ideal de vidrio para el envase de las soluciones y polvos inyectables, se puede esterilizar ya

sea antes o después de su llenado con el medicamento y utilizar para todo tipo de soluciones acidas, neutras o alcalinas. Posee notable resistencia a los saltos térmicos, baja cesión alcalina, mínima cesión total y despreciable cesión acida. Se utiliza para recipientes que contendrán soluciones acuosas, tamponadas o no y cualquier otro tipo de preparado.

- Vidrio tipo II (vidrio sódico cálcico): Presenta baja cesión alcalina pero su resistencia a la cesión de sílice es superior o igual a la de los vidrios neutros, tiene buena resistencia hidrolítica, su precio es moderado, se fabrican de este material aquellos envases destinados a contener polvos, liofilizados, soluciones oleosas, soluciones acuosas de pH menor de 7.
- Vidrio tipo III (vidrio calizo): Tiene menor resistencia química que el vidrio de borosilicato, pero mayor que el vidrio sódico cálcico comunes, posee también buena resistencia mecánica. Este tipo de vidrio se utiliza para fabricar los envases que contienen antibióticos en polvo, polvos liofilizados, soluciones oleosas, en medicamentos de uso oral es preferible este tipo de vidrio y no los de sódico cálcico pues estos, además de no poseer una composición constante, son más atacados por las soluciones llegando a modificarles sensiblemente el pH.
- Vidrio tipo IV: Este vidrio es también llamado vidrio no parenteral, es decir no puede ser usado para soluciones inyectables). Puede destinarse a preparados por vía bucal, suspensiones, pomadas, comprimidos, etc.

3.6 Esterilización

El proceso de esterilización consiste en destruir o eliminar microorganismos presentes en un objeto o en una preparación, asegurarse de que este objetivo ha sido cumplido con un muy alto nivel de probabilidad y de que el objeto o la preparación se encuentran libres de riesgos de infección. ⁽¹⁵⁾

En la actualidad, el objetivo aceptado para un proceso de esterilización consiste en que la probabilidad de hallar una unidad no estéril sea de menos de una en un millón. Es decir, que este proceso (incluyendo producción, conservación, despacho, etc.) proporcionara un nivel de garantía de esterilidad igual o mayor de 10^{-6} . La variedad y cantidad de productos estériles y envases relacionados con la salud pública aumentaron en forma continua y sufrieron modificaciones en los últimos años. En consecuencia, las técnicas de esterilización debieron adaptarse a esta realidad cambiante. Algunas de estas modificaciones también fueron consecuencia de la reformulación de los requerimiento y pautas generales establecidos por organismos reguladores o asesores. ⁽¹⁵⁾

La esterilización es un proceso especial en la medida en que su eficacia no puede verificarse mediante la simple inspección y evaluación del producto final; por este motivo, los procesos de esterilización deben convalidarse antes de ser utilizados, la eficacia debe ser controlada sistemáticamente y el equipo debe mantenerse en forma regular. ⁽¹⁵⁾

Todos los procesos de esterilización deben ser validados especialmente cuando el procedimiento no aparece en la Farmacopea de la Unión Europea, para eliminar la contaminación microbiana de productos sanitarios, formas farmacéuticas estériles, equipos de producción de formas farmacéuticas estériles, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo con las autorizaciones de la comercialización y fabricación; antes de cualquier proceso de esterilización se debe aprobar su idoneidad para el producto y su eficacia en lograr las condiciones deseadas. La validez del proceso debe ser verificado a intervalos programados en un tiempo de por lo menos un año. ⁽¹⁵⁾

3.6.1 Métodos de esterilización ⁽¹⁵⁾

- Esterilización por Calor: Las condiciones en las que este método debe funcionar y bajo las condiciones por las que este debe trabajar, son estipuladas en la normativa. La utilización de este método y su eficacia depende de dos factores: el tiempo de exposición y la temperatura. Todos los microorganismos son susceptibles, en distinto grado, a la acción del calor. El calor provoca desnaturalización de proteínas, fusión y desorganización de las membranas y/o procesos oxidantes irreversibles en los microorganismos.

- Calor húmedo: produce desnaturalización y coagulación de proteínas. Estos efectos se deben principalmente a dos razones:
 - 1) El agua es una especie química muy reactiva y muchas estructuras biológicas son producidas por reacciones que eliminan agua.

 - 2) El vapor de agua posee un coeficiente de transferencia de calor mucho más elevado que el aire.

En este proceso la temperatura como la presión deben ser usados para monitorear el proceso, los artículos a ser esterilizados por este método (excepto los productos en envases sellados), deben ser envueltos en material que permita la extracción del aire y facilite la penetración del vapor, pero evita la recontaminación después de la esterilización. ⁽¹⁵⁾

- Calor seco: es un método térmico de esterilización y su efecto en los microorganismos es equivalente al horneado. El calor cambia la proteína microbiana por las reacciones de oxidación y crea un medio interno árido,

así quema a los microorganismos lentamente. En este proceso se debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. Este proceso tiene la intención de eliminar los pirógenos. ⁽¹⁵⁾

- Filtración de medicamentos que no pueden ser esterilizados en su envase final:

La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando la esterilización en el envase final es posible. Con respecto a los métodos actualmente disponibles, la esterilización por vapor es preferible. Este tipo de filtración es utilizada para productos que no pueden ser esterilizados en su envase final, las soluciones o líquidos se pueden filtrar a través de un filtro estéril de tamaño nominal de poro de 0,22 micras (o menos), o por lo menos equivalente a la propiedad de retención de microorganismos; Estos filtros pueden eliminar la mayoría de las bacterias y el moho. La integridad del filtro esterilizado debe ser verificada antes de su uso y ser confirmado inmediatamente antes del llenado; este filtro no debe utilizarse durante más de un día hábil y tampoco debe afectar el producto de la eliminación de los ingredientes de la misma o por la liberación de sustancias en ella.

⁽¹⁵⁾

- Productos estériles terminados. Los recipientes deben estar cerrados mediante métodos validados, el tapado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico donde estos deben ser protegidos por las condiciones de un área de grado A, hasta que las tapas hayan sido rizadas, así los contenedores llenos de productos parenterales deben ser inspeccionados de forma individual por contaminación de cuerpos extraños u otros defectos. Los operadores deben hacer las inspecciones

periódicamente por medio de un chequeo individual en condiciones adecuadas y controladas. ⁽¹⁵⁾

3.7 Control de procesos en puntos críticos de la manufactura

El proceso de manufactura tiene puntos críticos en los que el producto debe ser muestreado, analizado y aprobado para continuar con la fabricación; a esto se llama Control en Proceso. Los controles en proceso se deben realizar durante el proceso de manufactura, con el fin de inspeccionar y realizar las pruebas en lugares y momentos definidos. Los resultados deben ajustarse a los parámetros establecidos para el proceso, con un margen de tolerancia aceptable. ⁽¹⁹⁾

Control de calidad

Los controles de calidad como pruebas de esterilidad aplicadas al producto final, deben ser considerados solo como el último de una serie de medidas de control por lo que la esterilidad está garantizada. Estas pruebas deben ser validadas por el producto en cuestión, las muestras tomadas para el ensayo de esterilidad deben ser representativas de la totalidad del lote; estas muestras tomadas deben ser parte del lote que se considera más en riesgo de contaminación. ⁽¹⁵⁾

3.7.1 Controles Fisicoquímicos ⁽¹⁹⁾

- pH: Este valor se determina en formas farmacéuticas líquidas y se compara frente a la especificación que consiste en un rango de pH, establecido para el producto según monografía. El valor se determina a través del potenciómetro.

- Material particulado: Este ensayo debe realizarse en todas las preparaciones inyectables de uso intravenoso y debe cumplir con los parámetros establecidos en la farmacopea vigente.
- Densidad: La densidad es una propiedad básica de cualquier líquido, y se define como la masa por unidad de volumen.
- Dosificación del principio activo: Es una técnica que describe el contenido del principio activo por cada unidad/lote fabricado.

3.7.2 Control Microbiológico ⁽¹⁹⁾

El análisis microbiológico consiste en la identificación y cuantificación de aerobios totales, hongos y levaduras, endotoxinas bacterianas (pirógenos), así como presencia o ausencia de patógenos (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), mediante pruebas microbiológicas a través de siembra del producto en medios de cultivo selectivo.

La Prueba de Endotoxinas Bacterianas es una prueba para detectar o cuantificar endotoxinas de bacterias gramnegativas usando un lisado de amebocitos del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*). ⁽²¹⁾

Hay tres técnicas para esta prueba: la técnica de coagulación (gel-clot), la cual está basada en la formación de gel; la técnica turbidimétrica, basada en la producción de turbidez después de la ruptura de uniones de un sustrato endógeno; y la técnica cromogénica que se basa en el desarrollo de color después de la ruptura de un complejo sintético péptido-cromógeno. ⁽²¹⁾

Efectuar la prueba con cualquiera de las tres técnicas. En caso de duda o controversia, la decisión final se toma basándose en la prueba de límite de coagulación, a menos que se indique algo diferente en la monografía del producto en análisis. La prueba se efectúa de forma tal que se evite la contaminación por endotoxinas. ⁽²¹⁾

Técnica de coagulación

La técnica de coagulación se usa para detectar o cuantificar endotoxinas basándose en la coagulación del lisado empleado como reactivo en presencia de endotoxina. La concentración mínima de endotoxina requerida para hacer que el lisado se coagule en las condiciones estándar es la sensibilidad declarada del lisado empleado como reactivo. ⁽²¹⁾

3.8 Generalidades de las Vitaminas, Aminoácidos y Minerales

3.8.1 Vitaminas

Las vitaminas son compuestos orgánicos, necesarios en pequeñas cantidades, para el normal crecimiento y mantenimiento de la vida animal, indispensables para el normal desempeño de los procesos metabólicos de los minerales, son esenciales para mantener la salud y la productividad. Existen dos grupos de vitaminas: las solubles en grasa o liposolubles (A, D, E, K, y betacaroteno); las hidrosolubles, actúan como coenzimas en el metabolismo de carbohidratos, energía aminoácidos, proteínas, grasas etc. ⁽¹¹⁾

La mayoría de las vitaminas se destruye por oxidación proceso que se ve favorecido por el calor, la luz y la presencia de ciertos metales, como el hierro. ⁽¹¹⁾

Tabla N° 1. Vitaminas importantes en la nutrición animal. ⁽¹⁷⁾

Vitamina	Nombre químico
Vitaminas solubles en grasa	
A	Retinol
D2	Ergocalciferol
D3	Colecalciferol
E	Tocoferol
K	Filoquinona
Vitaminas solubles en agua	
B1	Tiamina
B2	Riboflavina
B6	Piridoxina
B12	Cianocobalamina
C	Ácido Ascórbico

Vitamina B12 ⁽²⁾

La vitamina B12 fue la última vitamina en ser descubierta (1948) y la más potente de las vitaminas, con las concentraciones más bajas requeridas para cumplir con los requerimientos diarios.

La vitamina B12 es única porque es sintetizada en la naturaleza solo por microorganismos; por lo tanto, generalmente no se encuentra en los alimentos para plantas. Como consecuencia, humanos y otras especies monogástricas que subsisten enteramente con alimentos vegetales suele ser susceptible a la deficiencia de vitamina B12. También es único en el sentido de que el oligoelemento el cobalto es una parte integral de la molécula.

El descubrimiento de esta vitamina fue espectacular y fue posible gracias a la combinación esfuerzos de microbiólogos, bioquímicos, científicos en nutrición y médicos que trabajan en varios laboratorios. Tres condiciones aparentemente no relacionadas atribuidas a falta de la vitamina o su precursor fueron identificadas:

(1) Una anemia fatal en humanos, (2) un potente factor de crecimiento para las especies monogástricas, y (3) una relación con cobalto, cuya falta provocaba enfermedades debilitantes en los rumiantes.

La vitamina B12, o cianocobalamina, contiene el oligoelemento cobalto en su molécula, que es una característica única entre las vitaminas. Los cerdos requieren vitamina B12, pero las respuestas a la suplementación dietética han sido variables. La síntesis de vitamina B12 por parte de microorganismos en el medio ambiente y dentro del tracto intestinal, así como la inclinación del cerdo hacia la coprofagia, puede suministrar suficiente vitamina B12 para satisfacer los requerimientos del cerdo. ⁽²⁰⁾

La vitamina B12 o cobalamina es parte esencial de varios sistemas enzimáticos que llevan a cabo una serie de funciones metabólicas muy básicas. Es crucial para el metabolismo energético y para los procesos de replicación celular, ya que se comporta como una coenzima, catalizando mutaciones intermoleculares y reacciones de transferencias de grupos monocarbonados. La mayoría de las cobalaminas sirven como cofactor para enzimas importantes; por lo tanto, el metabolismo de carbohidratos, lípidos, aminoácidos y ADN implica reacciones en las que la vitamina B12 es un cofactor esencial. ⁽¹⁸⁾

Síntomas de deficiencia de la vitamina B12 ⁽¹⁷⁾

Los cerdos con deficiencia de vitamina B12 tienen un aumento de peso reducido, pérdida de apetito, piel y pelaje áspero, irritabilidad, hipersensibilidad y falta de coordinación en las patas traseras. Las muestras de sangre de cerdos deficientes indican anemia normocítica y recuentos altos de neutrófilos y bajos de linfocitos.

El rumiante a pesar de la mala absorción de la vitamina del intestino, normalmente obtiene una cantidad adecuada de la vitamina de esta fuente. Sin embargo, si los niveles de cobalto en la dieta son bajos, una deficiencia de la vitamina puede surgir y causar reducción del apetito, emaciación y anemia.

3.8.2 Minerales

La mayoría de elementos minerales se encuentran en los tejidos animales, se considera que muchos de ellos se hallan, sencillamente porque se encuentran en las raciones de los animales, sin realizar funciones esenciales en el metabolismo animal. La expresión elementos minerales esenciales reserva para aquellos que han demostrado realizar funciones metabólicas en el organismo. ⁽¹¹⁾

La clasificación de los minerales esenciales en elementos mayoritarios o macroelementos y microelementos o elementos traza, dependen de su concentración en los animales o las cantidades necesarias en las raciones así tenemos: ⁽¹¹⁾

Macrominerales: calcio, fosforo, potasio, sodio, cloro, azufre y magnesio:

Microelementos: hierro, zinc, cobre, molibdeno, selenio, yodo, manganeso y cobalto.

Dentro de las funciones generales que realizan los minerales se encuentran constituyendo los huesos y dientes. Les dan rigidez a diversas estructuras del esqueleto; también forman parte de los compuestos orgánicos. ⁽¹¹⁾

Son importantes en la activación de muchas enzimas; además, intervienen en una serie de funciones como sales solubles en la sangre y otros fluidos corporales. ⁽¹¹⁾

La clasificación de los minerales esenciales en elementos mayoritarios y oligoelementos depende de su concentración en el animal o de las cantidades requeridas en la dieta. Normalmente, los oligoelementos están presentes en el cuerpo del animal en una concentración no más de 50 mg/kg y se requieren con menos de 100 mg/kg en la dieta. ⁽¹⁷⁾

Tabla N° 2. Elementos minerales esenciales en el animal. ⁽¹⁷⁾

Elemento principal	g/kg	Elementos Traza	mg/kg
Calcio	15	Hierro	20-80
Fosforo	10	Zinc	10-50
Potasio	2	Cobre	1-5
Sodio	1.6	Molibdeno	1-4
Cloro	1.1	Selenio	1-2
Sulfuro	1.5	Iodo	0.3-0.6
Magnesio	0.4	Manganeso	0.2-0.5
-	-	Cobalto	0.02-0.1

Hierro ⁽¹⁷⁾

Es un elemento muy abundante y muy versátil lo cual se traduce en ventajas y desventajas en cuanto a su uso. Es un nutriente esencial para casi todos los organismos porque es un cofactor de las proteínas que realizan procesos vitales, como la producción de ATP.

El hierro tiene un papel importante en una serie de reacciones bioquímicas, particularmente en relación con enzimas del transporte de electrones cadena (citocromos). Los electrones son transportados por oxidación y reducción.

Toxicidad por hierro: La toxicidad por hierro no es un problema común en los animales de granja, pero puede una toxicidad crónica provocar trastornos alimenticios, reducción del crecimiento y deficiencia de fosforo. ⁽¹⁷⁾

Síntomas por deficiencia de hierro ⁽¹⁷⁾

La anemia debida a la deficiencia de hierro ocurre más comúnmente en lactantes en crecimiento, ya que el contenido de hierro de la leche suele ser muy bajo. Esto puede ocurrir en lechones alojados en corrales sin acceso al suelo. El lechón nace con hierro muy limitado reservas y la leche de la cerda proporciona sólo alrededor de 1 mg por día. La anemia en los lechones se caracteriza por falta de apetito y crecimiento.

Cobalto ⁽¹⁷⁾

El cobalto es requerido por los microorganismos en el rumen para la síntesis de vitamina B12; si el elemento es deficiente en la dieta, entonces la vitamina no puede ser producida en el rumen en cantidades suficientes.

El cobalto no tiene una función nutricional conocida, excepto como componente de la vitamina B12, participando como coenzimas en dos importantes sistemas enzimáticos: la metilmalonil CoA mutasa, que requiere adenosilcobalamina, y la metionina sintetasa, que requiere metilcobalamina, y que son esenciales para la obtención de energía a través del metabolismo ruminal. ⁽¹⁸⁾

Cuando los rumiantes se limitan a pastos deficientes en cobalto, pueden ser varios meses antes de que ocurra cualquier manifestación de pino debido a las reservas corporales de vitamina B12 en el hígado y los riñones. Cuando estos se agotan, hay una disminución gradual de apetito, con la consiguiente pérdida de peso seguida de atrofia muscular, anemia y finalmente la muerte. ⁽¹⁸⁾

Los rumiantes tienen un mayor requerimiento del elemento que los no rumiantes porque parte del elemento se desperdician en la síntesis microbiana de compuestos orgánicos sin actividad fisiológica en los tejidos del huésped. Además, la vitamina B12 es pobremente absorbido del tracto digestivo de los rumiantes, la disponibilidad en algunos casos siendo tan bajo como 0.03. ⁽¹⁸⁾

La deficiencia de cobalto en rumiantes se puede prevenir dosificando a los animales con una solución de sales de cobalto, aunque esta forma de tratamiento tiene que repetirse a intervalos cortos y se deben tomar precauciones al manipular la solución. ⁽¹⁸⁾

Toxicidad por cobalto ⁽¹⁷⁾

Aunque un exceso de cobalto puede ser tóxico para los animales, existe un amplio margen de seguridad entre el requerimiento nutricional y el nivel tóxico. La toxicosis por cobalto es extremadamente improbable que ocurra bajo condiciones

prácticas de cultivo. A diferencia del cobre, el cobalto es retenido pobremente por los tejidos corporales y pronto se excreta un exceso del elemento. El nivel tóxico de cobalto para el ganado es de 1 mg de cobalto/kg de peso corporal al día.

3.8.3 Aminoácidos ⁽¹⁷⁾

Los aminoácidos se producen cuando las proteínas son hidrolizadas por enzimas, ácidos o álcalis. Aunque se han aislado más de 200 aminoácidos de materiales biológicos, solo 20 de estos se encuentran comúnmente como componentes de proteínas.

Los aminoácidos se caracterizan por tener un grupo nitrogenado básico, generalmente un grupo amino ($-NH_2$) y una unidad carboxilo ácida ($-COOH$). La mayoría de los aminoácidos que ocurren naturalmente en las proteínas son del tipo, que tienen el grupo amino unido al átomo de carbono adyacente al grupo carboxilo.

Aminoácidos esenciales ⁽¹⁷⁾

Las plantas y muchos microorganismos son capaces de sintetizar proteínas a partir de compuestos nitrogenados simples. Compuestos como los nitratos. Los animales no pueden sintetizar el grupo amino, y para construir proteínas corporales, deben tener una fuente dietética de aminoácidos. Cierta los aminoácidos se pueden producir a partir de otros mediante un proceso conocido como transaminación. Pero los esqueletos de carbono de varios aminoácidos no se pueden sintetizar en el cuerpo animal; estos se denominan aminoácidos esenciales o indispensables.

La lista de aminoácidos esenciales requeridos por el cerdo es similar a la de la rata, con excepción de la arginina, que puede ser sintetizada por el cerdo.

Los siguientes diez aminoácidos esenciales se requieren para el crecimiento en la rata: Arginina, Metionina, Histidina, Fenilalanina, Isoleucina, Treonina, Leucina, Triptófano, Lisina, Valina. ⁽¹⁷⁾

En el caso del rumiante, todos los aminoácidos esenciales pueden ser sintetizados por los microorganismos del rumen, lo que teóricamente hace que esta clase de animal sea independiente de una fuente dietética una vez que los microorganismos del rumen se han establecido. Sin embargo, el suministro de aminoácidos de la proteína microbiana es limitante en cantidad y calidad para tasas máximas de crecimiento en animales jóvenes y para máxima producción de leche. El valor biológico de la proteína microbiana es limitado por su contenido de ciertos aminoácidos esenciales, particularmente lisina y metionina. Para obtener la máxima productividad, la proteína microbiana debe complementarse con un suministro de aminoácidos dietéticos, de alimentos o aminoácidos sintéticos, en una forma adecuada que no es degradada por los microorganismos en el rumen.

⁽¹⁷⁾

3.9 Generalidades de la Buclizina Clorhidrato

La Buclizina es un antihistamínico que según la clasificación tradicional pertenece al grupo de las piperacinas junto con la ciclicina, meclizina, clorciclicina e hidroxicina; y según la clasificación moderna es un antihistamínico no específico de primera generación el cual por atravesar la membrana hematoencefálica no solo bloquea los receptores H1 periféricos, sino también a los centrales; por esto, su acción es de diverso grado sobre el sistema nervioso central con efecto sedante, y sobre el sistema neurovegetativo con efecto anticolinérgico,

antiemético, y acción orexígena no hormonal, la cual provoca aumento del apetito y acentuado incremento del peso corporal, el cual está dado por un efecto estimulador del apetito y el consiguiente aumento de la ingesta de alimentos. ⁽¹³⁾

Farmacocinética: Se absorbe rápidamente luego de la administración por vía oral con concentraciones sanguíneas máximas (pico) en 1 a 2 horas. Su eliminación es por vía renal y, en proporción limitada, por las heces. Su biotransformación en el hígado es primariamente microsomal (por acción del sistema citocromo P-450). La biotransformación es más rápida en individuos jóvenes que en adultos. Su administración repetida produce inducción enzimática de su propio metabolismo y de otros fármacos. ⁽¹³⁾

Usos: Los fármacos del grupo de las piperazinas de primera generación son utilizados en:

- Procesos alérgicos cutáneos: Por actividad depresiva del SNC que contribuye a la acción antipruriginosa.
- Cinetosis (Mareos): Incluyen vómitos, náuseas, y falta de equilibrio.
- Orexígeno: La Buclizina tiene la propiedad de provocar aumento del peso corporal, el cual está dado por un efecto estimulador del apetito y el consiguiente aumento de la ingesta de alimentos. Se postula que la acción orexígena de la Buclizina se debe a un efecto hipoglucémico local sobre el centro del apetito del sistema nervioso central. ⁽⁴⁾

3.10 Preformulación Farmacéutica

Los estudios de preformulación tienen la finalidad de caracterizar las propiedades físicas y químicas del principio activo, así como el grupo de excipientes que acorde a su función podrían ser parte de la formulación, las precauciones que deberán

considerarse durante su proceso y el tipo de material de empaque primario a elegir evitando resultados inesperados en el producto final. ⁽¹⁶⁾

Principio Activo

Antes de proceder a desarrollar una forma farmacéutica, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales del o los principios activos y otras propiedades derivadas de los fármacos que pueden ser de mucha ayuda para la formulación de una forma farmacéutica, de esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del producto, esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación. ⁽¹⁶⁾

Excipientes

Se define a los excipientes como aquellas sustancias auxiliares, sin actividad farmacológica, que ayudan y protegen al principio activo, garantizando su estabilidad y la preservación de sus propiedades fisicoquímicas. Así mismo, brindan una mejor consistencia en la fabricación del producto farmacéutico. ⁽¹⁶⁾

Los excipientes tienen como función facilitar la administración del fármaco, proteger el fármaco de la degradación y promover la liberación y biodisponibilidad del principio activo. Por lo que los excipientes elegidos, su concentración, características y el método de fabricación deben ser estudiados en relación con la función respectiva de cada uno en la fórmula. ⁽¹⁶⁾

El objetivo del estudio de la preformulación de los excipientes es detectar en corto tiempo, posibles interacciones físicas o químicas entre el principio activo y excipientes y otros elementos que intervienen en la elaboración de la forma

farmacéutica. La información que se genera sobre las características del excipiente puede ser utilizada para justificar la elección del mismo para diseñar una forma farmacéutica. ⁽¹⁶⁾

3.11 Escalamiento Farmacéutico

El escalamiento farmacéutico es definido como un incremento del tamaño de un lote de un producto farmacéutico, esta técnica permite trasladar los datos del diseño y funcionamiento obtenidos en equipos de laboratorio a equipos de tamaño industrial. ⁽¹⁶⁾

Se realiza sobre la fórmula idónea seleccionada para evaluar los parámetros operativos de los ensayos a pequeña escala para poder realizar una producción del tamaño de lotes piloto para verificar la reproducibilidad del método de fabricación evaluando y comparando los siguientes parámetros: ⁽¹⁶⁾

- Cantidad y tipo de tanques de fabricación.
- Cantidad y tipo de agitadores.
- Orden de adición de los componentes.
- Revoluciones por minuto.
- Tiempos de agitación, entre otros.

3.12 Perfil del producto

Es un resumen prospectivo de las características de calidad de un fármaco que idealmente serían alcanzadas para asegurar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del fármaco. ⁽¹⁶⁾

Las consideraciones para diseñar el perfil del producto deben incluir: ⁽¹⁶⁾

- Indicaciones y vía de administración.
- Forma de dosificación y concentración de la dosis.
- Sistema contenedor-cierre.
- Criterios de calidad por ejemplo (Apariencia, pH, densidad, ausencia de partículas extrañas, entre otros.) apropiados para el producto.

Atributos críticos de calidad ⁽¹⁶⁾

Son propiedades químicas, físicas, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de los límites, rangos o distribuciones apropiadas, para garantizar la calidad del producto.

Los siguientes son elementos que generalmente se identifican:

- Prueba de valoración del principio activo en el producto farmacéutico terminado.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas
- Estabilidad

3.13 Estabilidad de las soluciones ⁽¹⁶⁾

Estabilidad, es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV.

La estabilidad de las formas farmacéuticas fabricadas debe ser demostrada por el fabricante, utilizando métodos apropiados para ese fin. Las pruebas de la

monografía podrían utilizarse para las pruebas de estabilidad si estas fueran indicadoras de estabilidad (es decir, si diferencian con exactitud entre las moléculas intactas del fármaco y sus productos de degradación). Las consideraciones de estabilidad deben incluir no sólo los requisitos farmacopéicos específicos, sino también los cambios en la apariencia física del producto. ⁽¹⁶⁾

Tanto la estabilidad física como la estabilidad química de las soluciones en su envase primario son importantes. Una solución debe conservar su transparencia, color, olor, sabor y viscosidad iniciales durante el período de validez asignado. La transparencia y el color se pueden evaluar fácilmente por un examen visual, mientras que la estabilidad de los sabores y olores se evalúa mediante la percepción de los sentidos. ⁽¹⁶⁾

Los estudios de estabilidad se emplean para determinar el período de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas y se pueden realizar de dos formas. ⁽¹⁶⁾

- Estudios de estabilidad acelerada: Estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. ⁽¹⁶⁾

Tabla N°3. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a corto plazo. ⁽¹⁶⁾

Tiempo 6 meses (180 días)	
Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de análisis
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial
	90 días
	180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial
	90 días
	180 días

- Estudios de estabilidad a largo plazo: aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento. ⁽¹⁶⁾

Tabla N°4. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo. ⁽¹⁶⁾

Período	Frecuencia de análisis
Primer año	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

3.14 Propiedades de los Principios Activos

3.14.1 Acetato de cobalto ⁽⁵⁾

- Descripción: Polvo cristalino color púrpura
- Solubilidad: Soluble en agua y alcohol
- Fórmula Molecular: $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Co}$
- Sinónimos: Acetato de cobalto II, Diacetato de Cobalto, Acetato de Cobalto 2+Sal de Cobalto 2+
- CAS: 71-48-7
- Peso molecular: 177.02 g/mol
- Estructura molecular:

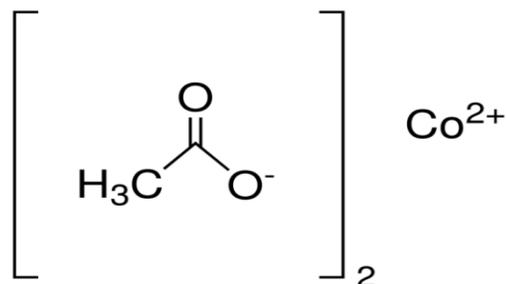


Figura N° 1. Estructura química de acetato de cobalto ⁽⁵⁾

3.14.2 Metionina ⁽⁵⁾

- Descripción: Polvo cristalino casi blanco o cristales incoloros.
- Solubilidad: Soluble en agua, muy poco soluble en alcohol 96%. Se disuelve en ácidos diluidos y en soluciones diluidas de los hidróxidos alcalinos.
- Fórmula Molecular: $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

- Sinónimos: ácido (2S)-2-Amino-4-(metilsulfanil) butanoico ácido DL-2-Amino-4-(metiltio) butanoico.
- CAS: 59-51-8
- Peso molecular: 149.2 g/mol
- Punto de fusión: Se funde a unos 270 °C (método instantáneo).
- Estructura molecular:

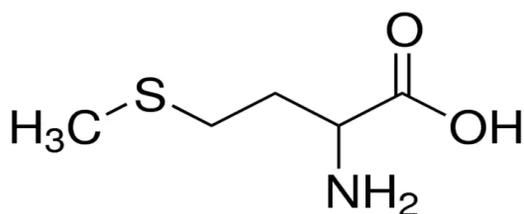


Figura N° 2. Estructura química de Metionina ⁽⁵⁾

3.14.3 Histidina: ⁽⁷⁾

- Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros.
- Solubilidad: Soluble en agua, muy poco soluble en etanol (96 por ciento)
- Fórmula Molecular: C₆H₉N₃O₂
- Sinónimos: His; L-2-Amino-3-(4-imidazolyl) propionic acid
- CAS: 71-00-1
- Peso molecular: 155.2 g/mol
- Estructura molecular:

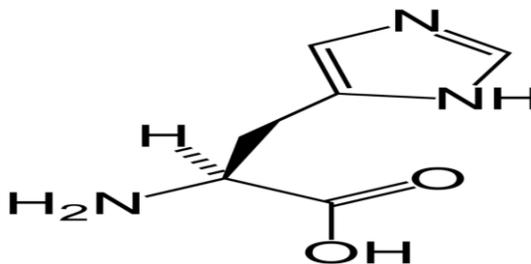


Figura N° 3. Estructura química de Histidina ⁽⁷⁾

3.14.4 Triptófano ⁽⁸⁾

- Descripción: Polvo blanco o casi blanco, cristalino o amorfo.
- Solubilidad: Moderadamente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol (96 por ciento). Se disuelve en soluciones diluidas de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos.
- Fórmula Molecular: $C_{11}H_{12}N_2O_2$
- Sinónimos: L-2-Amino-3-indolepropionic acid
- CAS: 73-22-3
- Peso molecular: 204.2 g/mol
- Estructura molecular:

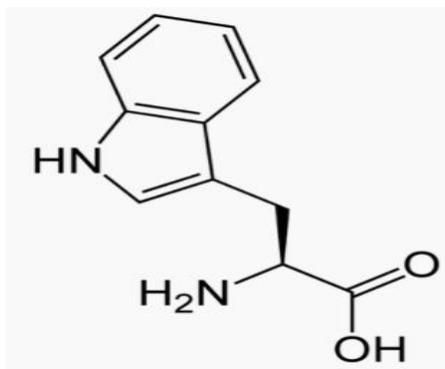


Figura N° 4. Estructura química de Triptofano ⁽⁸⁾

3.14.5 Citrato de Hierro Amoniacal ⁽⁶⁾

- Descripción: Polvo rojo parduzco, inodoro, delicuescente y es afectado por la luz.
- Solubilidad: Insoluble en agua, soluble en alcohol
- Fórmula Molecular: $C_6H_{11}FeNO_7$
- Sinónimos: Citrato de amonio y hierro III
- CAS: 1185-57-5
- Peso molecular: 265 g/mol
- Estructura molecular:

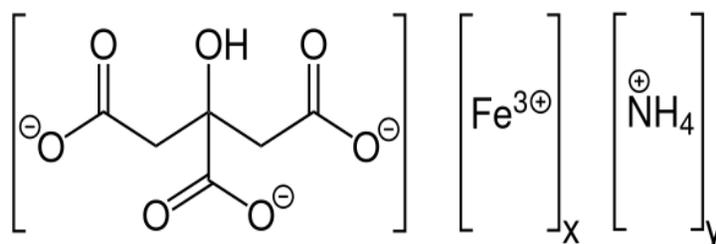


Figura N° 5. Estructura química de Citrato de hierro amoniacal ⁽⁶⁾

3.14.6 Cianocobalamina ⁽⁶⁾

- Descripción: Polvo cristalino de color rojo oscuro o cristales de color rojo oscuro.
- Solubilidad: Escasamente soluble en agua y en etanol (96 por ciento), prácticamente insoluble en acetona. La sustancia anhidra es muy higroscópica.
- Fórmula Molecular: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$
- Sinónimos: 1H-Benzimidazole, 5,6-dimethyl-1-(3-O-phosphono-alpha-d-ribofura; Anacobin; VitaminB12, cianocobalamina.
- CAS: 68-19-9
- Peso molecular: 1355.38 g/mol

- Estructura molecular:

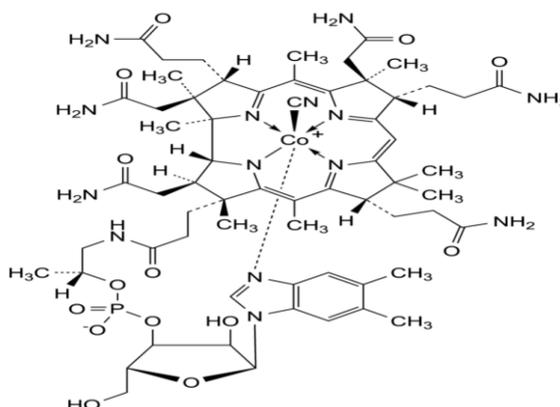


Figura N° 6. Estructura química de Cianocobalamina ⁽⁶⁾

3.14.7 Buclizina Clorhidrato ⁽⁹⁾

- Descripción: Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento.
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua; escasamente soluble en propano-1,2-diol; muy poco soluble en etanol (96%).
- Fórmula Molecular: $C_{28}H_{33}ClN_2$, 2HCl
- Sinónimos: 1H-Benzimidazole, 5,6-dimethyl-1-(3-O-phosphono-alpha-d-ribofura; Anacobin.
- CAS: 129-74-8
- Peso molecular: 506.0 g/mol
- Estructura molecular:

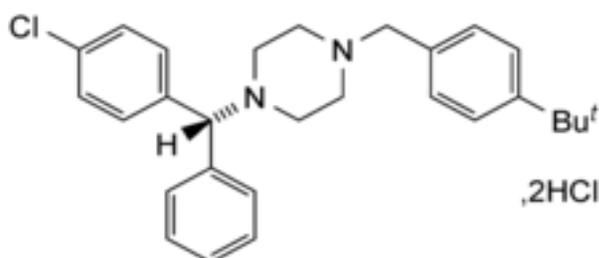


Figura N° 7. Estructura química de Buclizina clorhidrato ⁽⁹⁾

3.15 Propiedades de los Excipientes

3.15.1 Propilenglicol ⁽¹⁴⁾

- Descripción: Líquido claro, límpido, incoloro, viscoso a temperatura ambiente; prácticamente inodoro que tiene un sabor ligeramente acre. Higroscópico.
- Solubilidad: Miscible en agua, glicerina, alcohol, acetona y cloroformo; soluble en éter; disuelve a muchos aceites volátiles; no miscible con aceites fijos.
- Formula Química: $C_3H_8O_2$
- Sinónimos: Metilglicol, Metiletilenglicol, Propano-1,2-diol, 1,2-propilenglicol, Propilenglicolum, 1,2-dihidroxiopropano, glicol de metiletil, E-1520, propiloglicol, Glicol metílico.
- N° CAS: 57- 55 – 6
- Masa molar: 76.094 g/mol
- Densidad: 1.035 - 1.037 g/mL. a 25 °C
- Estructura molecular:

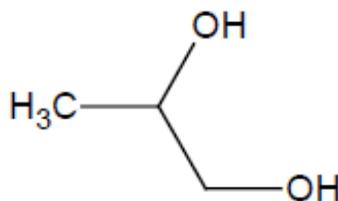


Figura N° 8. Estructura química de Propilenglicol ⁽¹⁴⁾

Función en la fórmula: Utilizado como preservante ⁽¹⁴⁾

3.15.2 Sodio Metabisulfito ⁽¹⁰⁾

- Descripción: Polvo cristalino incoloro o blanco o casi blanco.
- Solubilidad: Fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en etanol 96%
- Formula química: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$
- Sinónimos: Piro sulfito de sodio, piro sulfito disódico, ácido Pyrosulfurous, disódico sal, bisulfito de sodio.
- N° CAS: 7681-57-4
- Masa molar: 190,1 g/mol
- Estructura molecular:

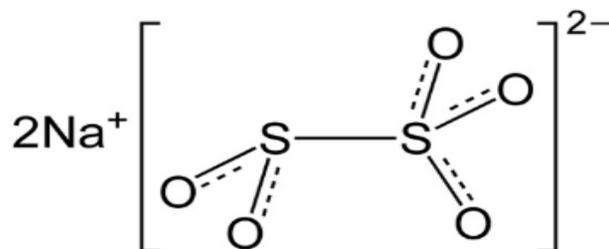


Figura N° 9. Estructura química de Sodio Metabisulfito ⁽¹⁰⁾

Función en la fórmula: Utilizado como antioxidante ⁽¹⁰⁾

3.15.3 Agua para Inyectables ⁽¹⁰⁾

- Descripción: Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido.
- Solubilidad: Miscible con la mayoría de los solventes polares
- Punto de ebullición: 100 °C
- Fórmula química: H_2O
- N° CAS: 7732-18-5
- Masa molar: 18.0 g/mol

- Estructura molecular:

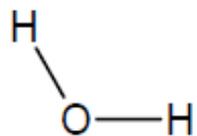


Figura N° 10. Estructura química de agua para inyectables ⁽¹⁰⁾

Función en la fórmula: Es utilizado como solubilizante y excipiente mayoritario ⁽¹⁰⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

Para dar cumplimiento con los objetivos planteados para la presente investigación el tipo de estudio se clasificó como: Experimental

- Experimental: Se desarrollaron actividades en Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V durante la etapa de desarrollo de la formulación inyectable. Y se enviaron muestras de producto a laboratorio SERQUIM para el análisis de cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas.

4.2 Investigación Bibliográfica

La investigación bibliográfica se realizó en las siguientes bibliotecas:

- Facultad de Química y Farmacia “Dr. Benjamín Orozco” Universidad de El Salvador (UES).
- Biblioteca Central de Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Facultad de Agronomía.
- Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)

4.3 Parte experimental

4.3.1 Perfil del producto (Ver Anexo N° 2)

En el desarrollo del producto farmacéutico lo primero que se hizo fue diseñar el Perfil del producto, es decir, se realizó un resumen prospectivo de las características de calidad deseadas en un fármaco; que consistió en asignar los atributos medibles al producto que idealmente deben ser alcanzados para asegurar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, considerando para su diseño la forma farmacéutica, la vía de administración, forma de dosificación y concentración de la dosis, atributos fisicoquímicos y de desempeño, y el uso al cual está destinado el medicamento. Posteriormente se asignaron los atributos medibles mediante los órganos sensoriales como las características organolépticas (color, transparencia, partículas extrañas) y por último se asignaron los atributos medibles mediante la utilización de equipos y aparatos (pH, densidad).

Se realizó una revisión de farmacologías, farmacopeas veterinarias, así como también tesis de grado. Como resultado de esta investigación se propuso una formulación con los diferentes principios activos los cuales presentan actividades farmacológicas de interés en cuanto al tema de investigación. Los certificados de análisis de los principios activos como excipientes se presentan en el Anexo N° 4

4.3.2 Ensayos de laboratorio

Se realizaron tres ensayos de fabricación dentro de las instalaciones de Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V con el objetivo de verificar el comportamiento de los diferentes principios activos con el vehículo y la necesidad de adición de un tensioactivo no iónico el cual le dio estabilidad a la formulación.

Tabla N°5. Resumen de formulaciones ensayadas

FORMULA PATRON PARA 100 mL ENSAYO F-01 Y F-02				FORMULA PATRON PARA 100 mL ENSAYO F-03			
MATERIAS PRIMAS	CANTIDAD	UNIDADES	CATEGORIA	MATERIAS PRIMAS	CANTIDAD	UNIDADES	CATEGORIA
Acetato de Cobalto	50	mg	Principio activo	Acetato de Cobalto	50	mg	Principio activo
DL - Metionina	1	g	Principio activo	DL - Metionina	1	g	Principio activo
L - Histidina	0.5	g	Principio activo	L - Histidina	0.5	g	Principio activo
L - Triptófano	250	mg	Principio activo	L - Triptófano	250	mg	Principio activo
Citrato de Hierro Amoniacal	2	g	Principio activo	Citrato de Hierro Amoniacal	2	g	Principio activo
Vitamina B ₁₂ (Cianocobalamina)	1	mg	Principio activo	Vitamina B ₁₂ (Cianocobalamina)	1	mg	Principio activo
Buclizina clorhidrato	50	mg	Principio activo	Buclizina clorhidrato	50	mg	Principio activo
Propilenglicol	10	mL	Excipiente	Propilenglicol	10	mL	Excipiente
Sodio Metabisulfito	0.5	g	Excipiente	Sodio Metabisulfito	0.5	g	Excipiente
Agua desmineralizada c.s.p	100	mL	Vehículo	Tween 80	1	mL	Tensioactivo
—	—	—	—	Agua desmineralizada c.s.p	100	mL	Vehículo

Fuente: Elaboración propia

El desarrollo del ensayo (F-01) fue un punto de partida para conocer el comportamiento de los diferentes activos propuestos en la formulación, así como también verificar los atributos medibles a evaluar especificados en el Perfil del producto en el cual se observó problemas de solubilidad de la buclizina por lo cual se realizó un segundo ensayo manteniendo la fórmula y modificando la técnica de fabricación.

Ensayo (F-02) nos ayudó a solucionar el problema de solubilidad de buclizina; al disolver en propilenglicol en lugar del agua, pero al momento de unir ambas mezclas se observó problemas de precipitación.

Debido a la precipitación de la buclizina clorhidrato en el ensayo (F-02) se realizó una reformulación realizando un tercer ensayo denominado ensayo (F-03) en esta fórmula se adicionó un tensioactivo no iónico (Tween 80) el cual le dio estabilidad a la formulación; de esta manera se evitó la separación de la buclizina clorhidrato. Dicho ensayo se detalla a continuación.

4.3.2.1 Técnica de fabricación ensayo (F-03)

- En un Beaker de vidrio transparente número (1) de capacidad nominal, colocar las siguientes materias primas:
 - Propilenglicol (Calentar a $70 \pm 5^{\circ}\text{C}$)
 - Buclizina clorhidrato
 - Tween 80Agitar y verificar su disolución completa.

- En un Beaker de vidrio transparente número (2) de capacidad nominal, disolver la siguiente materia prima:
 - Agua (Calentar a $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$)
 - Histidina
 - Metionina
 - Triptofano
 - Acetato de cobalto
 - Sodio Metabisulfito
 - Vitamina B12

- Antes de agregar cada materia prima, asegurarse de que esté completamente disuelta la anterior.
- Adicionar la mezcla del paso 1 en la mezcla de paso 2 a temperatura ambiente.
- Adicionar a la mezcla del paso 3 la siguiente materia prima
Citrato de hierro amoniacal
Agitar y verificar su disolución completa.

4.4 Controles en proceso

4.4.1 Características físicas ⁽¹⁹⁾

Las siguientes son las características organolépticas de diseño deseadas en la forma farmacéutica.

- Color: Es la impresión que los rayos de luz reflejados por un cuerpo producen al incidir en la retina del ojo, se deseaba que el color de la solución inyectable fuera café debido a la apariencia física del citrato de hierro amoniacal.
- Transparencia: La solución inyectable debía ser transparente, como una evidencia de la correcta incorporación de los excipientes en una misma fase.
- Partículas extrañas: La solución inyectable debía estar libre de partículas extrañas.

4.4.2 Características fisicoquímicas ⁽¹⁹⁾

- pH: Se esperaba que el pH de la solución inyectable estuviera dentro del rango de 5.5-6.5 según las monografías consultadas, este rango de pH asegura propiedades del producto como la estabilidad a corto, mediano y largo plazo no se afecten por el pH del medio.
- Densidad: Debía estar dentro del rango de 1.01-1.03 g/mL

4.5 Fabricación de lote piloto

El escalamiento farmacéutico es definido como un incremento del tamaño de un lote de un producto farmacéutico, esta técnica permitió trasladar los datos del diseño y funcionamiento obtenidos en equipos de laboratorio a equipos de tamaño industrial. La cristalería y equipos de laboratorio equivalentes a nivel industrial se presentan en el Anexo N° 1

Se realizó sobre la fórmula idónea seleccionada ensayo (F-03) ya que los controles en proceso están dentro de las especificaciones del perfil del producto la cual fue sometida a un escalamiento de lote piloto (10 Litros) donde se verificó la reproducibilidad del método de fabricación evaluando y comparando los siguientes parámetros:

- Cantidad y tipo de tanques de fabricación
- Cantidad y tipo de agitadores
- Orden de adición de los componentes
- Tiempos de agitación

4.6 Cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas ⁽²¹⁾

El producto obtenido se acondicionó en su respectivo empaque primario y se envió una muestra representativa a laboratorio SERQUIM el cual realizó dichas determinaciones ya que Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V no cuenta con los equipos necesarios para realizar estas pruebas. Los métodos de cuantificación aplicados por SERQUIM son: Absorción atómica, y cromatografía líquida de alta precisión. Dichas metodologías son de carácter confidencial de laboratorio SERQUIM y no pueden ser agregadas en la presente investigación. Los cromatogramas de cuantificación de activos se presentan en el Anexo N° 3

4.7 Informe de formulación

Se elaboró un informe de la fórmula y la técnica de fabricación definitiva y se entregó a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V. El informe se presenta en la Tabla N° 12.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 Propuesta de formulación inyectable

Los excipientes fueron seleccionados con base a las propiedades fisicoquímicas que estos poseen y al hecho de que no presentan incompatibilidades químicas entre sí y con los principios activos, con el fin de conservar la estabilidad del producto y cumplir con las especificaciones de calidad requeridos en el perfil del producto.

Tabla N°6. Formulación de solución inyectable

FORMULA PATRÓN PARA 100 mL			
MATERIAS PRIMAS	CANTIDAD	UNIDADES	CATEGORIA
Acetato de Cobalto	50	mg	Principio activo
DL - Metionina	1	g	Principio activo
L – Histidina	0.5	g	Principio activo
L – Triptófano	250	mg	Principio activo
Citrato de Hierro Amoniacal	2	g	Principio activo
Vitamina B ₁₂ (Cianocobalamina)	1	mg	Principio activo
Buclizina clorhidrato	50	mg	Principio activo
Propilenglicol	10	mL	Excipiente
Sodio Metabisulfito	0.5	g	Excipiente
Agua desmineralizada c.s.p	100	mL	Vehículo

Fuente: Elaboración propia

Propilenglicol: Es utilizado como preservante y para solubilizar la buclizina clorhidrato.

Sodio Metabisulfito: Es utilizado como un agente antioxidante que ayudara a evitar la oxidación de los aminoácidos.

Esta fórmula es un complejo hematinico, reconstituyente y tónico general en solución inyectable que combina diversos elementos hematopoyéticos, estimulantes del apetito, oligoelementos, anti anémicos, aminoácidos, vitaminas, hepatoprotectores y además incluye Buclizina clorhidrato la cual agrega una acción tonificante y estimulante del metabolismo mucho más pronunciada.

Dicha fórmula desarrollará en el animal efectos como: estimulantes del apetito, activadores del metabolismo facilitando la asimilación y la efectividad de los alimentos y como resultado la ganancia en peso.

5.2 Ensayos de laboratorio

5.2.1 Ensayo (F-01)



Figura N°11. Solución inyectable ensayo (F-01)

Fuente: Elaboración propia

El desarrollo de este ensayo fue un punto de partida para conocer el comportamiento de los diferentes activos propuestos en la formulación, así como también verificar los atributos medibles a evaluar especificados en el perfil del producto.

Dentro de las dificultades presentadas en este ensayo se mencionan las siguientes:

- La solubilidad de los aminoácidos en agua es lenta la cual se puede mejorar al calentar el agua a una temperatura no mayor a 50 °C.
- Con la adición de citrato de hierro amoniacal podemos afirmar que el atributo asignado en el perfil del producto en cuanto a la apariencia es conforme obteniendo una solución de color café transparente.
- Al adicionar la buclizina hidrocioruro a la mezcla esta no se logró disolver generando un precipitado blanco.

5.2.2 Ensayo (F-02)

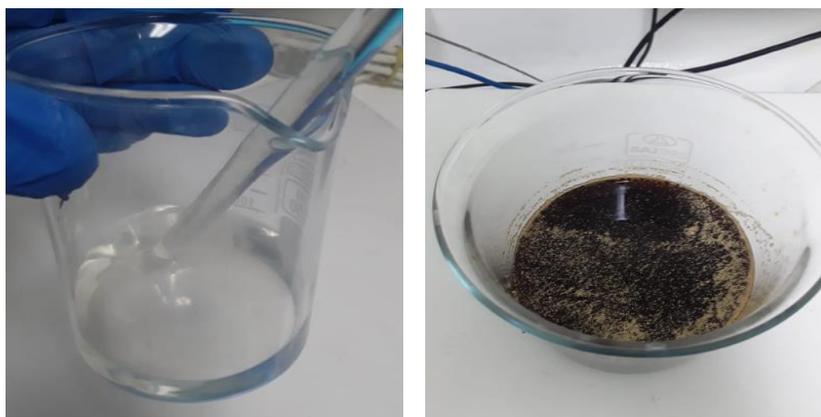


Figura N°12 Y N°13. Solubilidad de buclizina en Propilenglicol y Solución inyectable ensayo (F-02) respectivamente.

Fuente: Elaboración propia

En este ensayo se solubilizó la buclizina en Propilenglicol permitiendo un calentamiento a una temperatura de 70 ± 5 °C. ya que según estudios de preformulación la buclizina es insoluble en agua y soluble en Propilenglicol logrando disolver completamente. En un segundo recipiente se calentó agua a una temperatura no mayor a 50 °C se solubilizaron los aminoácidos y los minerales fácilmente. Se procedió a unir el contenido de las dos mezclas observándose nuevamente una separación de la buclizina clorhidrato.

Debido a la separación de la buclizina clorhidrato en el ensayo (F-02) se realizó una reformulación para evitar la separación de la buclizina clorhidrato. Adicionando un tensioactivo no iónico (Tween 80) el cual le dio estabilidad a la formulación.

Tabla N°7. Reformulación de solución inyectable

FORMULA PATRON PARA 100 mL			
MATERIAS PRIMAS	CANTIDAD	UNIDADES	CATEGORIA
Acetato de Cobalto	50	mg	Principio activo
DL - Metionina	1	g	Principio activo
L – Histidina	0.5	g	Principio activo
L – Triptófano	250	mg	Principio activo
Citrato de Hierro Amoniacal	2	g	Principio activo
Vitamina B ₁₂ (Cianocobalamina)	1	mg	Principio activo
Buclizina clorhidrato	50	mg	Principio activo
Propilenglicol	10	mL	Excipiente
Sodio Metabisulfito	0.5	g	Excipiente
Tween 80	1	mL	Tensioactivo
Agua desmineralizada c.s.p	100	mL	Vehículo

Fuente: Elaboración propia

5.2.3 Ensayo (F-03)



Figura N°14 Y N°15. Solubilidad de buclizina en Propilenglicol y Solución inyectable ensayo (F-03) respectivamente.

Fuente: Elaboración propia

El ensayo se trabajó de la siguiente manera:

Se solubilizó la buclizina en Propilenglicol permitiendo un calentamiento a una temperatura de 70 ± 5 °C. Se adiciono Tween 80 para dar estabilidad a la formulación y evitar la separación de buclizina.

En un segundo recipiente se calentó agua a una temperatura no mayor a 50 °C se solubilizaron los aminoácidos y los minerales fácilmente. Se procedió a unir el contenido de las dos mezclas observándose una solución levemente amarilla transparente. Posteriormente se adicionó el citrato de hierro amoniacal obteniendo una solución de color café transparente.

Según resultados de controles en proceso la fórmula con la técnica de fabricación seleccionada es el ensayo (F-03) ya que los resultados en este ensayo están dentro de especificaciones definidas en el perfil del producto.

5.2.4 Implementación de los controles en proceso (apariencia, pH, densidad, partículas extrañas) al producto obtenido durante los ensayos de laboratorio

Tabla N°8. Resultados controles en proceso ensayo (F-01)

PARAMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Solución transparente de color café oscuro	Solución transparente de color café oscuro
pH	5.5 – 6.5.	6.15
Densidad	1,01 - 1,03 g/ml determinada a 25 °C.	1.024 g/mL
Partículas extrañas	Libre de partículas extrañas	Se observan partículas

Fuente: Elaboración propia

Se verificaron y se evaluaron los controles en proceso (apariencia, pH, densidad, partículas extrañas) al producto obtenido durante los ensayos de laboratorio.

Al evaluar los diferentes controles en proceso al producto obtenido en cada ensayo se observó que en el ensayo (F-01) el dato de pH y densidad están dentro de especificación, pero la solubilidad de buclizina en agua no es conforme afectando la apariencia de la solución y generando presencia de partículas extrañas claramente visibles.

Tabla N°9. Resultados controles en proceso ensayo (F-02)

PARAMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Solución transparente de color café oscuro	Solución transparente de color café oscuro
pH	5.5 – 6.5.	6.08
Densidad	1,01 - 1,03 g/ml determinada a 25 °C.	1.024 g/mL
Partículas extrañas	Libre de partículas extrañas	Se observan partículas

Fuente: Elaboración propia

En el ensayo (F-02) el dato de pH y densidad están dentro de especificación, pero al igual que el ensayo (F-01) la apariencia de la solución no es conforme ya que se generó un precipitado blanco el cual corresponde a la buclizina clorhidrato. Por lo cual se realizó un tercer ensayo.

Ensayo (F-03) en este ensayo fue necesario adicionar un tensioactivo no iónico (Tween 80) obteniendo una solución transparente de color café, libre de partículas extrañas con un dato de densidad y pH dentro de especificación definidos en el perfil del producto.

Tabla N°10. Resultados controles en proceso ensayo (F-03)

PARAMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Solución transparente de color café oscuro	Solución transparente de color café oscuro
pH	5.5 – 6.5.	6.33
Densidad	1,01 - 1,03 g/ml determinada a 25 °C.	1.025 g/mL
Partículas extrañas	Libre de partículas extrañas	Libre de partículas extrañas

Fuente: Elaboración propia

5.3 Fabricación de lote piloto

5.3.1 Pesado de materias primas

Se realizó una pesada para la fabricación de 10 litros de producto. Dicha pesada se llevó a cabo en un área específica denominada AREA DE PESADO DE MATERIAS PRIMAS. Para este proceso se siguió un procedimiento interno en el cual es obligatorio la presencia de un testigo de pesada el cual verificó que las balanzas estuvieran calibradas y niveladas antes de pesar cada materia prima y así obtener datos reales evitando errores de pesada.



Figura N°16. Pesado de materias primas

Fuente: Elaboración propia

5.3.2 Proceso de fabricación



Figura N°17 Y N°18. Tanque de fabricación de 50 L y producto granel respectivamente.

Fuente: Elaboración propia

Las materias primas pesadas fueron trasladadas al área de fabricación denominada AREA DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES. Se procedió a fabricar el lote piloto siguiendo un protocolo de fabricación interno. En el cual se utilizó un tanque de fabricación de 50 litros de capacidad.

5.3.3 Proceso de filtración



Figura N°19 Y N°20. Filtros esterilizantes y carcasas respectivamente.

Fuente: Elaboración propia

Una vez fabricada la solución se llevó por medio de tuberías de acero inoxidable al área de filtración y se pasó la solución por filtros absolutos y esterilizantes de $0.22\ \mu\text{m}$ los cuales fueron esterilizados previamente.

5.3.4 Proceso de dosificado y sellado

Para el proceso de dosificado y sellado el laboratorio cuenta con un área especial para productos estériles la cual cuenta con cámara de flujo laminar permitiendo un llenado en condiciones controladas y evitando la contaminación microbológica. Se llenó y sello el producto mediante un proceso semiautomático.

Se llenó el tanque receptor con solución estéril, y se procedió a calibrar la llenadora semiautomática con el volumen a dosificar en cada frasco estéril.



Figura N°21. Tanque receptor de solución estéril.

Fuente: Elaboración propia



Figura N°22 Y N°23. Proceso de Dosificado y sellado respectivamente.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°11. Resultados controles en proceso lote piloto

PARAMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACION	RESULTADO
Descripción	Solución transparente de color café oscuro	Solución transparente de color café oscuro
pH	5.5 – 6.5.	6.14
Densidad	1,01 - 1,03 g/ml determinada a 25 °C.	1.026 g/mL
Partículas extrañas	Libre de partículas extrañas	Libre de partículas extrañas

Fuente: Fuente: Elaboración propia

El resultado obtenido para la fabricación del lote piloto es conforme cumpliendo los controles en proceso evaluados. Podemos concluir que la fórmula propuesta es reproducible al evaluar y comparar la cantidad de tanques ocupados en los ensayos de laboratorios fueron la misma cantidad para la fabricación del lote piloto utilizando para este caso un tanque de acero inoxidable de 50 litros incorporado a él un agitador de propela. Se mantuvo el orden de adición de los componentes y los tiempos de agitación fueron similares.

5.4 Análisis de cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas al producto obtenido en la fabricación del lote piloto

El producto obtenido en el ensayo piloto se acondiciono en su respectivo empaque primario y se envió una muestra representativa a laboratorio SERQUIM el cual realizó la cuantificación de activos, esterilidad y endotoxinas bacterianas. Ya que Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V no cuenta con los equipos necesarios para realizar dichas determinaciones.

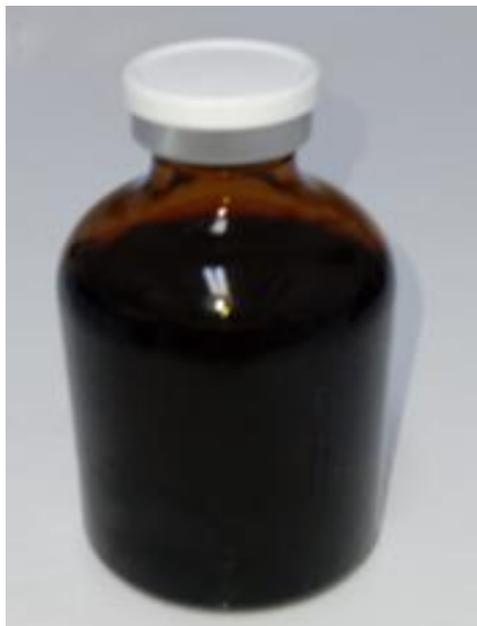


Figura N°24. Producto envasado

Fuente: Elaboración propia

<p>COMPOSICIÓN</p> <p>Bucilizina 50 mg, Acetato de Cobalto 50 mg, Vitamina B12 (cianocobalamina) 1 mg, Citrato de Hierro Amoniacal 2 g, L - Triptófano 250 mg, DI - Metionina 1 g, L-Histidina 0.5 g, Excipientes c.s.p. 100 mL.</p> <p>INDICACIONES</p> <p>Estimulante de apetito promotor de ganancia de peso diaria. Aumenta la conversión alimenticia, vitaminas y minerales dietarios, logrando un balance nutricional altamente positivo. Para más información ver inserto adjunto.</p> <p>LEA EL INSERTO ANTES DE USAR EL PRODUCTO.</p>	<p>Solución Inyectable</p> <p>50 mL Uso Veterinario</p> <h1 style="margin: 0;">CEBAMIN</h1> <h2 style="margin: 0;">B12</h2> <p style="background-color: #f4a460; color: white; padding: 2px; display: inline-block;">AMINOACIDOS + MINERALES + B12</p> <p style="color: #f4a460; font-weight: bold; font-size: small;">CON ESTIMULANTE DE APETITO</p> 	<p>Mantener en lugar seco y fresco, a una temperatura entre 15-30°C, protegido de la luz y fuera del alcance de los niños y animales domésticos.</p> <p style="background-color: #f4a460; color: white; padding: 2px; display: inline-block;">REGISTROS VETERINARIOS</p> <p>El Salvador: Lote: F. Fab.: F. Venc.:</p> <p style="font-size: small;">Producto Centroamericano elaborado en El Salvador por: LABORATORIOS BIOLÓGICOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V. (LABIS, S.A. DE C.V.) Página web: www.labis.com 31 Av. Sur N° 232. San Salvador, El Salvador.</p>
---	--	---

FORMULACIÓN ENGORDE Y CEBA

FORMULACIÓN ENGORDE Y CEBA

Figura N°25. Etiqueta de producto terminado

Fuente: Elaboración propia

INFORME DE ANALISIS**No. Informe** 2023-01-208

Nombre o Marca: CEBAMIN , Solución inyectable
Lote o Identificación: 1P1122
Recipiente/empaque: Frasco vidrio ámbar
F.Recibida: 25/01/2023
Fabricante ó Remitente: Laboratorios Biológicos de El Salvador S.A. de C.V

F.Manufactura: 28/11/2022
F.Vencimiento: 12/2024
Cantidad: 24 frascos x 50mL

ANALISIS	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
QUIMICO		
Cuantificación Acetato Cobalto	50mg/100mL (90.0 - 110.0%)	49.813mg/100mL (99.63%)
Cuantificación L-Histidina	500mg/100mL (90.0 - 110.0%)	456.97mg/100mL (91.40%)
Cuantificación DL-Metionina	1g/100mL (90.0 - 110.0%)	0.974g/100mL (97.40%)
Cuantificación L-Triptófano	250mg/100mL (90.0 - 110.0%)	226.98 mg/100mL (90.8%)
Cuantificación Citrato Hierro Amoniacal	2.0g/100mL (90.0 - 125.0%)	1.8954g/100mL (94.77%)
Cuantificación Vitamina B12 (Cianocobalamina)	1mg/100mL (95.0 - 115.0%)	2.65mg/100mL (265.20%)
Cuantificación Bucizina HCl	50mg/100mL (90.0 - 110.0%)	51.38mg/100mL (102.80%)
MICROBIOLÓGICO		
Ensayo de esterilidad	Ausencia de crecimiento bacteriano	CUMPLE
Endotoxinas bacterianas	Menor a 4 UE/mL No Mayor a 0.6 UE/mcg de B12	Menor a 3 UE/mL

REFERENCIAS y METODOS

Farmacopea de los Estados Unidos de America USP, Ensayo para endotoxina bacteriana <85>, Prueba de esterilidad <71> Directa, Cuantificación Hierro <ME-Q-H-13> Absorción Atomica. USP <ME-Q-A096 Aminoacidos, ME-Q-C132 Cianocobalamina> Cromatografía Liquida de Alta Precisión HPLC

Fecha de Impresión: 13/03/2023

RT: M-L01 pp 261,262 - 2023 DG

Analista(s): DGenis
 JdeLeon
 JMartinez
 KGarcia

L13 Pag 52-53 JL
 L2 Pag 252-253 KG

OBSERVACIONES:

Los resultados se refieren a la muestra tal como fue entregada.

Pruebas de métodos, Materias prima proporcionadas por cliente, STD-C-22-82D, STD-M-15-9A4, STD-H-14-301, Se adjuntan cromatogramas, Fecha de análisis: 01-Mar-23, Blanco de mezcla de excipientes interfiere en L-Triptófano, Dictamen: Cumple

Firma y Sello:


Aracely De León Amézquita
 QUÍMICO FARMACÉUTICO
 COLEGIADO No. 509

Contamos con Licencia del MSPAS
 y certificado SPL



5.4.1 Análisis microbiológico

Los resultados recibidos por parte de laboratorios SERQUIM indican que cumple el ensayo de esterilidad y un resultado de endotoxinas bacterianas menor a 3 UE/mL. Dichos resultados se encuentran dentro de especificaciones especificadas en el perfil del producto.

Podemos concluir que Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V cuenta con áreas adecuadas para fabricar soluciones inyectables cumpliendo requisitos de esterilidad. También se demuestra la efectividad del método de esterilización utilizando filtros con un tamaño de poro de 0.22 μm .

5.4.2 Cuantificación de activos

Los métodos de cuantificación aplicados por SERQUIM son: Absorción atómica, y cromatografía líquida de alta precisión. Dichas metodologías son de carácter confidencial de laboratorio SERQUIM y no pueden ser agregadas en la presente investigación.

Los resultados obtenidos son: Acetato de cobalto 49.813 mg/100 mL (99.63 %), DL – Metionina 0.974 g/100 mL (97.40%), L – Histidina 456.97 mg/100 mL (91.40 %), L – Triptófano 226.98 mg/100 mL (90.8 %), Citrato de Hierro Amoniacal 1.8954 g/100 mL (94.77 %), Buclizina clorhidrato 51.38 mg/100 mL (102.80 %). Dichos resultados se encuentran dentro de especificaciones farmacopeicas especificadas en el perfil del producto. A excepción de cianocobalamina indicando un resultado fuera de especificación. RESULTADO DE VITAMINA B12 2.65 mg/100 mL (265.20 %).

En el proceso de fabricación el contenido de dicho ingrediente activo, no ha sido sobre dosificado, por lo tanto, se recomienda a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V solicitar que el método analítico de vitamina B12 sea un método validado ya que el método aplicado por laboratorio SERQUIM no es un método validado y posiblemente en la cuantificación de vitamina B12 se esté generando interferencias entre activos.

5.5 Elaboración del informe con la fórmula seleccionada a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V.

Se elaboró un informe de la fórmula y la técnica de fabricación definitiva y se entregó a Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V.

Tabla N°12. Informe de formulación.

		INFORME FINAL		
		DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO		
PRODUCTO NUEVO	<input checked="" type="checkbox"/>			
FORMA FARMACEUTICA	SOLUCION INYECTABLE			
NOMBRE DEL PRODUCTO	CEBAMIN			
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA PARA 100 mL				
MATERIA PRIMA	CODIGO	CATEGORIA	CANTIDAD	UNIDADES
Acetato de Cobalto	N/A	Principio activo	50	mg
DL - Metionina	N/A	Principio activo	1	g
L – Histidina	N/A	Principio activo	0.5	g
L – Triptófano	N/A	Principio activo	250	mg
Citrato de Hierro Amoniacal	N/A	Principio activo	2	g
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	N/A	Principio activo	1	mg
Buclizina clorhidrato	N/A	Principio activo	50	mg
Propilenglicol	N/A	Excipiente	10	mL
Sodio Metabisulfito	N/A	Excipiente	0.5	g
Tween 80	N/A	Excipiente	1	mL
Agua desmineralizada c.s.p	N/A	Vehículo	100	mL
OBSERVACIONES DE LA FORMULA: Se recomienda utilizar otra fuente de hierro para obtener una solución de color más claro.				

Tabla N°12. Continuación.

TECNICA DE FABRICACION ENSAYO PILOTO (10 L)		
PROCEDIMIENTO	CANTIDAD	UNIDADES
PASO 1	N/A	N/A
colocar en tanque de acero inoxidable número (1) las siguientes materias primas	N/A	N/A
PROPILENGLICOL	1000	mL
BUCLIZINA HCL	5000	mg
TWEEN 80	100	mL
PASO 2	N/A	N/A
colocar en tanque de acero inoxidable número (2) las siguientes materias primas	N/A	N/A
AGUA DESMINERALIZADA C.S.P	8.9	L
AMINOACIDOS	175	g
CIANOCOBALAMINA	100	mg
ACETATO DE COBALTO	5000	mg
SODIO METABISULFITO	50	g
PASO 3	N/A	N/A
Adicionar el contenido de la mezcla del paso 2 a la mezcla del paso 1	N/A	N/A
PASO 4	N/A	N/A
Finalmente adicionar en el tanque de fabricación	N/A	N/A
CITRATO DE HIERRO AMONICAL	200	g
OBSERVACIONES DEL PROCESO: La mezcla del paso 1 se vuelve levemente turbia tras la adición de tween 80 la cual al momento de unir la mezcla del paso 2 vuelve a ser transparente.		
PRECAUCIONES Y RECOMENDACIONES		
PRECAUCIONES	RECOMENDACIONES	
1. Verificar la integridad de los filtros antes y después de su uso.	1. utilizar filtros preferiblemente nuevos.	
2. No agitar fuerte durante el proceso de fabricación ya que se generará espuma.	2. Mantener una agitación suave y constante.	

Fuente: Elaboración propia

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Con el diseño del perfil del producto, se establecieron los parámetros que se deseaban alcanzar en la fórmula seleccionada.
2. Para la fórmula definitiva, se realizaron tres ensayos de fabricación y la fórmula seleccionada es la fórmula del ensayo F-03 en la que se adicionó Tween 80, el cual por su propiedad solubilizante aumentó la solubilidad de la buclizina en agua y le dio estabilidad a la solución.
3. Mediante el escalamiento de lote piloto logramos comprobar la reproducibilidad del método de fabricación del producto en estudio, verificando y comparando la cantidad y tipo de tanques de fabricación, cantidad y tipo de agitadores, orden de adición de los componentes y tiempos de agitación.
4. Se diseñó una nueva formulación en solución inyectable para la ceba o engorde de animales productores de carne la cual cumple con especificaciones establecidas en el perfil del producto a excepción del contenido de cianocobalamina.
5. El trabajo desarrollado en Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V. demuestra cómo se desarrollan los productos en el área de investigación y desarrollo, así como la utilización de equipos en la industria farmacéutica a pequeña y gran escala.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Es necesario que Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V valide el método de fabricación, así como también la metodología analítica especialmente en la cuantificación de la cianocobalamina para asegurar que el proceso es reproducible y que la metodología es estable obteniendo resultados esperados.
2. Que en futuras investigaciones Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V realicen el estudio de estabilidad conveniente a los lotes pilotos, para asegurar que el producto conserva sus características iniciales en el periodo que ha sido asignado hasta su caducidad.
3. Que el Departamento de Investigación y Desarrollo de Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V seleccione otra fuente de hierro en futuros ensayos, ya que la apariencia física de la solución inyectable cambió completamente al adicionar el citrato de hierro amoniacal.
4. Es importante que Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V realicen estudios de campo aplicando el producto a los animales y controlando la ganancia diaria de peso para demostrar que el producto es seguro y efectivo para lo cual fue diseñado.
5. Es necesario que Laboratorios Biológicos de El Salvador, LABIS S.A de C.V invierta en un área de análisis microbiológico y fisicoquímico para realizar los análisis dentro de sus instalaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarado, S. y Martínez, A. (2009). Propuesta de protocolos generales (P.N.T.) para la fabricación y análisis en proceso en una unidad de desarrollo de formas farmacéuticas líquidas no estériles en la facultad de química y farmacia de la universidad de el salvador.
2. Academies Press. INC (1989). Vitamins in animal nutrition comparative aspects to human nutrition. Lee Russell McDowell.
3. Borja Orantes, J. Eva Hernández, S. (2006). Recopilación bibliográfica de materiales de envase primario, secundario y terciario, para las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas.
4. Balseca D., (2015): Evaluación de Buclizina en la alimentación de cuyes durante la etapa de engorde en el centro experimental uyumbicho. Tesis de grado. Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador.
5. Farmacopea Británica. (2020). DI-Metionina. 06/04/2022, de Farmacopea BritánicaSitioweb:file:///C:/Users/usuario/Documents/Bibliografia/USP/Farmacopeas/Farmacopea%20Britanica/British%20Pharmacopoeia%202020/bp-2020/monographs/dl-methionine.html.
6. Farmacopea Británica. (2020). Cianocobalamina. 06/04/2022, de FarmacopeaBritánicaSitioweb:file:///C:/Users/usuario/Documents/Bibliografia/USP/Farmacopeas/Farmacopea%20Britanica/British%20Pharmacopoeia%202020/bp-2020/monographs/cyanocobalamin.html.
7. Farmacopea Británica. (2020). Histidina. 06/04/2022, de Farmacopea BritánicaSitioweb:file:///C:/Users/usuario/Documents/Bibliografia/USP/Far

macopeas/Farmacopea%20Britanica/British%20Pharmacopoeia%202020/bp-2020/monographs/histidine.html.

8. Farmacopea Británica. (2020). Triptófano. 06/04/2022, de Farmacopea BritánicaSitioweb:file:///C:/Users/usuario/Documents/Bibliografia/USP/Farmacopeas/Farmacopea%20Britanica/British%20Pharmacopoeia%202020/bp-2020/monographs/tryptophan.html.
9. Farmacopea Británica. (2020). Buclizina clorhidrato. 06/06/2022, de FarmacopeaBritánicaSitioweb:file:///C:/Users/usuario/Dropbox/bibliografia/Farmacopea%20Britanica/British%20Pharmacopoeia%202020/bp-2020/monographs/buclizine-hydrochloride.html.
10. Farmacopea argentina séptima edición volumen 2. (2003). Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
11. Flores, J. (2007). Efectos que producen las vitaminas, minerales y aminoácidos (HEMATOFOS B₁₂) sobre la producción láctea en vacas Holstein en dos fases de lactación.
12. Gonzales, I. (2000). Desarrollo de una solución inyectable conteniendo un fármaco antimicótico.
13. Jhinpson A., (2018): Evaluación de boldenona y Buclizina en el engorde de toretes Brown swiss a pastoreo en el cantón palanda de la provincia Zamora Chinchipe Tesis. Universidad nacional de Loja– Ecuador.

14. Medina, G. y Rivera, C. (2007). recopilación de monografías de excipientes y vehículos utilizados en la fabricación de medicamentos y cosméticos en la catedra de tecnología farmacéutica.
15. Molina, C. y Andrade, M. (2013). Propuesta de la documentación integrada de un programa de buenas prácticas de manufactura para las áreas de fabricación de productos estériles en un laboratorio farmacéutico nacional.
16. Navarro, j. y Paniagua, K. (2019). Desarrollo y formulación de un jarabe antigripal con acetaminofén amantadina clorhidrato y clorfeniramina maleato.
17. P McDonald, R A Edwards, J F D Greenhalgh. (1997). ANIMAL NUTRITION. Edinburgh: PEARSON. séptima edición.
18. Ramiro, J. Escalera, F. Alonso, A. Lomillos, J. y Robles, R. (2020). Relación entre la vitamina B12 y el cobalto Metabolismo en rumiantes domésticos: una actualización.
19. Ramírez, C. (2015). Control de Calidad en la Industria Farmacéutica pontificia universidad católica del ecuador facultad de ciencias exactas y naturales escuela de ciencias químicas.
20. The National Academies Press. (2012). Nutrient Requirements of swine. Washington, D.C.

21. The United States Pharmacopeial Convention Inc. (2011). The United States Pharmacopeia. Thirty-Fourth Revision and The National Formulary., Twenty Ninth Edition Thirty. USA.

ANEXOS

ANEXO N° 1
CRISTALERIA Y EQUIPOS DE LABORATORIO EQUIVALENTES A
NIVEL INDUSTRIAL



Beaker de vidrio



Tanque de acero inoxidable



Envudo y papel filtro



Filtros y carcasas

Fuente: Elaboración propia



Agitadores de vidrio



Agitador de propela



Balanza analítica



Bascula

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N° 2

Tabla N°13. Perfil del producto terminado

PARAMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Solución transparente de color café oscuro	Solución transparente de color café oscuro
pH	5.5 – 6.5.	6.14
Densidad	1,01 - 1,03 g/ml determinada a 25 °C.	1.026 g/mL
Partículas extrañas	Libre de partículas extrañas	Libre de partículas extrañas
Contenido de los principios activos	Acetato de cobalto 50 mg/100 mL (90-110 %)	Acetato de cobalto 49.813 mg/100 mL (99.63 %)
	DL – Metionina 1 g/100 mL (90-110 %)	DL – Metionina 0.974 g/100 mL (97.40%)
	L – Histidina 500 mg/100 mL (90-110 %)	L – Histidina 456.97 mg/100 mL (91.40 %)
	L – Triptófano 250 mg/100 mL (90-110 %)	L – Triptófano 226.98 mg/100 mL (90.8 %)
	Citrato de Hierro Amoniacal 2 g/100 mL (90-125 %)	Citrato de Hierro Amoniacal 1.8954 g/100 mL (94.77 %)
	Cianocobalamina 1 mg/100 mL (90-115 %)	Cianocobalamina 2.65 mg/100 mL (265.20 %)
	Buclizina clorhidrato 50 mg/100 mL (90-110 %)	Buclizina clorhidrato 51.38 mg/100 mL (102.80 %)
Esterilidad	Ausencia de crecimiento bacteriano	CUMPLE
Endotoxinas Bacterianas	Menor a 4 UE/mL	Menor a 3 UE/mL

Fuente: Elaboración propia

ANEXO N° 3

CROMATOGRAMAS DE CUANTIFICACION DE ACTIVOS

D-7000 HPLC System Manager Report

Analyzed: 24/02/23 10:01

Reported: 24/02/23 14:43

Processed: 24/02/23 14:42

Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1122\

Processing Method: Buclizina HCL, Cuanti

System(acquisition): Sys 3

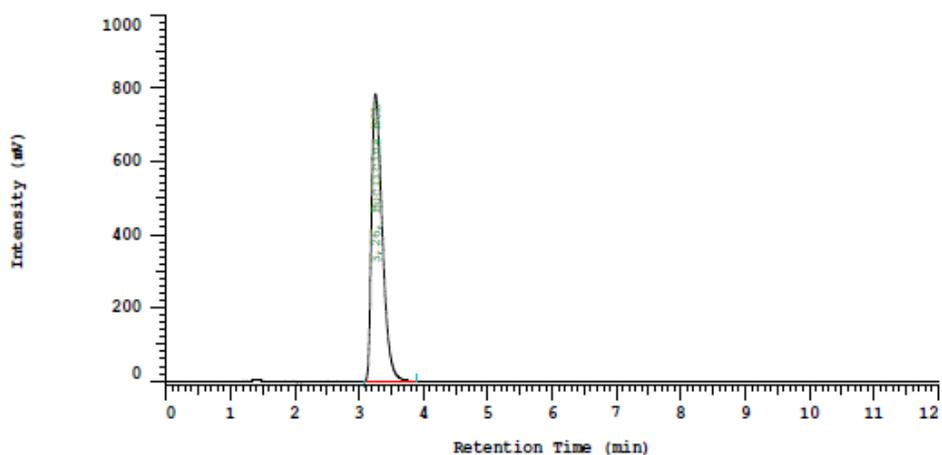
Series:1122

Application: Samples

Volume: 50,0 u1

Sample Name: Estandar Buclizina (1)

Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Buclizina HCL, Cuanti

Column Type:

Developed by: Serquim

Pump A Type: L-7100

Solvent A: Fase Movil

Solvent B: Agua

Solvent C: Metanol

Solvent D:

Method Description: Buclicina HCL

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1,000

No.	RT	Name	Area	Height
1	3,26	Buclicina HCL	9034852	784919
			9034852	784919

Peak rejection level: 0

Figura N°27. Cromatograma estándar Buclizina HCL

D-7000 HPLC System Manager Report

Analyzed: 24/02/23 11:17

Reported: 24/02/23 14:43

Processed: 24/02/23 14:42

Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1122\

Processing Method: Buclizina HCL, Cuanti

System(acquisition): Sys 3

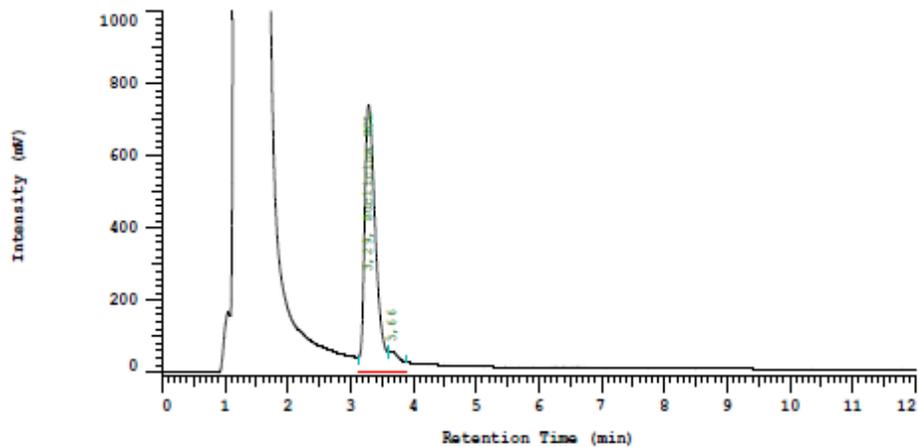
Series:1122

Application: Samples

Volume: 50,0 ul

Sample Name: 2023-01-208 (1)

Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Buclizina HCL, Cuanti

Column Type:

Developed by: Serquim

Pump A Type: L-7100

Solvent A: Fase Movil

Solvent B: Agua

Solvent C: Metanol

Solvent D:

Method Description: Buclizina HCL

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1,000

No.	RT	Name	Area	Height
1	3,29	Buclizina HCL	9010073	741671
2	3,66		782406	60479
			9792479	802150

Peak rejection level: 0

Figura N°28. Cromatograma muestra Buclizina HCL

D-7000 HPLC System Manager Report

Analyzed: 24/02/23 11:47

Reported: 24/02/23 14:43

Processed: 24/02/23 14:42

Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1122\

Processing Method: Buclizina HCL, Cuanti

System(acquisition): Sys 3

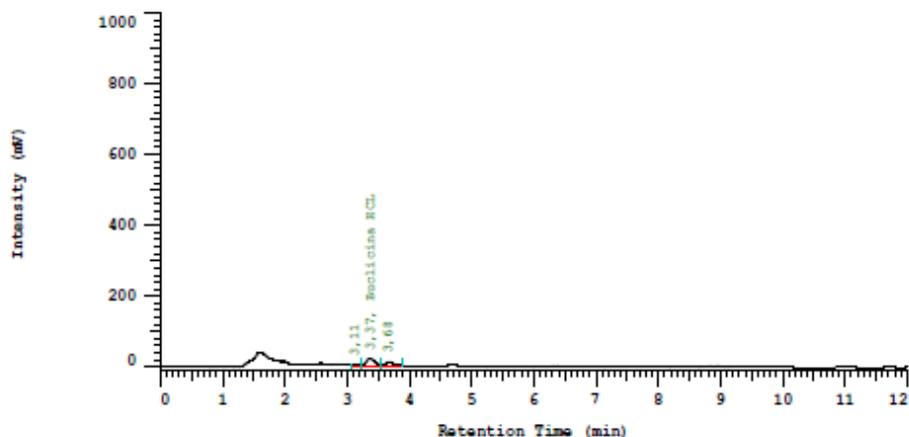
Series:1122

Application: Samples

Volume: 50,0 ul

Sample Name: 2023-01-208 blanco (1)

Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Buclizina HCL, Cuanti

Column Type:

Developed by: Serquim

Pump A Type: L-7100

Solvent A: Fase Movil

Solvent B: Agua

Solvent C: Metanol

Solvent D:

Method Description: Buclizina HCL

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1,000

No.	RT	Name	Area	Height
1	3,11		54249	6875
2	3,37	Buclizina HCL	265901	24539
3	3,68		170288	14307
			490438	45721

Peak rejection level: 0

Figura N°29. Cromatograma blanco Buclizina HCL

D-7000 HPLC System Manager Report

Reported: 23/02/23 14:34

Processed: 23/02/23 14:33

Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1105\

Processing Method: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

System(acquisition): Sys 3

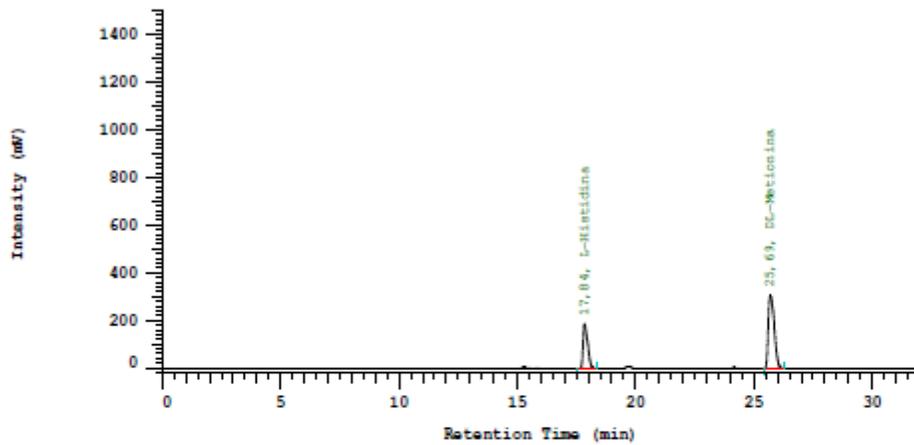
Series: 1105

Application: Samples

Volume: 20,0 ul

Sample Name: Estandar Aminoacidos 1

Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Column Type: Developed by: Serquim

Pump A Type: L-7100

Solvent A: Metanol

Solvent B: Solución B

Solvent C: Solucion A

Solvent D:

Method Description: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1,000

No.	RT	Name	Area	Height
1	17,84	L-Histidina	2458974	185989
2	25,69	DL-Metionina	5473858	305314
			7932832	491303

Peak rejection level: 0

Figura N°30. Cromatograma estándar Histidina y Metionina

D-7000 HPLC System Manager Report

Reported: 23/02/23 14:34

Processed: 23/02/23 14:33

Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1105\

Processing Method: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

System(acquisition): Sys 3

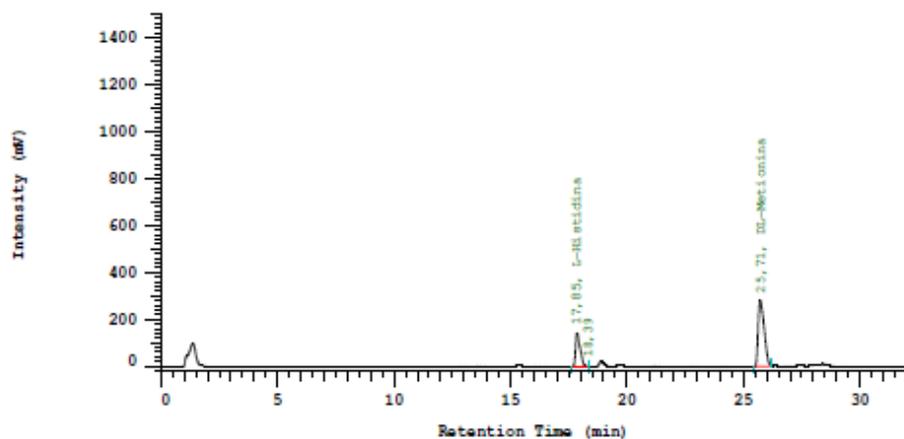
Series: 1105

Application: Samples

Volume: 20,0 ul

Sample Name: 2023-01-208 (1)

Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Column Type:

Developed by: Serquim

Pump A Type: L-7100

Solvent A: Metanol

Solvent B: Solución B

Solvent C: Solucion A

Solvent D:

Method Description: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1,000

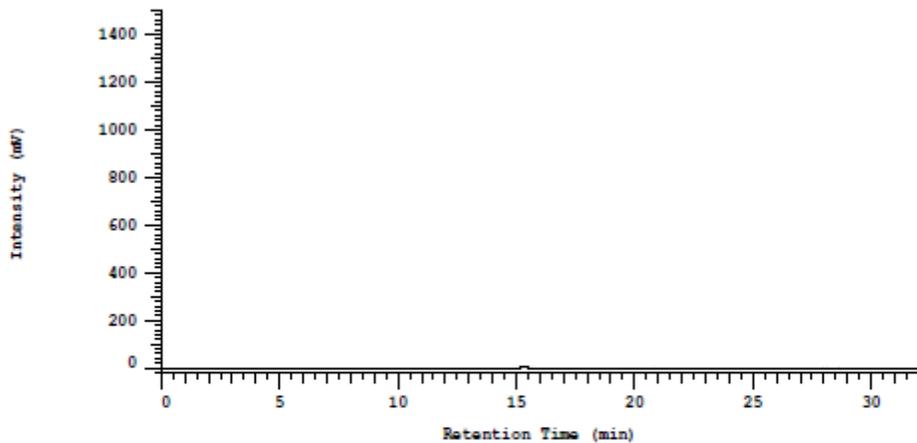
No.	RT	Name	Area	Height
1	17,85	L-Histidina	1882573	144254
2	18,39		30	10
3	25,71	DL-Metionina	5121724	281317
			7004327	425581

Peak rejection level: 0

Figura N°31. Cromatograma muestra Histidina y Metionina

D-7000 HPLC System Manager Report

Reported: 23/02/23 14:34
Processed: 23/02/23 14:33
Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1105\
Processing Method: Aspartato + Lisina ME-Q-A093
System(acquisition): Sys 3 Series:1105
Application: Samples Volume: 20,0 ul
Sample Name: 2023-01-208 Matriz (1)
Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Aspartato + Lisina ME-Q-A093
Column Type: Developed by: Serquim
Pump A Type: L-7100
Solvent A: Metanol Solvent B: Solución B
Solvent C: Solucion A Solvent D:
Method Description: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

No.	RT	Name	Area	Height
			0	0

Peak rejection level: 0

Figura N°32. Cromatograma blanco Histidina y Metionina

D-7000 HPLC System Manager Report

Reported: 10/03/23 09:34

Processed: 10/03/23 09:33

Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1126\

Processing Method: Aminoacidos ME-Q-A096

System(acquisition): Sys 3

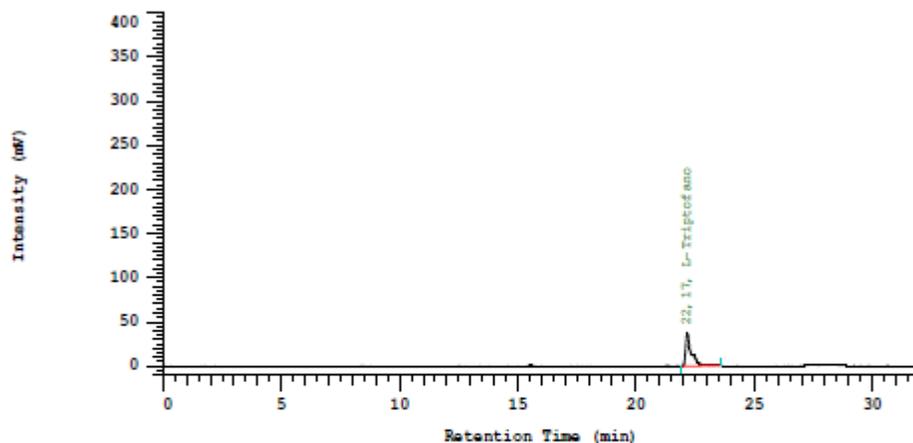
Series: 1126

Application: Samples

Volume: 50,0 ul

Sample Name: Estandar L-triptofano 1

Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Aminoacidos ME-Q-A096

Column Type:

Developed by: Serquim

Pump A Type: L-7100

Solvent A: Metanol

Solvent B: Solución B

Solvent C: Solucion A

Solvent D:

Method Description: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1,000

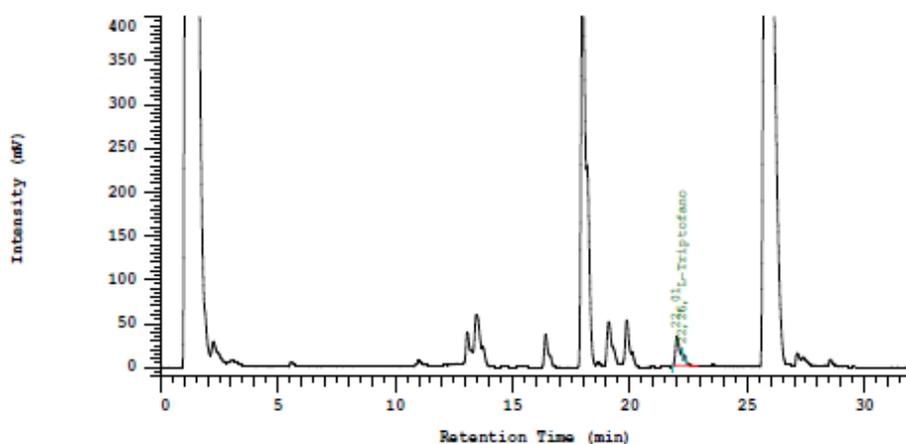
No.	RT	Name	Area	Height
1	22,17	L-Triptofano	650141	36799
			650141	36799

Peak rejection level: 0

Figura N°33. Cromatograma estándar L-Triptófano

D-7000 HPLC System Manager Report

Reported: 10/03/23 09:36
Processed: 10/03/23 09:36
Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1126\
Processing Method: Aminoacidos ME-Q-A096
System(acquisition): Sys 3
Application: Samples
Sample Name: 2023-01-208 (1)
Series: 1126
Volume: 50,0 ul
Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Aminoacidos ME-Q-A096
Column Type: Developed by: Serquim
Pump A Type: L-7100
Solvent A: Metanol
Solvent B: Solución B
Solvent C: Solucion A
Solvent D:
Method Description: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA
Calculation Method: EXT-STD
Scale Factor 1: 1,000

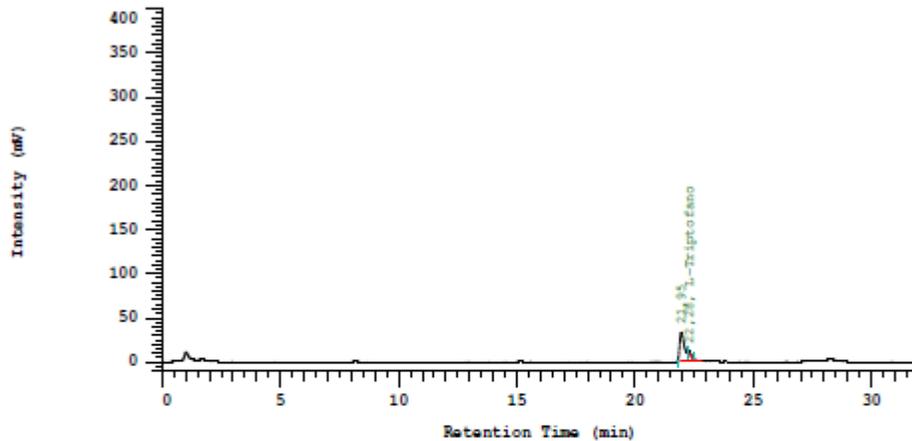
No.	RT	Name	Area	Height
1	22,01		526548	32491
2	22,26	L-Triptofano	22112	2616
			548660	35107

Peak rejection level: 0

Figura N°34. Cromatograma muestra L-Triptófano

D-7000 HPLC System Manager Report

Reported: 10/03/23 09:37
 Processed: 10/03/23 09:37
 Data Path: C:\Win32App\HSM\samples\DATA\1126\
 Processing Method: Aminoacidos ME-Q-A096
 System(acquisition): Sys 3 Series:1126
 Application: Samples Volume: 50,0 ul
 Sample Name: 2023-01-208 blanco (1)
 Chrom Type: HPLC Channel : 1



Acquisition Method: Aminoacidos ME-Q-A096
 Column Type: Developed by: Serquim
 Pump A Type: L-7100
 Solvent A: Metanol Solvent B: Solución B
 Solvent C: Solucion A Solvent D:
 Method Description: Aspartato + Lisina ME-Q-A093

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1,000

No.	RT	Name	Area	Height
1	21,95		547481	32238
2	22,28	L-Triptofano	25569	2992
			573050	35230

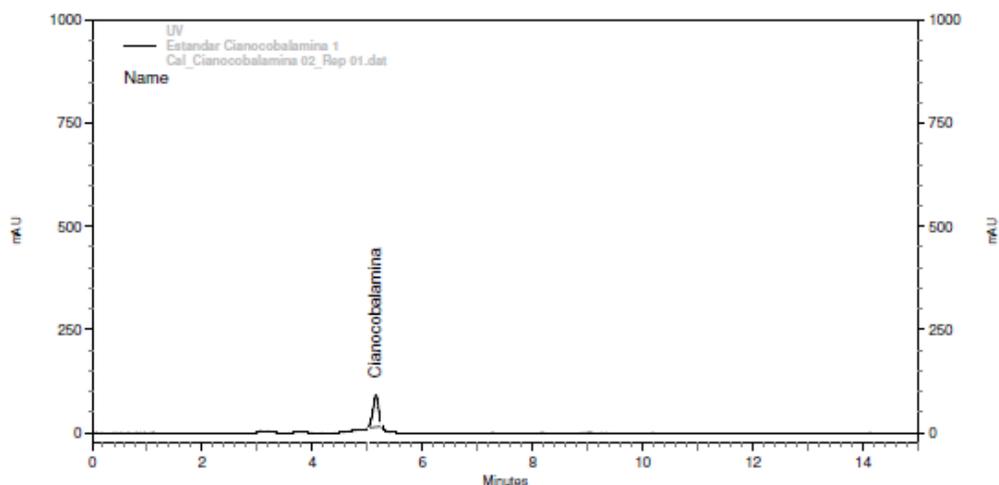
Peak rejection level: 0

Figura N°35. Cromatograma blanco L-Triptófano

LaChrom Elite HPLC
Reporte de Laboratorio SERQUIM

Reportado: 27/02/2023 02:52:06 p.m.
 Metodo: D:\EZchrom\Enterprise\Projects\SERQUIM\Method\Cianocobalamina
 ME-Q-C132 Cuantificacion.met
 Secuencia:
 D:\EZchrom\Enterprise\Projects\SERQUIM\Sequence\Cianocobalamina
 cuanti, ME-Q-C132, 24FEB23.seq
 Sistema: HPLC UV (Offline) No. 2
 Identificacion: Estandar Cianocobalamina 1
 Volumen de inyección: 90

Cromatograma:



UV Results

Pk #	Name	Retention Time	Area	Height
1	Cianocobalamina	5.157	2168339	305811
Totals			2168339	305811

Metodo creado: 04/10/2019 10:23:29 a.m.

Figura N°36. Cromatograma estándar Cianocobalamina

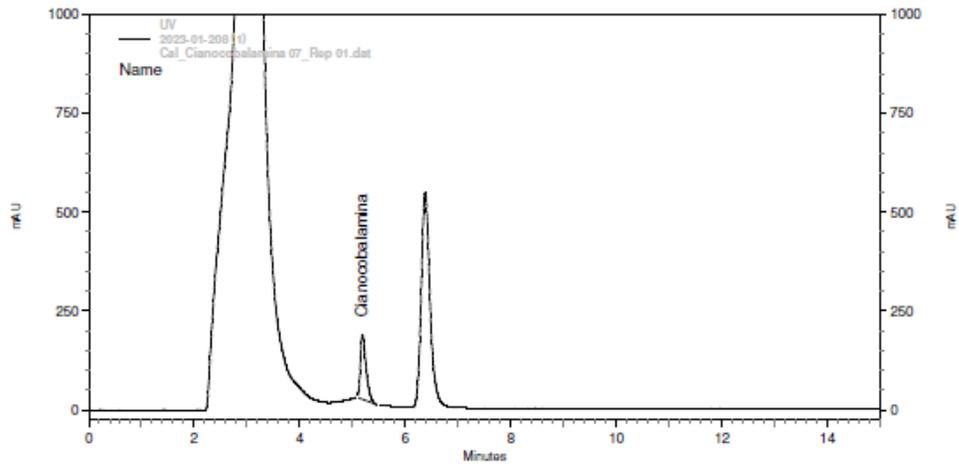
LaChrom Elite HPLC
Reporte de Laboratorio SERQUIM

Reportado: 27/02/2023 02:52:09 p.m.
Metodo: D:\EZchrom\Enterprise\Projects\SERQUIM\Method\Cianocobalamina
ME-Q-C132 Cuantificacion.met
Secuencia:
D:\EZchrom\Enterprise\Projects\SERQUIM\Sequence\Cianocobalamina
cuanti, ME-Q-C132, 24FEB23.seq

Sistema: HPLC UV (Offline) No. 2
Identificacion: 2023-01-208 (1)

Volumen de inyección: 90

Cromatograma:



UV Results

Pk #	Name	Retention Time	Area	Height
1	Cianocobalamina	5.190	4928551	655984
Totals			4928551	655984

Metodo creado: 04/10/2019 10:23:29 a.m.

Figura N°37. Cromatograma muestra Cianocobalamina

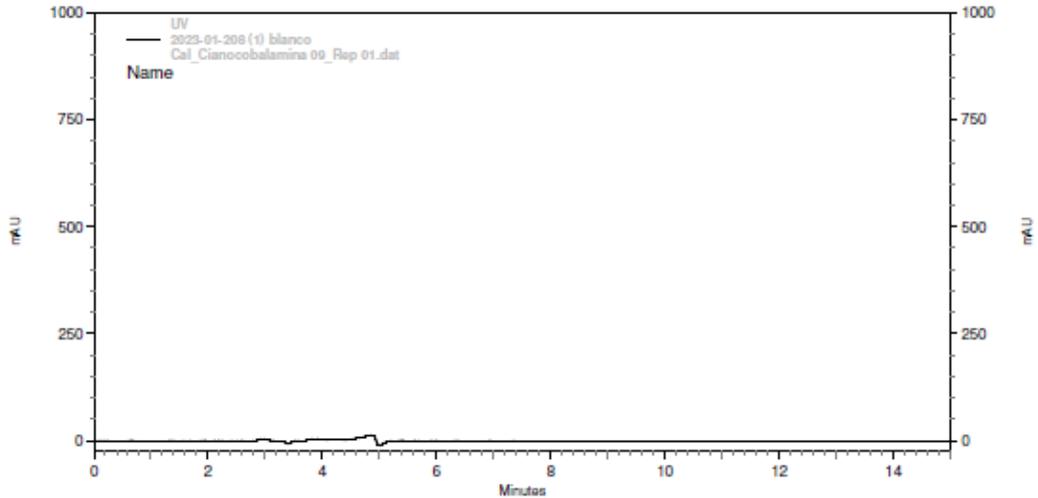
LaChrom Elite HPLC
Reporte de Laboratorio SERQUIM

Reportado: 27/02/2023 02:52:10 p.m.
 Metodo: D:\EZchrom\Enterprise\Projects\SERQUIM\Method\Cianocobalamina
 ME-Q-C132 Cuantificacion.met
 Secuencia:
 D:\EZchrom\Enterprise\Projects\SERQUIM\Sequence\Cianocobalamina
 cuanti, ME-Q-C132, 24FEB23.seq

Sistema: HPLC UV (Offline) No. 2
 Identificacion: 2023-01-208 (1) blanco

Volumen de inyección: 90

Cromatograma:



UV Results

Pk #	Name	Retention Time	Area	Height
	Cianocobalamin a			
Totals				

Metodo creado: 04/10/2019 10:23:29 a.m.

Figura N°38. Cromatograma blanco Cianocobalamina

ANEXO N° 4

CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS

HEBEI HUAYANG BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO.,LTD

NO.645 FUYANG EAST ROAD,JIZHOU DISTRICT,HENGSHUI CITY,HEBEI PROVINCE,CHINA

Phone: +86-318-8638826

Fax: +86-318-8638826

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: L-Histidine	Quantity: 7Kg	Batch No: LC22031301
Packing:carton	Producing date: 2022.03.13	Expiry date: 2024.03.12
Reference standard:USP36		
Item	Specifications	Results
Appearance	White oralmost crystalline powder	Conforms
Specific rotation	+12.6°~+14.0°	+12.8°
Assay,%	98.5-101.5	99.8
Chloride (As Cl) .%	≤ 0.05%	< 0.05%
Sulfate (As SO ₄) %	≤ 0.03	<0.03
Iron (As Fe),%	≤ 0.003	<0.003
Heavy metals (As Pb),%	≤ 0.0015	<0.0015
Loss on drying,%	≤0.2	0.07
Residue on ignition ,%	≤0.4	0.06
Conclusion: This product conforms to requirements of USP36 standard.		

Inspectors: Jia Jingtan

Checker:Duan lan

Figura N°39. L-Histidina. Fabricante: Hebei Huayang biological technology CO., LTD. Origen: china.



Evonik Operations GmbH - D-61452 Hanau

Certificate of Analysis

Date	30.07.2021
Animal Nutrition	
Contact Person	Danielle Willemsen
Telephone	+31 (205) 655 173
Mail	danielle.willemsen@evonik.com

Product: MetAMINO®
DL-Methionine Feed Grade 99%
25 KG Paper Bag
Material: 99029513
Quantity: 22.000 KG = 880 BAG
Batch: 210729A4
Manufacturing date: 29.07.2021
Expiration date: 29.07.2024
Sign of Car / Wagon: 26bkk5lor-53jv

Property	Test method	Unit	Value	Target	Min.	Max.
DL-Methionina	Titration	%	99,50		99,00	
Loss on drying	Drying	%	0,04			0,30
Ash	Incineration	%	0,04			0,50

Figura N°40. DL-Metionina. Fabricante: Shandong Nhu Aminoacid technology CO., LTD. Origen: china.



WEST BENGAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
145/1, Jessore Road, Lake Town, Kolkata - 700 089, India
Phone : +91-33-4025 1700 / 1713 * Fax : +91-33-2574-7410

Corporate Identification Number : U24121WB1988PLC044290
A cGMP, cGLP, ISO 9001 - 2008, ISO 22000 - 2005 & HACCP Certified Company.

Reference

Date

QC/WBCIL/FACIH20012/21

10/03/21

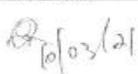
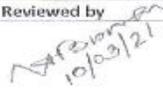
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of Material: FERRIC AMMONIUM CITRATE BP 73 (BROWN)	Batch No. : FACIH202103A
Batch Size: 5.2 MT	Spec. No. : WBCIL/QC/SP/FM/FACBP20
Month of Manufacturing: March 2021	STP No. : WBCIL/QC/STP/FM/FACBP20
Expiry Date: February 2024	Material Release Date: 10/03/21
Batch Release Quantity: 5.0 MT	COA Issuance Date/COA-Re-issuance-Date: 10/03/21

Sl. No.	TEST PARAMETERS	SPECIFICATION	RESULTS
1.	Description	Thin, transparent, dark red scales or granules or brownish red powder, odourless, deliquescent in moist air and affected by light.	Brownish red powder, odourless, deliquescent in moist air and affected by light.
2.	Solubility	Soluble at 20°C, in 0.5% part of water, almost insoluble in alcohol (95%)	Soluble at 20°C, in 0.5% part of water, almost insoluble in alcohol (95%)
3.	Identification	Positive for Iron, Ammonia & Citrates	Positive for Iron, Ammonia & Citrates
4.	Arsenic	NMT 4.0 ppm	< 4.0 ppm
5.	Lead	NMT 30.0 ppm	< 30.0 ppm
6.	Zinc	Sample should be less turbid than standard	Sample is less turbid than standard
7.	Sulphate	NMT 0.3% w/w	< 0.3% w/w
8.	Assay	20.5% w/w - 22.5% w/w	21.42% w/w

Test Authority: BP 73

The above sample meets specification / does not meet specification.

Prepared by	Reviewed by	Approved by
		

Page 1 of 1

Figura N°41. Citrato de Hierro Amoniaco. Fabricante: West Bengal Chemical Industries Limited. Origen: India.

上海新宝精细化工厂

上海荣润化工有限公司

Shanghai Xinbao Fine Chemical Factory

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name	Cobaltous acetate anhydrous		
Batch No.	20210107	CAS No.	71-48-7
Mfg. Date	2021.01.08	Retest Date	2023.01.07
Delivery	1250g	Delivery quantity	500g
Items	Specification	Results	
Assay[Co(CH ₃ COO) ₂]	≥99.0%	99.7%	
Water (w/%)	≤0.005	0.004	
Cl (w/%)	≤0.002	<0.002	
SO ₄ (w/%)	≤0.005	<0.005	
NO ₃ (w/%)	≤0.02	<0.02	
Mn (w/%)	≤0.005	<0.005	
Fe (w/%)	≤0.0005	<0.0005	
Ni (w/%)	≤0.05	<0.05	
Zn (w/%)	≤0.05	<0.05	
Heavy metals (Cu) (w/%)	≤0.005	<0.005	
Alkaline-earth metals(w/%)	≤0.2	<0.2	
Conclusion	The product tested Conform with In-House standard		

Reviewer: Li Yi

Checker: Zhang Li



Figura N°42. Acetato de Cobalto. Fabricante: Shanshai Xinbao Fine Chemical Factory Origen: China



Head Office : The-K Twin Towers B-dong, 50, Jong-ro 1-gil, Jongno-gu, Seoul,
03142 Republic of Korea TEL) +82-2-3787-1234 FAX) +82-2-537-3216
Ulsan Plant : 255, Youngjam-ro, Nam-gu, Ulsan, 44782, Korea
TEL) +82-52-278-5206 FAX) +82-52-275-5113



ANALYSIS CERTIFICATE

Product : MONO PROPYLENE GLYCOL (PG USP) Batch Number : F00344UP

Date Sampled : 04/03/2022

Manufacturing Dates : 04/03/2022

Validity Dates : 03/03/2024

INSPECTION	SPECIFICATION	TEST RESULT
Identification , -	Min. Pass	Pass
Appearance , -	Min. Clear	Clear
MPG , wt. %	Min. 99.8	99.97
Sp. Gr, 20/20 °C	1.037-1.039	1.038
Sp. Gr(USP), 25/25 °C	1.035-1.037	1.036
Chloride, ppm	Max. 1	LT 0.1
Sulfate, ppm	Max. 10	0.0
Acidity, ml	Max. 0.05	0.02
Fe, ppm	Max. 0.1	0.02
Heavy Metals as Pb, ppm	Max. 1	LT 1.0
Residue on Ignition, ppm	Max. 20	5.0
Water, ppm	Max. 700	60
Color, APHA	Max. 10	2.0
IBP, DegC	Min. 186	186.2
DP, DegC	Max. 189	187.4
As, ppm	Max. 1	LT 0.1
EG, ppm	Max. 50	0
DEG, ppm	Max. 50	0
Total plate count	-	0 CFU
Escherichia. Coli	-	Negative
Yeast and mold count	-	0 CFU
Salmonella spp.	-	Negative
Thermal Conductivity, 25° C(77° F)	-	0.2061 W/m ² K (0.1191 Btu/hr ft ² F)
Electrical Conductivity, 25° C(77° F)	-	10 micro S/m

I certify the above statements are true and correct .

Date Recorded : 2022.03.04 Quality Control Manager : J. H. CHA 
*80 DRUMS

T/S & Lab for customers : Tel) +82 - 52-278-5700 / 5721 Fax) + 82 - 52-278-5720

Figura N°43. Propilenglicol. Fabricante: Youngjam-ro, Nam-GU, Ulsan.
Origen: Corea.



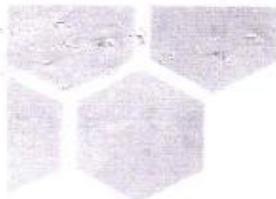
成都百事兴科技实业有限公司
Chengdu Baishixing Science and Technology Industry Co.,Ltd

检验报告单
Certificate of Analysis

CAS: 87-32-1

品名 Product	乙酰-DL-色氨酸 N-Acetyl-DL-Tryptophan	检验时间 Test Date	2021.05.25
批号 Batch No.	C03620210525	生产日期 Manufacture Date	2021.05.25
分子式 Molecular Formula	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	报告日期 Report Date	2021.05.31
分子量 Molecular Weight	246.27	复检期 Retest Date	2023.05.24
储存条件 Storage Condition	0--30℃, sealing storage	数量 Quantity	221 kg
检验项目 Test Item	标准规定 Specification	结果 Test Result	
外观 Appearance	White to off-white Powder	Conforms	
红外光谱鉴定 Identification by IR	与参考一致 Conforms To Reference	Conforms	
含量(干燥) Assay	99.0% - 101.0%	99.9%	
溶解度 Solubility (1% in 4% NaOH)	Clear, Colorless to Slightly Yellow Solution	Conforms	
铵盐 Ammonium (NH ₄)	≤ 200 ppm	< 200ppm	
硫酸灰分 Sulfated ash	≤ 0.1%	0.07%	
重金属 Heavy metal(Pb)	≤ 10ppm	< 10ppm	
干燥失重 Loss on drying	≤ 0.5%	0.04%	
铁盐 Iron(Fe)	≤ 10ppm	< 10ppm	
纯度 Purity(HPLC)	≥ 99.0%	99.6%	
非动物源 Non-Animal origin	To Pass	To Pass	
结论 Conclusion	本品符合 EP8.0 标准。The results conform with EP8.0 standard.		
化验员 Analyst	复核人 Checker	主管 (QC 经理) Supervisor(QC Manager)	
最终批次情况 Final Batch Disposition:			
通过 Approved	√	拒绝 Rejected	By(QA 经理, 质量总监): 日期:

Figura N°44. DL-Triptofano. Fabricante: Cehngdu Baishixing Science and Technology Industry CO., LTD Origen: China.



CIN No. : U24230TG1869PTC010584



Name of the Product : **BUCLIZINE HCL BP (Bromine Free)**
 Batch No. : **HBHCPP004**
 Date of manufacture : **JANUARY 2022**
 Date of Expiry : **DECEMBER 2026**

C E R T I F I C A T E O F A N A L Y S I S

S.No	TEST	RESULT	SPECIFICATION
	Characteristics		
1.	Description	A white crystalline powder.	A white or slightly yellowish, crystalline powder.
2.	Solubility	Practically insoluble in water; sparingly soluble in propane-1,2-diol; very slightly soluble in ethanol(96%)	Practically insoluble in water; sparingly soluble in propane-1,2-diol; very slightly soluble in ethanol(96%)
3.	Identification		
	A. IR absorption spectrum	The positions and relative sizes of the bands in the spectrum of the sample and reference spectrum are concordant	The positions and relative sizes of the bands in the spectrum of the sample and reference spectrum shall be concordant
	B. Test for chlorides	Complies	Shall comply the test.
4.	Related substances by HPLC 1,4-bis(4-chlorobenzhydryl)-piperazine Any other secondary peak	0.06% 0.11%	Not more than 0.20% Not more than 0.20%
5.	Loss on drying	0.19%	Not more than 1.0%
6.	Sulphated ash	0.03%	Not more than 0.1%
7.	Assay (dried substance)	99.9%	NLT 99.0% and NMT 100.5%
8.	Residual solvents by GC Toluene Isopropyl alcohol	118ppm 1854 ppm	Not more than 890 ppm Not more than 5000 ppm
RESULT: The sample complies with prescribed standards as per BP			


 Analyst
 Date: 20-07-2022




 QC In charge
 Date: 20-07-2022

HARIKA DRUGS PRIVATE LIMITED

Office : 5-5-35/145/NR, Plot No. 110, Prasanth Nagar, Kukatpally, Hyderabad - 500 072, Telangana, INDIA.
 ☎ : +91-40-2381 4863, +91-40-23700915, Fax : +91-40-23760731, ES : harikadrugs@yahoo.co.in, info@harikadrugs.com
 Factory : Sy. No. 165/A & 165/E, Gummadala Village, Sangareddy District, Telangana State, India. Tel : +91-08458-275369, ES : harikasre@yahoo.com

Figura N°45. Buclizina HCL. Fabricante: Harika Drugs. Origen: India.

Certificate of analysis
成品检验报告单
(USP)

Document number 编号: BG-C008-04-01

Product name 产品名称	Cyanocobalamin(Vitamin B12) 氰钴胺 (维生素 B12)	Mfg. Date 生产日期	May 25, 2021 2021年05月25日
Batch No. 批号	C210532D	Cert. Date 报告日期	Jun. 04, 2021 2021年06月04日
Packing 包装规格	1kg/tin 1kg/桶	Exp. Date 失效日期	May 24, 2026 2026年05月24日
Batch Quantity 批数量	30.0kg	According as 检测依据	USP 43 and in house standard 美国药典 43 版和内控标准
Test items 检测项目	Specifications 规格	Results 检测结果	Test methods 检测方法
Characters 性状	Dark red crystals or amorphous or crystalline red powder. 深红色结晶或非结晶性或结晶性红色粉末	Complies 符合要求	Visual method 目视法
Identification A 鉴别 A	UV: The absorption spectrum exhibits maxima at 278±1nm, 361±1nm, and 550±2nm. 在 278±1nm、361±1nm 与 550±2nm 的波长处有最大吸收。	Complies 符合要求	USP monograph 美国药典专论
	$A_{361\text{nm}}/A_{278\text{nm}}: 1.70\sim 1.90$ $A_{361\text{nm}}/A_{550\text{nm}}: 3.15\sim 3.40$	1.85 3.26	
Identification B 鉴别 B	Cobalt: Meets USP requirements 钴原子: 符合美国药典要求	Complies 符合要求	USP monograph 美国药典专论
Identification C 鉴别 C	HPLC: The retention time of the major peak of the sample solution corresponds to that of the standard solution. 样品的主峰保留时间与标准溶液一致。	Complies 符合要求	USP monograph 美国药典专论
Loss on drying 干燥失重	≤10.0%	2.0%	USP monograph/USP<731> 美国药典专论/附录<731>
Assay 含量	97.0%~102.0%	99.2%	USP monograph 美国药典专论
Related substances 有关物质	Total impurities 总杂质 ≤3.0%	1.4%	USP monograph 美国药典专论
	7β, 8β -Lactocyanocobalamin ≤1.0%	0.7%	
	34-Methylcyanocobalamin ≤2.0%	0.2%	
	8-Epi-cyanocobalamin ≤1.0%	0.2%	
	Any other unidentified impurity 其它任一未鉴定杂质和 50-Carboxycyanocobalamin、32-Carboxycyanocobalamin ≤0.5%	0.2%	
Acetone 丙酮	≤5000ppm	48ppm	In house/(GC) 内控 SOP-QC-001-04-06
The total aerobic microbial count 需氧菌总数	≤1000 cfu/g	<10cfu/g	ChP 2020 <1105> 中国药典 <1105>
The total combined yeasts/mould count 酵母菌和霉菌总数	≤100 cfu/g	<10cfu/g	ChP 2020 <1105> 中国药典 <1105>
Conclusion: The product complies with the specification of USP 43 and in house standard. 结论: 产品符合美国药典 43 版和内控标准			
Product Usage: <input type="checkbox"/> For Drug Use <input checked="" type="checkbox"/> Not for Drug Use 产品用途: <input type="checkbox"/> 药品用途 <input checked="" type="checkbox"/> 非药品用途			
Responsible person 负责人	苏立军	Reviewed by 复核人	贾玉恒
		Reporter 报告人	刘志成



扫描全能王 创建

Figura N°46. Cianocobalamina. Fabricante: Hebei Yuxing Biotechnology CO., LTD. Origin: China

2021-11-16
E-EMV/Q
Quality-Control

Certificate No 3651
Sheet 1

Certificate of analysis according to DIN 56360-18.4.2.2

Sodium Metabisulfite EPR/SP/BP/JP

25KG Polyethylene Bag
Your Order
PO-34718
00000000050077236

Material 50077236
Order 0349577801 000010
Delivery 3062679681 000010
Lot 60832845W0
Lot/Qty 400.000 KG
Total 400.000 KG

Specified charac.	Specification	Test method	Test results
Na2S2O5	Min.: 97.2 %	AMSI PH 4.276	99.5 %
S02	Min.: 65.5 %	Calculated	67.6 %
pH value (5 %, 28°C)	4.8 - 4.8	ISO 3827-2981	4,3
Chloride	Max.: 50 ppm	RCA/Q-IC-01	33 ppm
Heavy metals as Pb	Max.: 10 ppm	AES-BASF M91/41	< 0.3 ppm
Iron	Max.: 5 ppm	BASF M90/5	< 3 ppm
Arsenic	Max.: 1 ppm	BASF M90/7	< 0.04 ppm
Zinc	Max.: 1 ppm	BASF M90/5	< 0.03 ppm
Mercury	Max.: 0.1 ppm	BASF (cold vapour)	< 0.01 ppm
Selenium	Max.: 1 ppm	BASF M90/8	< 0.03 ppm
Na2S03 + Na2S04		Calculated	remainder

Production date 11.2021
Release date 11.2021
Best before / Retest date 11.2024

BASF AG

The aforementioned data shall constitute the agreed contractual quality of the product at the time of passing of risk. The data are controlled at regular intervals as part of our quality assurance program. Neither these data nor the properties of product specimens shall imply any legally binding guarantee of certain properties or of fitness for a specific purpose. No liability of ours can be derived therefrom.

This certificate of Analysis has been produced electronically and is valid without signature.

Figura N°47. Sodio Metabisulfito. Fabricante: BASF AG. Origen: Alemania.

江阴市华元化工有限公司
JIANGYIN HUAYUAN CHEMICAL CO.,LTD.

No.3 of yundong road yunting town,jiangyin,jiangsu,China

Tel:86-510-86151555 Fax:86-510-86016555

Certificate of Analysis

品名Product Name	Tween 80	批号Batch No.	210801
生产日期Mfg Date	1/Aug/2021	有效期Expiry Date	1/Aug/2023
数量Quantity	1000kg		

项目ITEMS	标准STANDARDS	结果RESULTS
外观Appearance	Yellow to amber oily liquid	Light yellow liquid
酸值Acid Value(KOH mg/g)	≤2.2	0.62
皂化值Saponification Value(KOH mg/g)	45 - 55	47.4
羟值Hydroxyl Value(KOH mg/g)	65 - 80	71.6
水份Water(%)	≤3.0	0.45
燃烧残渣Residue on ignition(%)	≤0.25	<0.25
重金属Heavy Metal(%)	<0.001	<0.001
结论 CONCLUSION: 合格 COMPLY WITH THE USP29.		



ANALYST: 陈亚娟

Figura N°48. Tween 80. Fabricante: Jiangyin Huayuan Chemical CO., LTD.
Origen: China