

68



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"**

**FORMULACIÓN DE UN GRANULADO DE
SULFAQUINOXALINA BASE PARA USO
VETERINARIO.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
ANA BERTHA DE LOS SANTOS LÓPEZ**

**DIRECTOR: Q. F. B. MARIA LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ
ASESOR: M. EN F. LETICIA CRUZ ANTONIO**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MÉXICO, OCTUBRE DEL 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PAGINACION DISCONTINUA

**ESTA TESIS FUE DESARROLLADA EN LA
PLANTA PILOTO FARMACÉUTICA Y EL
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE
LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA" UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



PROFESIONAL NACIONAL
ACADEMIA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (ta) señor (ita):

DE LOS SANTOS LÓPEZ ANA BERTHA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: Formulación de un Granulado de Sulfaquinoxalina base para uso Veterinario.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE Q.F.B. Ma. de Lourdes Cervantes Martínez.

VOCAL M.en F. Leticia Cruz Antonio

SECRETARIO Q.F.B. Jorge Antonio Carlin Hernández

SUPLENTE Q.F.B. María Cirenía Sandoval López

SUPLENTE Q.F.B. Leticia Huerta Flores

ATENTAMENTE,
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 22 de Noviembre del 2001.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS.

Primeramente le doy gracias a "DIOS" por ser el mejor amigo, el mejor consejero, por apoyarme en los buenos momentos y en los malos momentos de mi vida, a él le agradezco infinitamente por estar aquí, y por ser quien soy.

DIOS Mil gracias

A mi querida madre.

Hoy recordando mi niñez, mi vida, sabiéndote cerca de mi.

Mi amiga, mi consejera y tantas veces mi cómplice, callando, soportando en silencio las penas por mi causadas, dejándome aprender de mis errores; la mano amiga que me ayudo a abrigar la confianza caminando hacia mi ideal, compartiendo penas y alegrías, apoyándome siempre hasta el final.

En tu sabio ejemplo, en tu lucha por la vida has sabido guiarme, en tu mirada he encontrado el estímulo necesario y en tus sutiles palabras el apoyo.

Saberme siempre en tus plegarias, confiando en que por tu amor de madre serán escuchadas, avanzas a pesar de los obstáculos y desalientos y, aun así las penas no te han hecho perder tu sonrisa y tu sencillez.

Mamá: el siempre tenerte como amiga, ofrendándome tu invaluable amor tantas veces por mi inmerecido, hoy y siempre será símbolo de mi respeto, mi voluntad y entrega en mis ideales; aún más merece mi amor de hijo.

Tanto tú como yo nos enfrentamos a la vida, deseosos de encontrarle otro sentido, de seguirnos preguntando aun que no haya respuesta, tu guiando mis pasos y yo aprendiendo cada día, para juntos encontrar la energía y no claudicar, venciendo, incomprensiones y fracasos.

Mi amiga, mi MADRE, ¡Bendición más grande y valiosa que el señor me ha otorgado!,... aprender a escuchar y a comprender tus sabios consejos, ha sido y sigue siendo uno de mis mejores logros, un acto de conciencia y voluntad del cual me enorgullezco.

Y hoy lo vuelvo a constatar, en esta mañana cuando el solo recordarte renueva mi coraje para seguir librando mi batalla ante la vida...

Por eso y muchas cosas más gracias. Que Dios la bendiga Mama Rita.

Su hija que le ama ANA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mis queridos hijos.

David y Fiona: Gracias por su espera, por su amor y comprensión incondicional. Gracias por darme felicidad y dicha.

Gracias por ser pequeños hoy, mañana serán grandes, los amare toda mi vida.

A mi esposo.

Martín: Gracias por llegar a mi vida, tu, yo, unión que dios bendijo, hombre con quien continuare mis pasos por el mundo, hombro con hombro seguiremos por la vida forjando nuestro futuro, hombre que se alegra con mis alegrías, ser maravilloso, con quien comparto este anhelo hecho realidad, Gracias por estar a mi lado

A mis entrañables hermanos.

Sergio: Gracias por ser mi hermano aunque no estés conmigo para disfrutar este triunfo, yo se que tu me estas viendo y estas conmigo desde el lugar donde tu te encuentres junto a dios.

Te querré siempre.

Lorena y Marce: Gracias por estar en los malos y en los buenos momentos, gracias por compartir conmigo este sueño hecho realidad.

Nunca lo olvidare.

Ramiro y Yuya: Gracias por ser como son, por apoyarme cuando los he necesitado.

Los quiero mucho.

Jesús: gracias por tenerte a mi lado por que en mi vida eres importante, hoy y siempre vivirás en mi corazón.

Nunca te dejare de querer.

Indira: gracias por existir en mi vida, eres adorable sigue adelante tu puedes.

Te quiero mucho

A mis profesores.

A mi profesora Ma. De Lourdes Cervantes M. Le doy infinitas gracias, no tengo como pagar el apoyo académico, moral, que usted me ha brindado. Gracias por los consejos y conocimientos recibidos, gracias por su amistad.

A mi profesora Leticia Cruz A. Le agradezco su ayuda y profesionalismo, para sacar adelante este proyecto de tesis, gracias por su atención, tiempo y ser mi asesora de tesis. Muchas gracias.

A mi profesora Ma. Cirenía Sandoval L. Mil gracias por su ayuda, y atención en la terminación de este proyecto teniendo siempre tiempo para apoyarme en lo que necesitaba en el seguimiento del mismo, muchas gracias.

A mi profesor Jorge Antonio Carlin H. Gracias por su ayuda en la revisión del trabajo, gracias por el servicio brindado, le estoy muy agradecida.

A mi profesora Leticia Huerta F. Gracias por el animo brindado, y por su apoyo en la terminación de este proyecto, agradecida, siempre la recordare.

A mi amiga.

A mi mejor amiga Mari Carmen Rubio Gama, por apoyarme siempre, nos apoyamos mutuamente para lograr nuestra meta y alcanzar el éxito.

A mi amigo.

Al mejor de los amigos Sergio Santillán Narváez, gracias por tu apoyo y por tu amistad.

Gracias a Rosalinda Balboa De los Santos. Gracias por tu ayuda incondicional y tu apoyo moral.

Gracias a Francis Pérez. por su ayuda incondicional y enseñarme que hay alguien que esta dispuesto a ayudar, sin recibir nada a cambio.

Gracias a los compañeros. Michel, Cristina, Elena, Gerardo y Rosa García.

A los laboratoristas. Lupita, Don Fer, Lucy y con especial atención y cariño a los hermanos Plata.

TABLA DE CONTENIDO

		<u>Pág.</u>
**	Introducción.....	1-2
1.0	Fundamentación del tema.....	3
1.1	Historia de la coccidiosis.....	3
1.2	Coccidiosis aviar.....	4
1.2.1	Ciclo biológico.....	5
1.2.1.1	Esporogonia.....	6
1.2.1.2	Esquizogonia.....	6
1.2.1.3	Gametogonia.....	7
	Esquema transversal de un pollo.....	8
	Esquema biológico (Eimeria)	9
1.2.1.4	Importancia clínica.....	10
	Principales Eimerias de las aves en México.....	11
	Localización de las lesiones producidas por los coccidios.....	12
1.2.1.5	Patogenicidad.....	13
1.2.1.6	Dosis infectiva.....	13
1.2.1.7	Vialidad y virulencia de los ooquistes.....	13
1.2.1.8	Edad del hospedador.....	13
1.2.1.9	Estado inmune del hospedador	13
1.2.2.0	Diagnóstico.....	14
1.2.2.1	Tratamiento.....	15
1.2.2.2	Fármacos que contribuyen en el tratamiento en aves de corral... ..	16
1.2.2.3	Sulfonamidas	16
2.0	Propiedades físicas, químicas del principio activo.....	17
2.1.0	Fórmula estructural.....	17
2.1.1	Fórmula condensada.....	17
2.1.2	Nombre químico.....	17
2.1.3	Peso molecular.....	17
2.1.4	Propiedades químicas.....	17
2.1.5	Propiedades físico-químicas.....	17
2.1.6	Propiedades químicas.....	18
2.1.7	Propiedades degradativas.....	18
2.1.8	Propiedades farmacológicas.....	18
2.1.9	Sulfaquinoxalina	19
2.2.0	Reacciones secundarias de la sulfaquinoxalina.....	19
2.2.1	Dosificación.....	20
2.2.2	Sobredosificación.....	21
2.3.0	Granulados.....	22
2.3.1	Objetivos de la granulación.....	22
2.3.2	Componentes de los granulados.....	23

2.3.3	Principio activo.....	23
2.3.4	Diluyente.....	23
2.3.5	Aglutinante.....	24
2.3.6	Desintegrante.....	24
2.3.7	Mecanismos de granulación.....	25
2.4.0	Métodos de granulación.....	27
2.4.1	Métodos de fabricación de los granulados.....	27
2.4.2	Variables de granulación.....	31
2.4.3	Variables de proceso.....	31
2.4.4	Variables de los procesos.....	31
2.4.5	Ventajas.....	32
2.4.6	Desventajas.....	32
2.4.7	Requisitos de un granulado como producto final.....	32
3.0	Preformulación.....	33
3.1	Parámetros para la selección de los excipientes.....	33
3.1.1	Estabilidad.....	33
3.1.2	Nivel de concentración.....	33
3.1.3	Caracterización del principio activo.....	34
3.1.4	Análisis de la materia prima.....	34
3.1.5	Caracterización reológica.....	34
3.1.6	Densidad aparente.....	34
3.1.7	Densidad compactada.....	34
3.1.8	Velocidad de flujo.....	35
3.1.9	Ángulo de reposo.....	35
3.2.0	Distribución de tamaño de partícula.....	36
3.2.1	Estabilidad del principio activo.....	36
3.2.2	Compatibilidad con excipientes.....	36
4.0	Formulación.....	37
4.1.0	Estabilidad de productos.....	39
4.1.1	Ciclaje.....	40
5.0	Planteamiento del problema.....	41
6.0	Objetivos general.....	42
7.0	Objetivos particulares.....	42
8.0	Hipótesis.....	43

9.0	Equipo y material.....	44
9.1	Material	44
9.2.1	Instrumentación y equipo	44
9.2.2	Materias primas.....	45
9.2.3	Reactivos.....	45
10.0	Metodología.....	46
10.1	Preformulación.....	47
10.1.1	Descripción.....	47
10.1.2	Punto de fusión.....	47
10.1.3	Solubilidad.....	47
10.1.4	Aminas aromáticas primarias.....	47
10.1.5	Acidez.....	48
10.1.6	Pérdida por secado.....	48
10.1.7	Cromatografía en capa fina.....	48
10.1.8	Valoración.....	48
10.1.9	Características de los diluyentes en los granulad.....	49
10.2.0	Color.....	49
10.2.1	Olor.....	49
10.2.2	Sabor.....	49
10.2.3	Consistencia del polvo.....	49
10.2.4	Forma.....	50
10.2.5	Dispersabilidad.....	50
10.2.6	Humedad	50
10.2.7	Caracterización reológica de la materia prima.....	51
10.2.8	Distribución de tamaño de partícula.....	51
10.2.9	Densidad aparente.....	52
10.3.0	Densidad compactada.....	52
10.3.1	Ángulo de reposo.....	53
10.3.2	Velocidad de flujo.....	53
10.3.3	Humedad.....	53
10.3.4	Estabilidad del principio activo en solución.....	54
10.3.5	Estabilidad del principio activo en estado sólido.....	54
10.3.6	Temperatura 60° C.....	56
10.3.7	Humedad relativa 75-90%.....	56
10.3.8	Luz blanca.....	57
10.3.9	Formulaciones.....	58
10.4.0	Procedimiento de fabricación de los granulados.....	59
10.4.1	Pruebas de control a las formulaciones.....	60
10.4.2	Evaluación reologica.....	60
10.4.3	Uniformidad de color.....	60
10.4.4	Contenido de finos.....	61
10.4.5	Friabilidad.....	61
10.4.6	Dispersabilidad en agua.....	61

11.0	Método analítico.....	62
11.1	Método general.....	62
11.1.1	Linealidad del sistema.....	62
11.1.2	Precisión del sistema.....	63
11.1.3	Linealidad del método.....	63
11.1.4	Precisión.....	63
11.1.5	Especificidad.....	64
11.1.6	Estabilidad de la muestra analítica.....	64
11.1.7	Ciclaje.....	64
12.0	Resultados.....	65-94
13.0	Análisis de resultados.....	95-99
14.0	Conclusiones.....	100
15.0	Sugerencias.....	101
**	Referencias.....	102-106

GLOSARIO

Ooquiste: Etapa de resistencia del ciclo vital de los protozoos de la familia Eimeriidae, contiene un cigoto y bajo condiciones apropiadas se convierte en un ooquiste infectivo maduro.

Eimeria: Género de parásitos protozoarios de la familia Eimeriidae, principal causa de la coccidiosis.

Esporogonia: Fase sexual del ciclo vital de un parásito esporozoario, con desarrollo del cigoto hacia una o varias esporas haploides, cada una de las cuales contiene un número característico de esporozoitos.

Esquizonte: Estadio del desarrollo de Eimeria, siguiente al protozoito, cuyo núcleo se divide en muchos núcleos pequeños que se dan el número de esquizontes presentes.

Esquizogonia: Reproducción sexual de un parásito esporozoario por fisión múltiple en el cuerpo del hospedador dando lugar al merozoito.

Esporozoito: Espora formada después de la fecundación.

Merozoito: Uno de los organismos formados por fisión múltiple de un esporozoito dentro del cuerpo del huésped.

Microgametocito: Célula que produce microgametos.

Gametogonia: Desarrollo del merozoito en gameto, masculino y femenino, que más tarde se unen para formar un cigoto.

Microgameto: Gameto más pequeño y activamente móvil que fertiliza al macrogameto en la anisocoria.

Cigoto: Célula resultante de la unión de un gameto macho y hembra, fertilización hasta la primera división.

Gameto: Célula masculina o femenina cuya unión es necesaria en la producción sexual para hincar el desarrollo de un nuevo individuo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Hoy día, los países en desarrollo tienen un crecimiento poblacional acelerado, mientras que la población de los países industrializados está creciendo a una tasa menor. La necesidad de proteína animal en los países en desarrollo es evidente y la oportunidad potencial en la producción avícola para satisfacer las necesidades de esta población es un gran reto. (3)

En base a ciertas estadísticas, se ha visto que el consumo de pollo por persona sobrepasa el consumo de carne de res, ya que los consumidores consideran que la carne de pollo tiene las siguientes ventajas:

- Baja en grasas. (preocupación sobre la salud).
- Mas económica que la de res, de cerdo y de pescado.
- Se presenta en productos innovadores de fácil preparación e higiénicas.

Por esta razón es importante conocer sobre las enfermedades de las aves de corral, dentro de éstas enfermedades, se encuentra la Coccidiosis, esta enfermedad es específica del tracto intestinal de las aves domésticas producida por invasión a las células epiteliales de la mucosa, por un protozooario parásito del género Eimeria. (3)

La multiplicación del parásito dentro del intestino del ave, dependiendo de la severidad de la infección, ocasiona daños al tejido, trayendo como resultado absorción deficiente de elementos alimenticios y nutritivos, reducción de ganancia de peso, falta de crecimiento, pigmentación inadecuada, conversión alimentaria deficiente, deshidratación y dependiendo de la especie del parásito, pérdida de sangre y muerte del ave. (4)

La coccidiosis es una enfermedad, de distribución mundial y se presenta en cualquier tipo de explotación avícola, pero con mayor frecuencia en aquellas localizadas en zonas geográficas de humedad y temperaturas altas. Es importante considerar que la época de lluvias

es un factor determinante para el mejor desarrollo de su ciclo biológico. (4)

En base a lo anterior, se hizo necesario contemplar el desarrollo de una forma farmacéutica veterinaria para tratar la enfermedad antes mencionada, en su fase de prevención y/o curación.

El éxito que pueda tener un tratamiento de uso veterinario al igual que para el humano, depende de la administración del medicamento adecuado así como la administración de la dosis correcta al animal o grupo de animales, en el momento apropiado y con la frecuencia necesaria. (4)

El objetivo de este trabajo fue desarrollar un granulado que se adicione en el agua de bebida del animal y otro que se adicione en el alimento diario del mismo, con fines preventivos y/o curativos, según sea el caso sugerido, por lo que para obtener la formulación, se realizaron estudios de preformulación, formulación, y un estudio de ciclaje a la formulación final para evaluar la estabilidad de las mismas, además de implementar el método analítico que permitió llevar a cabo el control de calidad de la forma farmacéutica propuesta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.0 FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.1 Historia de la Coccidiosis.

La coccidiosis es una enfermedad endémica en pollos de engorda criados bajo condiciones modernas comerciales intensivas. Antes de los años 30, la crianza de las aves tanto para la obtención de huevo como para carne fue básicamente una operación casera para satisfacer a los consumidores locales. Las enfermedades que afectan actualmente a las aves, probablemente estuvieron presentes antes de los años 30, pero los problemas no se manifestaron por que la Coccidiosis como otras enfermedades, se autolimitaban y por que las aves se criaban bajo condiciones en las que el contacto entre ellas era esporádico, de esta manera es aceptado generalmente que las parvadas durante esta época desarrollaban inmunidad a la Coccidiasis así como a otras enfermedades. Debido a que las prácticas de manejo permitían un contacto sutil con la enfermedad y también por que las aves tenían un tiempo de vida más larga, el desarrollo de la inmunidad a la Coccidiosis se explica por que bajo esta condición no era una enfermedad importante. (5)

Para poder satisfacer las necesidades de los consumidores, la crianza de los pollos se consideró como un negocio redituable. Los siguientes son los factores que influyeron para transformar la industria de una operación de granja a lo que es actualmente: grandes operaciones de pollo de engorda. (5)

En esta forma moderna y satisfactoria de abordar la producción de carne de ave, los pollos tuvieron que ser criados en condiciones más intensivas con altas densidades, espacio limitado, confinamiento completo y programa de alimentación para acelerar el crecimiento. Además de lograr un producto uniforme a tiempo, estos factores favorecieron entre las parvadas la manifestación clínica de la Coccidiosis. Cuando esta enfermedad afectaba una granja donde se producía masivamente pollos de engorda, muchos de los animales morían o eran tan gravemente afectados, que la ganancia de peso y

la eficiencia alimentaría eran antieconómicos; también ocurría un incremento simultáneo de mortalidad y morbilidad. Los brotes de Coccidiosis se trasformaron en un problema mayor en la industria del pollo de engorda de los años 40, más de 10% de los pollitos nacidos eran nuevamente perdidos por Coccidiosis. Debido a la gran inversión económica que se hace en operaciones intensivas, el control de la Coccidiosis y de otras enfermedades se considera como una prioridad. La falta de formas efectivas para controlar la enfermedad en los primeros años de industria, causó a ésta grandes pérdidas económicas. (6)

1.2 Coccidiosis aviar.

La Coccidiosis es una enfermedad específica del tracto intestinal de las aves domésticas producida por invasión a las células epiteliales de la mucosa, de un protozooario parásito del género Eimeria.

Puede afectar una parvada desde los 15 días aunque generalmente afecta aves de mayor edad. Los pollos de engorda son atacados comúnmente entre las cuatro y ocho semanas de vida y las aves reproductoras generalmente ante su fase productiva. Esta enfermedad se presenta como una de las más comunes y costosas en la producción de aves a pesar de los avances en quimioterapia, nutrición, y genética. A menudo es diagnosticada en aves remitidas a laboratorio de diagnósticos, pero en la mayoría de los casos se diagnostica en el campo por veterinarios o técnicos al servicio de las instalaciones avícolas. (7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2.1. CICLO BIOLÓGICO.

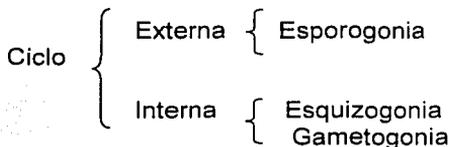
Los coccidios son microorganismos que se desarrollan en las células epiteliales de la mucosa intestinal del animal. Se producen en dos formas: asexual y sexual. En forma general todas las especies de coccidios realizan una o más divisiones asexuales y una sexual, sufriendo una serie de transformaciones morfológicas que en conjunto constituyen el ciclo biológico. (8)

La infección se adquiere por ingestión del ooquiste esporulado a partir de agua y alimentos contaminados. El ooquiste se exquista liberando esporozoítos en el intestino delgado que penetran a través de las células epiteliales de la mucosa intestinal del duodeno distal y de los enterocitos del yeyuno proximal donde se convierten en trofozoítos. Puede existir tanto una fase de desarrollo asexual como sexual en el interior de las células. Los trofozoítos por división nuclear dan lugar a esquizontes que sufrirán un proceso de endodiogenia para formar merozoítos los cuales invadirán nuevas células repitiendo el ciclo esquizogónico de multiplicación asexual.

Los merozoítos pueden sufrir una fase de desarrollo sexual dando micro y macrogametos que producirán microgametos flagelados, que darán lugar al ooquiste. Esta fase se denomina gametogonia.

Los ooquistes formados son eliminados a través de las heces, madurando en el exterior en 2-3 días. La fase exógena del ciclo de vida de los coccidios se denomina esporogonia y corresponde a la producción de esporozoítos infectivos en el interior de los esporoquistes del ooquiste. (8)

El ciclo biológico de los coccidios se divide en dos partes.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1.2.1.1 Esporogonia. Tiene lugar cuando un ooquiste excretado por una ave parasitada encuentra en la cama (lugar donde se hecha el animal), una serie de factores adecuados para madurar hacia una forma infectiva; estos factores son; humedad relativa (30-70%), temperatura (22-32° C) y oxígeno. Cabe mencionar que si no se encuentran en forma armónica estos factores la esporulación de los ooquistes, no se realiza. (8)

Una vez que han trascurrido de 18-24 hrs. El ooquiste se vuelve infeccioso, es decir ya está esporulado y al ser ingerido por un ave; éste se infesta.

1.2.1.2 Esquizogonia. La ingestión de ooquistes esporulados por la pica natural de las aves hace que éstos pasen del buche al proventrículo y de ahí al intestino delgado (duodeno), donde las secreciones pancreática y biliar provocan la ruptura de la membrana ooquistica y la liberación de los esporozoitos los cuales quedan libres en la luz del intestino, gracias a sus propios movimientos se desplazan para ir en busca de células epiteliales favorables para su desarrollo.

Una vez que el esporozito ingresa a una célula epitelial, crece, se rodea y se torna en un trofozito. El núcleo del trofozito empieza a multiplicarse en forma repetida y se transforma en un esquizonte que posteriormente sufre nuevas divisiones, disponiéndose en forma circular a modo de bandas, dando lugar al merozito. Este proceso se conoce como primera generación de esquizontes y merozitos. (9)

Los merozitos de la misma forma que los esporozoitos, repiten este proceso nuevamente y dan lugar a una segunda generación de esquizontes y merozitos. Cuando se alcanza la última generación de merozitos, estos ingresan en las células sanas cercanas para diferenciarse en formas sexuales y en los gametos correspondientes. Únicamente los merozitos de *E. necatrix* se desplaza lejos (a los ciegos), para reproducirse sexualmente.

1.2.1.3 Gametogonia. Los gametos sufren trasformaciones distintas. Los procesos de diferenciación (masculina y femenina), se lleva acabo en el citoplasma de los merozítos, adquieren desarrollo diferente y dan lugar a entidades distintas en forma y tamaño constituyéndose las células masculinas microgametocitos. (12)

Los microgametocitos se mueven gracias a sus flagelos y buscan la oportunidad de entrar dentro de los macrogametocitos a través del micrópilo polar. Al atravesar este orificio, el microgameto pierde sus flagelos y el macrogameto segrega un material mucoso para cerrar el micrópilo no permitiendo la entrada a ningún otro microgameto.

Así, mientras los materiales nucleares del macro y microgameto se fusionan, se forma un nuevo huevecillo. Este prosigue dentro de la célula epitelial, construye su cubierta externa y queda constituido en un nuevo ooquiste.

Posteriormente al aumentar el volumen de la célula epitelial, ésta se destruye y el nuevo ooquiste queda en libertad dentro de la luz del intestino para salir al exterior con las heces. (12) ver figura No. 2

En la figura No. 1. Se presenta el corte transversal de un pollo, donde se puede contemplar claramente las partes e intestinos del mismo, lugar donde se desarrolla el parásito de la Coccidiosis. (12)

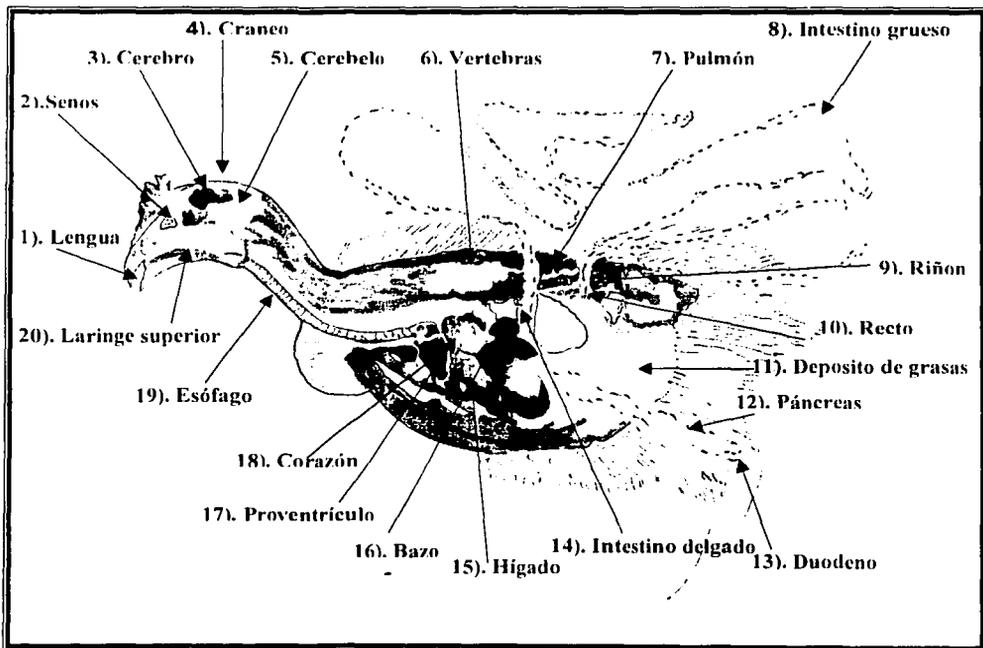
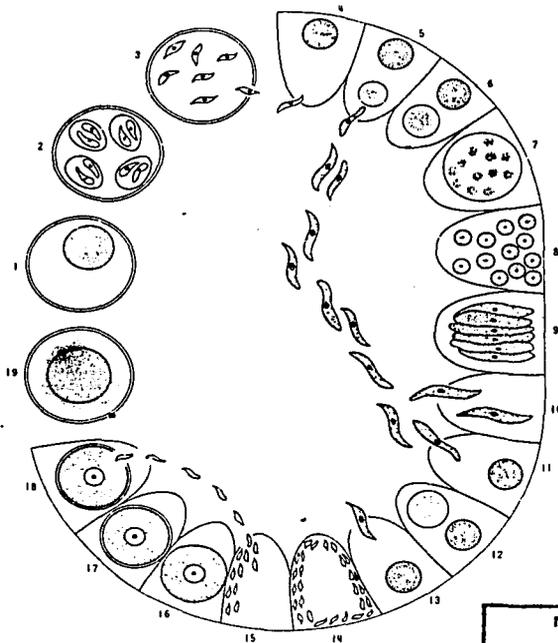


Figura No. 1. Esquema transversal de un pollo.

1. Lengua, 2. Senos, 3. Cerebro, 4. Cráneo, 5. Cerebelo,
6. Vértabras. 7. Pulmón, 8. Intestino grueso 9. Riñón,
10. Recto, 11. Deposito de grasas, 12. Páncreas, 13. Duodeno,
14. Intestino delgado, 15. Hígado, 16. Bazo, 17. Proventrículo,
18. Corazón, 19. Esófago 20. Laringe superior.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la figura 2. Se presenta el esquema del ciclo biológico de la Coccidiosis aviar. (8)



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Esquema del ciclo biológico del género Eimeria.

Figura 1. Ciclo biológico de Eimeria (esquemático): 1)ooquiste, 2)ooquiste esporulado. 3)liberación de esporozitos. 4) esporozitos ingresando a una célula epitelial. 5-11) esquizogonia formación del esquizontes y merozōitos; 12) esporogonia: formación del macrogametocitos; 13-15) esporogonia: formación de microgametocitos 16-17) desarrollo del macrogametocito, 18) fecundación; 19) formación del ooquiste. (9)

1.2.1.4. Importancia Clínica.

Citado como el primer problema parasitario en aves domésticas a nivel mundial, la Coccidiosis es probablemente una de las enfermedades más frecuentemente descritas en avicultura, debido a las fuertes pérdidas clínico-económicas que produce. Se debe enfatizar que es una enfermedad de parvada y no de casos individuales, puede afectar a las aves de una instalación avícola con síntomas, leves hasta severos, dependiendo del grado de infección. (15)

Eliminar la Coccidiosis es difícil por lo que la enfermedad tiene un ciclo evolutivo corto, no requiere de un hospedador intermediario y se multiplica rápidamente infectando a toda la parvada.

Actualmente se conocen nueve especies de coccidios del género Eimeria que afectan las diferentes explotaciones aviares.

De las nueve especies de coccidios existentes del género Eimeria (abajo enlistado), en México son cinco las que tienen importancia económica. (En la tabla No. 1 se describen las principales Eimerias y efecto de las principales enfermedades de las aves en México.) (15)

1. Eimeria Acervulina
2. Eimeria Mitavi
3. Eimeria Bruneti
4. Eimeria Necatrix
5. Eimeria Hagani
6. Eimeria Praecox
7. Eimeria Máxima
8. Eimeria Tenella
9. Eimeria Mitis

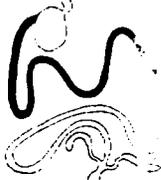
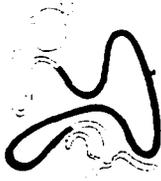
Y en la tabla No. 2. se esquematiza la lesión producida por estas especies en la región intestinal.

Tabla N° 1. PRINCIPALES EIMERIAS Y EFECTO DE LAS ENFERMEDADES EN LAS AVES EN MÉXICO. (28)

Coccidios	Parte infectada	Lesiones	Morbilidad	Mortalidad
E. acervulina	Tercio anterior del intestino. Particularmente el duodeno.	Intestino engrosado de color rosa. Estrias blancas transversas en duodeno. Placas grisáceas que tienden a calcarse, aspecto afelpado.	Alta	Ninguna
E. máxima	La parte media del intestino con una porción de la parte anterior son más parasitadas.	Mucosa engrosada con abundante secreción de moco. Petequias visibles. Es notable observar exudado viscoso de color rojo-anaranjado.	Alta	Moderada/ alta
E. mivati	Tercio anterior del intestino. también alcanza el tercio medio a veces el recto y los ciegos.	Engrosamiento de mucosa. Escasas hemorragias. Manchas blanquecinas que dan aspecto cremoso o nacarado.	Alta	Ninguna
E. necatrix	La parte media del intestino es la más afectada, la gametogonia se desarrolla en los ciegos.	Se presenta engrosamiento del intestino. En casos severos hay balonamiento. Punto hemorrágico blanquecino. Se encuentra fuerte exudación intestinal muco sanguinolenta. Ciegos con sangre	Alta	Alta
E. tenella	Sacos ciegos.	Ciegos repletos de sangre líquida, coagulada o de masas caseosas. Mucosa engrosada con hemorragias puntiformes. Ulceraciones o focos de necrosis.	Alta	Alta

(ENECA - SARH - 1993)

TABLA 2: localización de las lesiones producidas por 9 especies de coccidios (Eimerias), en la región intestinal de las aves de corral. (29)

<p>Eimeria Acervulina</p> 	<p>Eimeria Brunetti</p> 	<p>Eimeria Hagani</p> 
<p>Eimeria Máxima</p> 	<p>Eimeria Mitis</p> 	<p>Eimeria Mivati</p> 
<p>Eimeria Necatrix</p> 	<p>Eimeria Tenella</p> 	<p>Eimeria Praecox</p> 

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1.2.1.5 Patogenicidad.

Es aceptado que la Patogenicidad de las diferentes especies de Coccidios es variable. La severidad de la infección de algunos Coccidios en particular depende de alguno de los factores que a continuación se describen: (30)

1.2.1.6 Dosis Infecciosa.

Desde hace tiempo se ha tomado en cuenta que la reacción del hospedador a la infección coccidiana depende del número de ooquistes ingeridos. (30)

1.2.1.7. Viabilidad y virulencia de los ooquistes.

Variaciones intraespecíficas del ooquiste como su edad y su relación con la micro flora normal del intestino, así como la cepa del parásito, pueden influir en su virulencia y vitalidad. (30)

1.2.1.8. Edad del Hospedador.

Se tienen evidencias que aves de mayor edad, son más susceptibles a una infección por coccidios en comparación con aves jóvenes. (31)

1.2.1.9. Estado Inmune del Hospedador.

La respuesta del ave a infecciones coccidianas involucra tanto factores humorales como celulares y contribuye a eliminar la acción momentánea del propio coccidio, comprometiéndola a relacionarse al complejo de factores solubles, leucocitos, epitelio y endotelio intestinal y otros componentes fisiológicos del tejido linfóide asociados con el intestino. (31)

Otras especies están siendo consideradas, como responsables de la coccidiosis de las aves. Son: *E. bruneti* también marcadamente patógena. *E. máxima* y *E. acervulina*, su patogenicidad es moderada, en tanto que *E. mitis* y *E. praecox*, se consideran menos patógenas que las otras. (31)

1.2.2.0 Diagnóstico

El modo más seguro de realizar el diagnóstico de la coccidiosis en las aves es el examen postmortem del animal detectando un número representativo de los ooquistes. El diagnóstico por el examen de las heces puede conducir a resultados erróneos. En ciertos casos los síntomas se producen antes de que los ooquistes aparezcan en las heces (*E. tenella*), y por el contrario, la presencia de gran cantidad de ooquistes nos indica, necesariamente, un problema patológico grave.

Todo ello puede evitarse por el examen postmortem del animal. La localización de las lesiones principales proporciona una buena indicación sobre la especie implicada. Así las lesiones hemorrágicas en la porción central del intestino delgado podrían sugerir la presencia de la *E. necatrix*, las de los ciegos *E. Bruneti* (tabla No.2). No es suficiente buscar solo ooquistes, ya que estos pueden encontrarse normalmente en el intestino delgado hasta los ciegos de las aves; es necesario determinar si existen grandes cantidades de esquizontes, en los tejidos sub-epiteliales para los más patógenos - y en localización epitelial para las otras especies (33)

1.2.2.1 Tratamiento

El tratamiento de la coccidiosis presenta tres posibilidades de actuación, que se refirieren al tratamiento curativo intenso y radical de la enfermedad, el tratamiento esta basado en la adición de ciertos suplementos de acción coccidiostática a la reacción y al estímulo de reacciones inmunológicas en el organismo encaminadas a aumentar la resistencia de los animales a la contaminación, así cómo la obtención de líneas particularmente resistentes a la enfermedad. (32)

El tratamiento medicamentoso ofrece posibilidades de cierto orden a superar una serie de dificultades para atacar el parásito como son: el hecho de que aquellos se alojen en el interior de las células lo cual les hace difícilmente vulnerables a la acción medicamentosa. Por otra parte, la dificultad que entraña la cura radical y eliminación absoluta de los coccidios del animal contaminado, de ahí la frecuencia de la coccidiosis en avicultura en general. (32)

Por otra parte, los coccidios cuentan con múltiples factores de difusión (suelo, agua- de bebida), a esta contaminación se le atribuyen el hacinamiento, la carencia de oxígeno, el calor y la humedad de los excrementos, etc. Puesto que, en condiciones favorables los ooquistes germinan en, 24-48-72 horas, según los casos, además, en condiciones óptimas, se sabe que un ooquiste puede dar origen a 500,000 huevecillos al final de su ciclo, El éxito del tratamiento también influye el hecho de que la inmunidad, cuando se establece, solo protege a un tipo específico de Eimeria. (34)

1.2.2.2. Fármacos que contribuyen al tratamiento en las aves de corral.

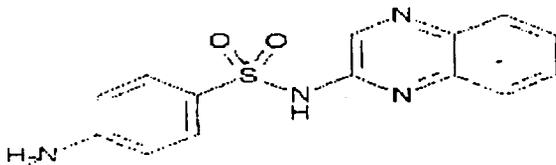
Algunos de los compuestos coccidiostáticos que se conocen en el mercado son: amprolio (0.0125% en el amasijo), buquinilato (0.0055%), decoquinato (0.0003%), clopidol (0.0125%), monesina (0.0121%), rebenidina (0.003-0.006%), zolalene (0.0125%), nicabrazina (0.0125%), furazolidona (0.0055%), nitrofurazona (0.005-0.01%), sufaquinoxalina (0.0125%), metilbenzoate (0.001-0.002%), lasalocid (0.005-0.075%), y salinomisina (0.006-0.01%). Se encuentran en fase de desarrollo otros compuestos, por lo que es probable que esta relación se amplíe en los próximos años. (35)

1.2.2.3 Sulfonamidas.

Las sulfadimidinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la coccidiosis por su acción coccidiostática, por lo tanto no tienen efecto curativo directo. Su valor en su uso directo radica en frenar la presentación de la enfermedad. Son activas frente a las fases de ezquizontes, especialmente la segunda generación de ezquizontes de la *E. tenella*, *E. necatrix* principalmente. (Sulfadimetilpirimidina; 4, 6-dimetil-2-sulfamilamidopirimidina: "sulfametazina" "sulfamesatina"). Este compuesto se sigue utilizando como fármaco curativo en ciertas partes del mundo, aunque su empleo se ha suprimido en ciertas partes de la Europa occidental, y América del norte, donde se ha sustituido por otros compuestos, se administra en el pienso al 0.4%, o en el agua de bebida, en solución de la sal sódica al 0.2%. Se ha utilizado con buenos resultados para el control de procesos clínicos de coccidiosis. Es activa contra la *E. tenella*, *E. necatrix*, y las demás especies de coccidios. La toxicidad de este fármaco se ha visto por el aumento del tiempo de coagulación de la sangre debido posiblemente a una interferencia con la síntesis de la vitamina K en el intestino. Los machos que reciben dosis excesivas muestran hiperplasia de los tubos seminíferos de los testículos; en las gallinas ponedoras se reduce la producción de huevos. (38)

2.0 PROPIEDADES FÍSICAS QUÍMICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO: SULFAQUINOXALINA

2.1.0 Fórmula estructural.



2.1.1 **Fórmula condensada:** C₁₄H₁₂N₄O₂S

2.1.2 **Nombre químico:**

4-amonio-N-2-quinoxalinil-bencenosulfonamida.
2-(p-aminobencenosulfonamida) quinoxalina.

2.1.3 **Peso molecular:** 300.33 g/mol.

2.1.4 **Propiedades químicas:**

Cristal amarillo, compuesto por cristales diminutos amorfos, inodoro e insípido. (1)

2.1.5 **Propiedades físico químicas:**

Insoluble en agua muy ligeramente soluble en etanol y cloroforno, casi insoluble en éter, soluble en ácido mineral diluido en soluciones alcalinas y en una parte por 200 de acetona. (1)

Punto de Fusión : 247-248° C con descomposición.

Espectro de absorción ultravioleta: la sulfaquinoxalina en solución de Hidróxido de sodio 0.01N, presenta un máximo de 252 nm. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.1.6. Propiedades Químicas:

Reactividad química, las sulfas son un grupo numerosos de compuestos de origen sintético que se han utilizado desde hace muchos años en el control de diversas enfermedades de las aves. Las sulfas que hoy utilizamos en las aves son derivados sintéticos de la sulfanilamida que esta constituida de un núcleo químico llamado. p-aminobenceno sulfonico y en donde se encuentra en la posición N₁ El nitrógeno sulfamidico (SO₂NaH₂) y en las N₄ el nitrógeno amino (NH₂). La presencia del grupo amino libre en la posición N₄ se asocia con la actividad antimicrobiana mientras que sustituciones químicas en el radical sulfonil (SO₂) amida al carbono, trae como consecuencia la producción de diversas Sulfas con diferentes propiedades que hoy conocemos en la terapia de aves. (2)

Las sulfas son compuestos generalmente cristalinos, blanco, relativamente insolubles en agua, aunque su solubilidad depende de su PH. Las sulfas bases son muy insolubles como grupo, pero cuando se unen el radical (sodio) son muy solubles y de esta manera se encuentran compuestos que comúnmente son incluidos en las preparaciones comerciales. (2)

2.1.7. Propiedades Degradativas:

El metabolismo de las sulfas se lleva acabo en el hígado, donde sufre procesos como acetilación, conjugación con sulfato o con ácido glucoronico y rotura de sus anillos heterocíclicos. De estos procesos el mas importante y frecuente en las aves es el de la acetilación y el de menor frecuencia es el de la rotura de anillos. Al sufrir estos procesos las sulfas pierden su actividad antimicrobiana. (2)

2.1.8. Propiedades Farmacológicas:

Acción farmacológica: el grupo p-animo es esencial para la actividad antimicrobiana. La mayor parte de las sulfamidias en las cuales se ha ocultado este grupo por sustitución se absorben mal en el tubo digestivo y se utiliza por su efecto local en el mismo. (2)

2.1.9. Sulfaquinoxalina.

El fármaco por elección para el tratamiento de esta enfermedad es la sulfaquinoxalina (2-sulfanilamidoquinoxalina), coccidiostático importante eficaz y muy usado en todo el mundo. Con fines preventivos las dosis oscilan entre 0.025% y 0.033%, pudiendo administrar durante períodos bastante largos. Con fines terapéuticos, la dosis de 0.043% en el agua en dos tratamientos de dos días de duración, con un intervalo de tres a cinco días de descanso entre ellos, es satisfactoria.

La sulfaquinoxalina se ha utilizado fundamentalmente contra la *E. tenella* y la *E. necatrix* pero también es activa contra la *E. acervulina*. Ejerce un marcado efecto inhibitor sobre las esquizogonias y señalaron que al nivel de 0.1 %, en la ración impedía la invasión de esporozoitos. (35)

2.2.0. Reacciones secundarias de la sulfaquinoxalina.

La sulfaquinoxalina se ha utilizado fundamentalmente contra *E. tenella* y la *E. necatrix*, pero también es activa contra la *E. acervulina*, ejerce un marcado efecto inhibitor sobre las esquisogonias (9)

Las cantidades mayores causan alteraciones en los tiempos citados. Se observan acumulación de sulfaquinoxalina en el plasma con la ingestión continua durante mucho tiempo. Se observan las hemorragias en los tejidos del pecho y en las patas durante la administración excesiva de la sulfaquinoxalina (5)

En coincidencia con el resiente uso tan general de la sulfaquinoxalina como coccidiostático, ha aparecido en los pollitos el llamado síndrome hemorrágico que es la causa de la inutilización del 15% de las aves en el matadero. Este estado se caracteriza por hemorragias petequiales en los tejidos subcutáneos y musculares de los muslos y del pecho, en la

mucosa del ventrículo, por debajo de la membrana que reviste la molleja y a veces en los ciegos, y en la cámara óptica. Las hemorragias se presentan principalmente en las aves que están cerca del peso de mercado o durante la matanza especialmente después de algún trauma. A veces hay reducción del valor de hemoglobina y del número de eritrocitos, leucopenia y trombocitopenia. La determinación del tiempo de protombina, la coagulación total de la sangre y de fragilidad capilar a dado resultados sin ninguna significación. La etiología del síndrome hemorrágico en los pollos es desconocida. (39)

2.2.1. Dosificación.

Las sulfamidas se administran durante 3 días, para repetir las tras una pausa equivalente al mismo período. Se ha mostrado como muy eficaz la sulfaquinoxalina al 0.2% en la comida del animal.

Los compuestos hidrosolubles de estas sulfamidas, se administran también en el agua de bebida (0.2%) de sulfaquinoxalina durante 10 días. (6)

Cuando se ha establecido el tratamiento sulfamídico, los pollos que aparecen todavía sanos suelen dejar el suelo infestado, para que desarrollen una inmunidad bajo la protección del medicamento.

Sin embargo, es necesario evitar el empleo de dosis inferiores a las óptimas, puesto que se pueden desarrollar cepas coccidias sulfamidoresistentes, contra las cuales se podrá luchar mediante otros compuestos más activos. (7)

2.2.2. Sobredosificación.

EL tiempo de coagulación de la sangre aumenta notablemente y el de protombina se prolonga por ingestión continua de 0.4% de sulfaquinoxalina durante tres semanas. (7)

La sulfaquinoxalina se ha utilizado fundamentalmente contra la E. tenella, E. necatrix, y también la E. acevulina, su efecto inhibe las esquizogonias. (8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.0 GRANULADOS

Son preparados sólidos que contienen el o los principios activos y excipientes, en aglomerados de polvo. Las partículas sólidas individuales difieren en forma y masa dentro de ciertos límites.

La operación unitaria farmacéutica de aglomeración por granulación, es una operación de construcción o crecimiento de las partículas y en este sentido sería lo opuesto a la fragmentación. El término granulación es muy común en la Industria Farmacéutica, aunque algo inespecífico. Se usa para describir métodos para producir granulados de tamaño relativamente uniforme, entendiéndose por gránulos un producto burdo con tamaños de partícula de más o menos 0.1 a 3.0 mm y de formas irregulares, las cuales incluyen esferoides, cilindros y formas alargadas irregulares. (16)

La granulación puede ser definida como la unión de partículas de polvo para construir aglomerados de mayor tamaño y ciertas propiedades mecánicas para mantener su forma. Se usan directamente como una forma de dosificación, su principal función es la de ser el paso intermedio en la obtención de otras formas de dosificación (16)

2.3.1 Objetivos de la granulación.

1. Incrementar el tamaño de partícula.
2. Incrementar el flujo del polvo.
3. Aumento en la compresibilidad.
4. Densificación.
5. Producción de partículas generalmente esféricas, con un tamaño uniforme.
6. Producción de superficie hidrofílica.
7. Distribución de los ingredientes activos.

2.3.2 COMPONENTES DE LOS GRANULADOS

Además del componente activo o terapéutico, el granulado tiene una gran cantidad de excipientes los cuales se clasifican de acuerdo con la función que cumple dentro de la forma farmacéutica de esta manera se contemplan: (17)

Principio activo.....	Dosis terapéutica.
Diluyente.....	20-80 %
Aglutinante.....	10-20 %
Desintegrante.....	5-20 %

2.3.3 PRINCIPIO ACTIVO

Toda sustancia natural o sintética que tenga la actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas que no se presentan en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. (17)

2.3.4 DILUYENTE

Da mayor volumen al granulado ya que la dosis única del principio activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar dicho volumen de los efectos del granulado. Los diluyentes que se usan para este fin comprenden (fosfato dicalcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, azúcar en polvo), entre otros. (6)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.5 AGLUTINANTE

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión. Pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de granulados, la dureza y el tamaño deseado. Los materiales más comunes utilizados como aglutinantes son: almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa. (6)

2.3.6 DESINTEGRANTE

Es toda sustancia que se añade a un granulado para facilitar la desintegración y fluidez de una mezcla de polvos. (6)

Los materiales que se sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosas, alóinas, gomas y polímeros con enlaces cruzados. Los desintegrantes más populares son el almidón de maíz, almidón de papa seco y el pulverizado. El almidón tiene gran afinidad por el agua y se hincha al humedecerlo, esto facilita la desintegración del granulado. (6)

2.3.7 Mecanismos de granulación.

La formación de granulados y el crecimiento de estos, pueden ser descritos adecuadamente por los siguientes mecanismos.

1. Nucleación de partículas
2. Coalescencia entre granulados

La formación y el crecimiento de granulados requieren la presencia de un líquido (solución aglutinante) para conseguir la unión de las partículas disminuyéndose las fuerzas que se ejerce por la agitación. La tensión superficial del líquido tiende a reducir el total de la superficie de la energía libre por reducción de área interfacial aire-líquido. (13)

La nucleación es más evidente en partículas finas ya que aumenta el tamaño de los granulados por arriba de los milímetros. figura No.3 (a)

Figura No. 3. Muestra el proceso de Nucleación.

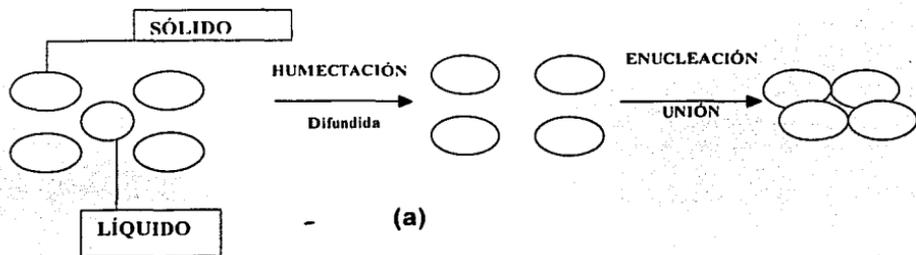
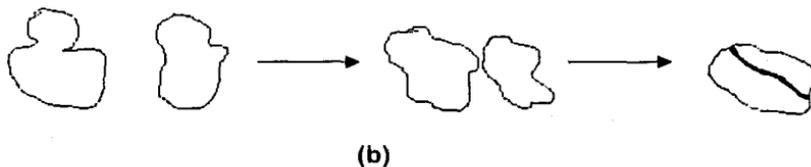


Figura No. 4. Muestra el proceso de Coalescencia.



Crecimiento de los granulados por Nucleación (a) y Coalescencia (b)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4.0 MÉTODOS DE GRANULACIÓN

2.4.1 Los métodos de fabricación de los granulados incluyen:

- ❖ Granulación por compresión o seca.
- ❖ Granulación en lecho fluido.
- ❖ Granulación húmeda.

Granulación por compresión o seca

La granulación por compresión o seca se utiliza en los casos en que los fármacos sean sensibles o degradables en presencia de humedad. En estos casos, con o sin la adición de un aglutinante seco, se aplican elevadas presiones para formar aglomerados de cierta forma geométrica, los cuales posteriormente se reducirán al tamaño deseado. Los granulados así obtenidos, regularmente contienen una porción mayor a la deseada de polvos finos por lo que estos deben separarse. Los polvos finos se procesan de la misma manera para obtener de nueva cuenta, los granulados deseados. (12)

La granulación por compresión es una operación continua de densificación de polvos, a través de la alimentación del polvo hacia dos rodillos rotantes, a presiones elevadas. Esta técnica se empezó a usar hace aproximadamente un siglo, originalmente para compactar polvo de carbón usando combustible.

La forma de los rodillos del compactador depende de la forma que se desee que tengan los aglomerados. Para aglomerados individuales los rodillos se graban con un patrón de "bolsitas", cada rodillo presenta la mitad de la bolsita, la cual se completa con el otro, para conformar el cuerpo del aglomerado que se comprime. Para la obtención de hojuelas, el patrón del grabado de los rodillos no es muy profundo y podría presentar un corrugado simple. (12)

En general, las hojuelas o los comprimidos primarios obtenidos de un compactador de rodillos o una tableteadora, se pasan por un granulador donde se fragmentan y tamizan al tamaño deseado.

Cuando el material se alimenta hacia los rodillos, éste pasa por diferentes etapas, las cuales se encuentran en relación con diferentes porciones que se pueden identificar en los rodillos. (19)

Granulación en lecho fluido

Un nuevo método para la granulación se logra a partir de la tecnología de secado en lecho fluido. El concepto es rociar una solución granulante en las partículas suspendidas, que luego deberán secarse con rapidez en el aire suspendido. El beneficio principal de este sistema es que la granulación y el secado del lote se producen en un lapso breve. Las dos firmas principales que desarrollaron esta tecnología son Glatt y Aeromatic. Los diseños de estos sistemas son básicamente para ambas compañías. Con este método, las partículas de un material inerte y el fármaco activo se suspenden en una columna vertical con una corriente de aire ascendente; mientras las partículas están suspendidas, los materiales granulantes comunes se rocían en la columna. Hay una formación gradual de partículas bajo un juego controlado de condiciones que producen una granulación del comprimido, que está listo para la compresión luego del agregado del lubricante. Existe una ventaja obvia dada por el granulado y el secado, que tienen lugar en una sola pieza del equipo. (6)

Sin embargo, el desarrollo de una formulación en un sistema de lecho fluido son numerosos los parámetros de operación involucrados, hacen que este sea un tanto complejo. Además de su empleo para la preparación de granulaciones para comprimidos esta técnica ha sido propuesta para la cobertura de las partículas sólidas como una manera de mejorar las propiedades de flujo de las partículas pequeñas. Por lo general, las granulaciones de lecho fluido producen partículas menos densas que los métodos convencionales siendo esta característica una desventaja que puede afectar el comportamiento posterior del granulado frente a la compresión. (6)

Granulación Húmeda.

El método más general y más ampliamente utilizado de preparación de comprimidos es el método de granulación húmeda. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación puede hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenos comprimidos.

Sus principales desventajas son la cantidad de pasos separados involucrados. Así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso; en especial en gran escala. Los pasos del método húmedo comprenden el pesado, la mezcla, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco. El equipamiento depende de la cantidad o el tamaño del lote. Se mezclan bien el componente activo, el diluyente y el desintegrante. Para lotes pequeños los componentes pueden mezclarse en recipientes de acero inoxidable o morteros. (6)

En pequeña escala el mezclado también puede llevarse a cabo sobre grandes piezas de papel, tomando los bordes opuestos y haciendo rodar el material hacia adelante y atrás.

El polvo mezclado se puede tamizar en un cedazo de la medida apropiada como para eliminar o romper los grumos. Este tamizado también ofrece un mezclado adicional. El tamiz siempre debe ser de un tipo de alambre o tela que no afecte la potencia de los componentes por las interacciones. (6)

Por ejemplo, la estabilidad del ácido ascórbico es afectada de forma nociva por pequeñas cantidades de cobre, de manera que debe tenerse cuidado de evitar su contacto con cobre o a las aleaciones que lo contengan.

La granulación se impulsa con fuerza a través de una malla número de poro 6 u 8. Los lotes pequeños pueden ser tratados a mano con un tamiz manual. Para cantidades grandes, suelen utilizarse los diferentes molinos trituradores apropiados para tamizar sustancias húmedas. Estos incluyen el oscilador de Stokes, el granulador rotativo

Colton, el molino triturador Fitzpatrick, o el molino tornado Stokes. En los molinos trituradores la granulación es forzada a través del dispositivo tamizador por martillos rotativos cuchillas o barras oscilantes. (6)

La mayoría de las mezcladoras de alta velocidad están equipadas con una cuchilla cortadora, que opera con independencia de las palas mezcladoras principales y puede reemplazar el paso de molienda húmeda es decir, obviar la necesidad de una operación separada. (6)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4.2. Variables de granulación.

Siendo la granulación un proceso causado por interacciones complejas de diversos parámetros, un conocimiento de cada efecto es necesario para controlar el proceso de granulación. Kristen y Schaefer reportaron las siguientes variables. (13)

- a) Variables del equipo.
- b) Variables del proceso.
- c) Variables del producto.

Dentro de las variables del equipo podemos considerar las siguientes:

- a) Tipo de mezclador utilizado.
- b) Capacidad y forma del mezclador.
- c) Tipo de granulador empleado.
- d) Número de malla seleccionada.
- e) La forma del horno de lecho fluidizado.
- f) Tamaño del horno del lecho fluidizado.

2.4.3. Variables del proceso.

- a) Condiciones de operación del horno de lecho fluidizado como son: temperatura de entrada, temperatura de salida.
- b) Velocidad de flujo del granulado a través de la malla seleccionada.
- c) Tamaño del granulado.

2.4.4. Variabilidad de los procesos.

- a) Distribución del tamaño de partícula.
- b) Humectabilidad.
- c) Densidad.
- d) Tipo de aglutinante.
- e) Distribución del aglutinante.
- f) Porosidad.

Las ventajas y desventajas que ofrecen los granulados como forma farmacéutica son:

2.4.5. Ventajas:

- Dosis precisas.
- Son baratas.
- Fácil transporte.
- Fácil administración.
- Gran versatilidad en cuanto a forma, tamaño y posología.
- Son estables física y químicamente.

2.4.6. Desventajas:

- Principios activos que pueden ser degradados por enzimas digestivas
- Principios activos que pueden irritar la mucosa gástrica.

2.4.7. REQUISITOS QUE DEBE CUMPLIR UN GRANULADO COMO PRODUCTO TERMINADO. (12)

- Uniformidad de color.
- Distribución de tamaño de partícula.
- No más del 10% de fino.
- Velocidad de flujo suficiente.
- Resistencia mecánica suficiente.
- Humedad de 1-5%
- Fácil desintegración en agua

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.0 PREFORMULACIÓN

La preformulación de formas farmacéuticas se define como los estudios que proceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, estos estudios comprenden: (22)

- Caracterización del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Compatibilidad del principio activo con los excipientes.

3.1 Dentro de este estudio farmacéutico, deberán cumplirse algunos parámetros para la selección de excipientes como son:

- Sustancias químicas con efecto terapéutico definido.
- Disponibilidad a nivel comercial.
- Aceptabilidad legal y sanitaria.
- Alta calidad.

3.1.1 Estabilidad

- Compatible con excipientes.
- Compatible con principios activos.

3.1.2 Nivel de concentración.

- Cantidad mínima posible.
- Concentración mínima efectiva

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.1.3 CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO.

3.1.4 Análisis de materia prima.

El análisis de materia prima del principio activo es de suma importancia puesto que proporciona información de sus características fisicoquímicas, (solubilidad, descripción, punto de fusión, ensayos de identidad, valoración, etc.), que de acuerdo a lo establecido en Farmacopeas de estos estudios pueden ser aprobados o no para su empleo en la fabricación de medicamentos.

3.1.5 Caracterización reológica.

Es de vital importancia conocer las características de los polvos para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas en la etapa de preformulación, ya que los parámetros evaluados influyen directamente en la elección de la vía de fabricación, disminuyendo problemas durante el proceso. (23)

Durante la caracterización de polvos se evalúan parámetros reológicos como: densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, Angulo de reposo, distribución de tamaño de partícula y % de comprensibilidad (índice de Carr); los cuales permiten evaluar físicamente características macroscópicas, tanto del principio activo como de los otros componentes que integran la formulación.

3.1.6 Densidad aparente.

Se define como la masa de polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, incluye los espacios intra e interparticulares depende de la distribución del tamaño de partícula, de la tendencia de adherirse unas con otras y de su forma.

3.1.7 Densidad compactada.

Se refiere a la masa de partículas divididas por el volumen compactado, es decir excluyendo espacios interparticulares (sin espacios de aire). (23)

3.1.8 Velocidad de flujo.

El flujo de polvo se puede determinar midiendo la cantidad de polvo que pasa a través del orificio del embudo solo bajo la acción de la fuerza gravitacional por la unidad de tiempo, generalmente se expresa como g/s Al agregarse lubricante a un polvo, la velocidad de flujo aumenta y el ángulo de reposo disminuye. El flujo dependerá del tamaño de las partículas así como de la humedad presente en el polvo.

3.1.9 Ángulo de reposo.

Permite observar la facilidad de flujo de un polvo, así como la cohesividad del mismo. Se define como ángulo formado entre la superficie de una pila de polvo y el plano horizontal. A menor tamaño de partícula o partículas irregulares, el ángulo de reposo tiende a aumentar. (23)

La interpretación de los ángulos de reposo se describen en la tabla No. 3.

ÁNGULO DE REPOSO (grados)	FLUJO
20 - 25	<i>Excelente</i>
25 - 30	<i>Bueno</i>
30 - 40	<i>Regular</i>
> 40	<i>Pobre</i>

Tabla No. 3

3.2.0. Distribución del tamaño de partícula. La distribución de tamaño de partícula es de gran importancia debido a que afecta el flujo de polvos, la homogeneidad de las mezclas y sobre todo la biodisponibilidad del fármaco.

Existen diferentes métodos para determinar tamaño de partícula, por ejemplo: tamizado, microscopía y centrifugación (sedimentación). El más utilizado es el tamizado, por ser un método rápido, sencillo y relativamente económico con relación a los demás.

3.2.1. Estabilidad del principio activo.

Los estudios de estabilidad del principio activo determinan su reactividad química para obtener información preliminar con respecto a los factores limitantes del mismo así como, para poder establecer el proceso de formulación.

3.2.2. Compatibilidad con excipientes.

Durante la etapa de preformulación, uno de los objetivos es establecer la compatibilidad del principio activo con excipientes. Información que ayuda al formulador a realizar una formulación más estable. Para este estudio se requiere una lista de excipientes con los cuales se somete al principio activo a condiciones severas de luz, temperatura y humedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.0 FORMULACIÓN:

Se define como la etapa posterior a la preformulación, donde se ha establecido las características fisicoquímicas, estabilidad y compatibilidad de la sustancia en proceso de fabricación. Así como, los excipientes a utilizar.

Antes de comenzar con el desarrollo de una formulación deberá considerarse una serie de directrices que ayudaran en la optimización de este proceso, tales como:

1. El formulador debe conocer la hoja de datos analíticos del principio activo, que describe las propiedades físicas y químicas del mismo. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tengan en cuenta los siguientes datos del principio activo.
 - Fórmula estructural
 - Pureza del principio activo
 - Rutas y productos de degradación
 - Densidad
 - Punto de fusión
 - pH
 - Solubilidad
 - Propiedades farmacológicas
 - Toxicología del principio activo
 - Método analítico.

2. Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de granulado. Durante el desarrollo del granulado deberán establecer varios prototipos de formulaciones, dentro de las que se encuentran: (23)

- Prototipo de una formulación sencilla y económica
- Prototipo de una formulación factible y costosa.
- Prototipo de una formulación funcional.
- Consideración de la estabilidad de la formula final.

Este tipo de formulaciones deberá cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad física, química y fisicoquímica.

Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación se cuantifica la cantidad de principio activo en la formula farmacéutica. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.1.0 ESTABILIDAD DE PRODUCTOS,

Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas, entre los límites especificados. (23)

Cabe mencionar que las pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad, y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas, permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. (23)

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas y fisicoquímicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, luz y humedad y de esta manera establecer condiciones de almacenamiento adecuadas así como el periodo de caducidad. (23)

Los factores que afectan la estabilidad son tres tipos:

1. Externos (medio ambiente, luz, humedad, y temperatura).
2. Internos (pH, crecimiento microbiano).
3. Empaque (incluye composición, porosidad e interacciones).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Entre otros factores, sobre la estabilidad de un producto farmacéutico, se encuentra: la actividad de los componentes activos en el proceso de fabricación, acondicionamiento, condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento, manipulación y destino final.

Actualmente es de suma importancia los estudios de estabilidad como requisito en las nuevas formas farmacéuticas, para el registro y venta del medicamento. (23)

4.1.1 Ciclaje.

El estudio de ciclaje para una forma farmacéutica tiene por objeto evaluar físicamente el -comportamiento de ésta, frente a las características drásticas de la misma, generalmente se someten las muestras por ciclos de tiempo de 24 X 24 horas a 48 X 48 horas a temperaturas muy bajas y muy altas con el fin de retar la estabilidad física de las mismas. Con un ensayo de este tipo se puede observar el resultado preliminar de la estabilidad física y química de la formulación como tal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existen indicadores que sugieren que la avicultura tendrá oportunidades de crecer mundialmente en los próximos 25 años; sobre todo los países en desarrollo, principalmente por el crecimiento demográfico. Conforme la población aumenta, las necesidades de proteína animal en su dieta cotidiana también aumentarán.

Se estima que de la fecha actual al año 2020 habrá, tres millones más de habitantes. La industria ovípara debe proveer suficiente proteína animal para satisfacer las necesidades nutricionales de la población, la tendencia mundial es hacia un mayor consumo de carne de pollo, mientras que el consumo de res y cerdo esta disminuyendo.

Hoy día, el crecimiento de la producción avícola para satisfacer las necesidades de estas poblaciones se enfrentan al problema de la Coccidiosis aviar como una de las enfermedades frecuentemente citadas por las pérdidas económicas que produce, por lo que es importante conocer el desarrollo de esta enfermedad con el fin de establecer el tratamiento preventivo y/o curativo adecuado, según sea requerido. (5)

De acuerdo con lo anterior, se hace necesario, incursionar en el desarrollo de medicamentos veterinarios que estén al alcance de los consumidores (avicultores), con formas farmacéuticas de fácil dosificación en el animal. Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo es desarrollar un granulado, que se adicione en el alimento y el agua de bebida asegurándose administrar el medicamento de forma adecuada y segura, de esta manera se formuló un granulado de sulfaquinoxalina base en un alimento de engorda (purina-cema), además de formular un granulado con el mismo principio activo para administrarlo en el agua que toma el animal en forma de dispersión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.0 OBJETIVO GENERAL:

Desarrollar la formulación de un granulado de sulfaquinoxalina base resuspendible en agua y un granulado como alimento de aves de corral.

7.0 OBJETIVOS PARTICULARES:

- a) Llevar a cabo los estudios de preformulación correspondientes.
- b) Establecer una formulación de un granulado para resuspender en agua.
- c) Establecer una formulación de un granulado como alimento del animal.
- d) Implementar un método analítico para la evaluación del contenido del activo de los granulados.

8.0 HIPÓTESIS

Con base a los estudios de la preformulación de sulfaquinoxalina base se podrá establecer una formulación estable física y química para un granulado de sulfaquinoxalina que se disuelva en el agua de bebida y un granulado que contenga la sulfaquinoxalina en el alimento del animal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.0 EQUIPO Y MATERIAL.

9.1 MATERIAL

Buretas graduadas de 50 mL.
Cámara de elusión.
Celdas de cuarzo 1 cm.
Embudo de acero inoxidable y de vidrio.
Espátula de acero inoxidable.
Frascos viales con tapón de baquelita.
Gradilla para tubos de ensaye.
Mortero con pistilo.
Pipetas volumétricas de 1, 2, 5, 10 mL
Probetas graduadas con/sin tapón Pyrex 25, 50, 100.
Soporte universal.
Tamices de malla de No. 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120.
Tubos capilares
Vasos de precipitado 50, 100, 250, y 1000 mL.

9.2.1 INSTRUMENTACIÓN Y EQUIPO.

Agitador vortex.
Balanza semianalítica METTLER PC 2000.
Balanza analítica digital DHAWS.
Espectrofotómetro UV-Visible lambda-2 PERKIN ELMER.
Vibrador de tamices RO-TAP model B. tyler industrial products.
Desintegrador ELECSA.
Friabilizador ERMERA-TA 312.
Estufa secadora MAPSA-HDP 334.
Estufas para estabilidad GAISA
Parrilla de agitación y calentamiento C/MARFC-2.
Lámpara de luz ultravioleta CAMAG-UV-BETRACH TE 12.
Lámpara infra rojo para determinación de humedad AND AD-4714.
Potenciómetro ORIÓN RESEARCH.

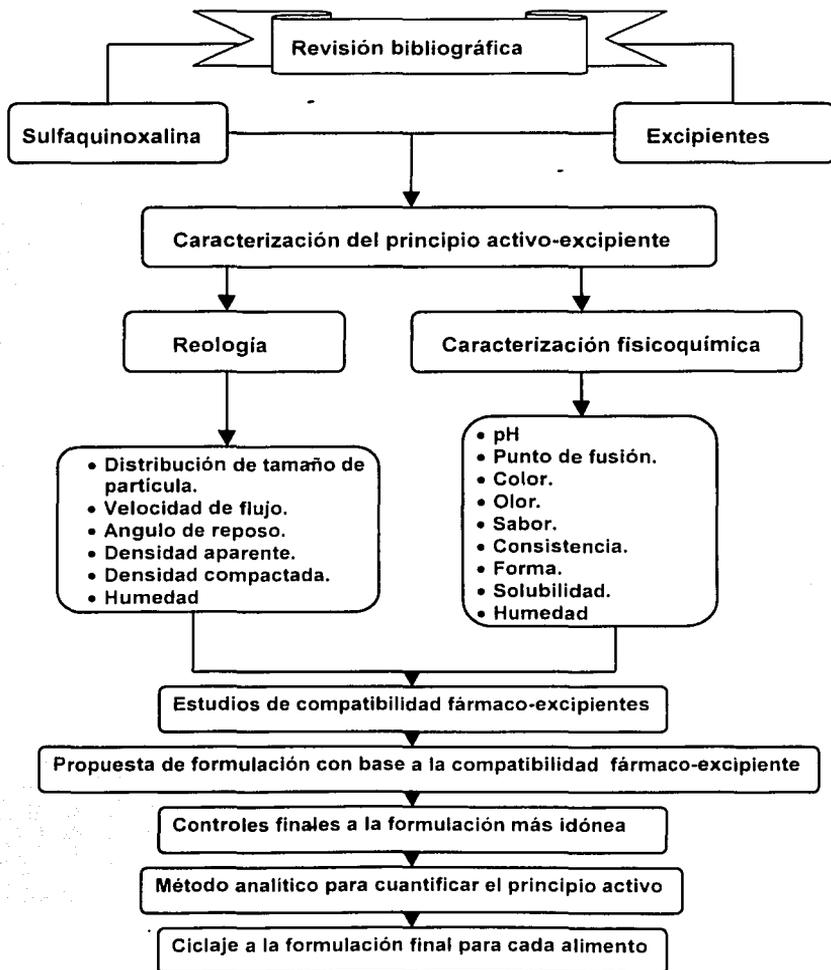
9.2.2 MATERIAS PRIMAS

Alimento de engorda (purina S.A. de C.V).
Carbopol.
Cascarilla de trigo (cema sin marca).
Dextrosa anhidra.
Polivinilpirrolidona (P.V.P.).
Sulfaquinoxalina base.
Tween 80.

9.2.3 REACTIVOS.

Acetato de etilo.....	J.T. Baker.
Acetona.....	J.T. Baker.
Ácido clorhídrico	J.T. Baker.
Ácido sulfúrico	J.T. Baker.
Bicarbonato de sodio.....	J.T. Baker.
B-naphthol.....	J.T. Baker.
Bromuro de potasio.....	J.T. Baker.
Etanol.....	J.T. Baker.
Glicerina.....	J.T. Baker.
Hidróxido de amonio.....	J.T. Baker.
Hidróxido de sodio	J.T. Baker.
Nitrito de sodio	J.T. Baker.
Peroxido de hidrógeno al 30%	J.T. Baker.
Granalla de Zinc metálico.	J.T. Baker.

10 METODOLOGÍA



10. METODOLOGÍA.

10.1 Preformulación. La caracterización físico química del principio activo, fue realizada con base a las especificaciones que marca la BRITISH PHARMACOPOEIA VETERINARY 2000.

10.1.1 Descripción. Se realizó mediante un análisis visual del principio activo, verificando sus características organolépticas, que fuera un polvo amarillo cristalino.

10.1.2 Punto de fusión. Sobre un cubre objetos se colocó una pequeña cantidad de sulfaquinoxalina, se cubrió con otro cubre objetos, y se colocó en la platina de calentamiento de Fisher Johns, donde se observó y se registró el intervalo de temperatura al cual fundió la materia prima.

10.1.3 Solubilidad. En la prueba de solubilidad conforme la (FEUM, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7 edición) considerando una parte de soluto por miligramos y una parte de solvente en mililitros. Los disolventes probados fueron agua, etanol, acetona, en solución diluida de carbonato de sodio y solución diluida hidróxido de sodio

10.1.4 Aminas aromáticas primarias. Se pesó 200 mg de sulfaquinoxalina, se adicionó 20mL de ácido clorhídrico diluido, se agregó 0.2mL de nitrito de sodio (S.R), de 1 a 2 minutos se adicionó 1mL de solución β -naptol (S.R.), al reaccionar rindió una coloración rojo naranja en la presencia de β -naptol.

10.1.5 Acidez. Se adicionó 2g de sulfaquinoxalina en 100mL de agua, se calentó a 70° C por 5 minutos, y se enfrió a 20° C, se ajustó el pH a 7, con 0.2 mL de hidróxido de sodio 0.1 M.

10.1.6 Pérdida por secado. En un pesafiltro de forma baja tarado, previamente (desecado durante 30 minutos a $105 \pm 2^\circ$ C), se adicionó 1g de sulfaquinoxalina, y se colocó en una estufa a la temperatura antes mencionada, se dejó desecar la muestra durante 2 horas, al final del período de secado se colocó el pesafiltro en un desecador y se dejó enfriar antes de pesar. La pérdida por secado se cálculo por diferencia de peso, con la siguiente fórmula.

$$P_i - P_f = P_s$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos

P_f = Peso final de la muestra en gramos.

P_s = Peso perdido durante el secado.

10.1.7 Cromatografía en capa fina. se pesaron 50 mg. S.Ref. de sulfaquinoxalina, ésta se disolvió en 5mL. de hidróxido de sodio diluido (1:1) se realizó la misma operación para las muestras de pruebas. mezcla de agua-etanol-hidróxido de amonio, 3.0-0.5-0.5. v/v. una cromatoplaca donde se colocaron las muestras y la referencia, marcando una línea a 1cm a partir del origen y 0.5 cm. de la distancia entre muestra y muestra. Después del período de equilibrio de la fase móvil se retiró la placa de la cámara y se dejó evaporar el disolvente, finalmente se observó bajo luz ultra violeta (254nm.).

10.1.8 Valoración. Se pesó 200 mg. de sulfaquinoxalina, colocándolo en un matraz erlenmeyer de 125 mL. Se agregó 0.65 gr. de bromuro de potasio y se disolvió en 20mL de ácido sulfúrico 9M. A esta mezcla de le adicionó 20 mL. de glicerina, se mezcló adecuadamente, y se procedió a titular con nitrito de sodio 0.1M. Determinando el punto de equivalencia potenciométricamente con un electrodo de platino. Cada mL. de nitrito de sodio 0.1M, equivale a 30.03 mg. de sulfaquinoxalina.

10.1.9 CARACTERÍSTICAS DE LOS DILUYENTES UTILIZADOS EN LOS GRANULADOS.

Dado que como diluyentes mayoritarios para formular los granulados se propusieron 3 diferentes alimentos cema, purina, y dextrosa comúnmente utilizados en la alimentación de aves de corral, las siguientes pruebas fueron importantes para la caracterización de tales diluyentes, llevadas a cabo por triplicado

10.2.0 Color

Se realizó visualizando todos y cada uno de los diluyentes. para la cema su color debía ser, café claro, para la purina, amarillo mostaza y dextrosa su color será crema.

10.2.1 Olor.

La cema presentara olor característico de harina, la purina olor a cereales, y dextrosa olor dulce.

10.2.2. Sabor.

La cema exhibirá un sabor de harina de trigo, la purina sabor a maíz, y finalmente el diluyente dextrosa dará un sabor dulce.

10.2.3 Consistencia del polvo .

La consistencia para cada uno de los diluyentes, tanto para cema-purina-dextrosa serán ásperas.

10.2.4 Forma.

La forma de la cema, presentará hojuelas irregulares, el diluyente purina, serán gránulos irregulares, y el diluyente dextrosa se asemejaran a gránulos esféricos pequeños.

10.2.5 Dispersabilidad en agua.

La dispersabilidad se realizará en agua, para cada uno de los diluyentes, la cema y la purina serán insolubles para la dextrosa será totalmente soluble.

Un gramo de los diluyentes antes mencionados, por separado se colocaron en un vaso de precipitado, a los cuales se les adicionó 100mL de agua, y por 5 minutos fueron agitados manualmente.

10.2.6 Humedad.

Se utilizó una lámpara de radiación infrarroja equipada con charolas de aluminio donde se colocó una muestra de 3 a 5 gr. de cada diluyente a 40°C, por un lapso de 10 minutos. y se procedió a determinar el porciento de humedad.

10.2.7 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO CEMA, DEXTROSA, Y PURINA

10.2.8 Distribución de tamaño de partícula:

Se pesaron los tamices y base del equipo registrando los pesos iniciales.

- Se armó el equipo Ro-Tap, colocando los tamices en el siguiente orden: (de abajo hacia arriba).

- ❖ Tamiz No.120, 100, 80, 60 y 40 respectivamente.

- Se pesaron 100gr. de principio activo, cema, dextrosa, purina de forma individual y se colocó cada una y de manera independiente en el tamiz 40.

- Se realizó el tamizado en el equipo, por un lapso de 10 minutos.

- Al término de tiempo los tamices se pesaron individualmente para determinar la cantidad de polvo retenido sobre cada una de estas por diferencia de peso.

- La prueba se realizó por triplicado, para cada materia prima.

Nota: En el caso de purina, se le realizó 2 moliendas previas para reducir el tamaño de partícula y proceder a su caracterización reológica.

10.2.9 Densidad aparente: se pesó una probeta de 50 mL. En una balanza semianalítica. y se registró su peso con P_1 , se adicionó el polvo correspondiente (principio activo, cema, o dextrosa) hasta la altura de 50 mL. y se registró el volumen exacto, se pesó la probeta con el polvo y el peso registrado fue P_2 se calculó la densidad aparente promedio de 3 determinaciones, con la siguiente fórmula.

$$D_a = m / v$$

Donde:

D_a = Densidad aparente

m = Peso de la muestra en gramos ($P_2 - P_1$)

v = Volumen ocupado por la muestra mL

10.3.0 Densidad compactada: Se pesó la probeta vacía P_1 , y se agregó el polvo correspondiente (principio activo, cema, o dextrosa.) cuidadosamente hasta 50 mL, se pesó de nuevo P_2 . Se tapó la probeta y dejó caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura 3cm. hasta que el volumen de la muestra se mantuvo constante: se calculó la densidad compactada promedio de tres determinaciones, con la siguiente fórmula:

$$D_c = m/v$$

D_c = Densidad compactada

m = Peso de la muestra en gramos ($P_2 - P_1$)

v = volumen ocupado por la muestra final (mL).

10.3.1 Ángulo de reposo. Se sostuvo en un soporte universal un embudo de acero inoxidable, a 5 cm. de la superficie, se tapó el orificio de salida, y se adicionó hasta rasar el embudo con polvo, se quitó la tapa de su orificio de salida para que fluyera libremente el polvo, y formara un montículo similar a un triángulo.

El ángulo de reposo se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\alpha = \tan^{-1}(\text{altura del triángulo} / \text{radio del triángulo})$$

α = Ángulo de reposo

h = Altura formada por el polvo en c.

r = Radio de la base por el polvo.

10.3.2 Velocidad de flujo. Se tomó el tiempo que tardó en caer el polvo en la determinación anterior. La determinación se realizó por triplicado y se calculó la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula.

$$V = m / t$$

Donde:

V = velocidad de flujo

m = Cantidad de muestra en gramos.

t = tiempo que tarda en fluir la muestra en segundos.

10.3.3 Humedad:

Se llevó a cabo de acuerdo al punto 10.2.6 Pág. 50.

10.3.4 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN SOLUCIÓN.

Para este análisis se pesó alrededor de 100mg. de sulfaquinoxalina, se le adicionó 2mL. de las soluciones siguientes.

- a) Hidrólisis ácida = HCl al 10%
- b) Hidrólisis básica = Hidróxido de sodio 10%
- c) Oxidación = Peróxido de hidrógeno 10%
- d) Reducción = HCl al 10% mas granalla de Zinc metálico

Las muestras se sometieron a un calentamiento a baño maría por 4 horas, al término de este tiempo se tomaron muestras de cada solución, analizándolas a través de cromatografía en capa fina bajo el sistema de elusión: agua: etanol: hidróxido de amonio. 3:0:5:0:5 v/v.

10.3.5 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO, EN ESTADO SÓLIDO.

Se colocaron en frascos transparentes, identificados adecuadamente con el nombre del producto, fecha de inicio y responsable del proyecto, aproximadamente 100mg. de muestra, y se sometieron a las siguientes condiciones por un lapso de 2 meses.

- Luz blanca
- Temperatura 60° C
- Humedad relativa 75-90%

Las muestras se analizaron por cromatografía en capa fina, después del periodo del tiempo establecido, disolviendo la muestra en hidróxido de sodio 0.1 M, y bajo el sistema de elusión: agua: etanol: hidróxido de amonio 3:0.5:0.5 v/v respectivamente.

TABLA No. 4. COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES. La selección de los excipientes para los granulado fue de acuerdo a su función en la formulación para el estudio de compatibilidades farmacéuticas con las mezclas propuestas: principio activo-diluyente y principio activo-diluyente-aglutinante, la proporción utilizada se presenta en la Tabla incluyendo el activo solo.

PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTE	USO	PROPORCIÓN
SULFAQUINOXALINA	Principio Activo	Principio activo	1
SULFAQUINOXALINA	Cema	P.A-Diluyente	1:2
SULFAQUINOXALINA	Dextrosa	P.A-Diluyente	1:2
SULFAQUINOXALINA	Purina	P.A-Diluyente	1:2
SULFAQUINOXALINA	Cema-P.V.P	P.A-Diluyente-aglutinante	1:1:2
SULFAQUINOXALINA	Cema-Carbopol	P.A-Diluyente-aglutinante	1:1:2
SULFAQUINOXALINA	Dextrosa-P.V.P	P.A-Diluyente-aglutinante	1:1:2
SULFAQUINOXALINA	Dextrosa-Carbopol	P.A-Diluyente-aglutinante	1:1:2
SULFAQUINOXALINA	Purina-P.V.P	P.A-Diluyente-aglutinante	1:1:2
SULFAQUINOXALINA	Purina-Carbopol	P.A-Diluyente-aglutinante	1:1:2

Tabla No. 4. compatibilidad del principio activo con excipientes

Condiciones a las que fueron sometidas las mezclas: principio activo solo, principio activo-diluyente y principio activo-diluyente-aglutinante, se describen a continuación.

10.3.6. Temperatura 60° C

En frascos viales transparentes se colocaron las muestras 100mg. de activo por 200mg. (1:2) de excipiente, diluyente-aglutinante, principio activo-diluyente y principio activo solo. Las muestras fueron colocadas en una estufa y sometidas a 60° C por un lapso de 2 meses, se tomaron muestras cada semana y se observaron por Cromatografía en capa fina, bajo el sistema de elusión, agua: etanol: hidróxido de amonio 3:05:05. v/v, respectivamente.

10.3.7. Humedad relativa 75-90%

Una cámara de humedad, fue acondicionada en un recipiente de plástico de 5 litros de capacidad, conteniendo una solución saturada de cloruro de sodio, dentro del recipiente sobre su base se colocaron los frascos viales transparentes con sus respectivas muestras en las siguientes combinaciones, principio activo diluyente-aglutinante, principio activo-diluyente y principio activo solo, en proporción 1:2 la cámara se selló herméticamente y se colocó en la estufa a 20°C. La humedad relativa se midió cada semana con un higrómetro por un lapso de 2 meses, y las muestras se analizaron por cromatografía en capa fina, bajo el sistema de elusión agua: etanol: hidróxido de amonio, 3:05: 0.5. v/v, respectivamente.

10.3.8. Luz blanca.

Para la determinación de luz blanca, se colocaron las muestras en frascos viales transparentes, en las combinaciones y proporción antes mencionadas las muestras fueron expuestas en la cámara de luz blanca por un lapso de 2 meses, se hicieron muestreos cada semana y se analizaron por cromatografía en capa fina, para determinar las posibles incompatibilidades, bajo el sistema de elusión: agua: etanol: hidróxido de amonio 3: 0.5: 0.5, v/v, respectivamente.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

10.3.9. FORMULACIÓN

Después de haber realizado el estudio de preformulación se procedió a la realización de las formulas tentativas, para cada granulado (Dextrosa, Purina, Cema), proponiendo el uso de tres diferentes concentraciones del agente aglutinante, P.V.P. y carbopol.

Excipiente / Formulación	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Principio Activo	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
P. V. P.	5%	7%	10%	5%	7%	10%			
Carbopol							5%	7%	10%
Tween 80	1%	1%	1%						
Dextrosa	93.8%	91.8%	88.8%						
Purina				94.8%	92.8%	89.8%			
Cema							94.8%	92.8%	89.8%

Tabla No. 5. Formulaciones propuestas para los granulados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.4.0. El procedimiento de fabricación de los granulados fue el siguiente:

1. Para la preparación del aglutinante, se dispersó el P.V.P. en una solución de etanol-agua (3:7), hasta lograr una dispersión homogénea, y para la preparación de aglutinante carbopol, éste se dispersó en agua.
2. Se mezcló el principio activo con los diluyentes cema, purina y dextrosa según el caso, por 5 minutos.
3. Se llevo acabó la humectación de polvos hasta lograr una masa húmeda.
4. Para granular la mezcla que contenía dextrosa se pasó a través de la malla número 10. mientras que las mezclas que contenían purina y cema se pasaron a través de la malla número 6.
5. Los granulados fueron secados a 40° C durante 3 horas, para los fabricados con Carbopol y 1.5 horas para los fabricados con P.V.P.
6. Posteriormente al secado de los granulados que contenían dextrosa se pasaron por malla número 15, mientras que los granulados secos que contenían purina, y cema se pasaron por malla número 6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.4.1. PRUEBAS DE CONTROL A LAS FORMULACIONES PROPUESTAS.

Los parámetros de control para la formulación de los granulados que permitieron evaluar cada uno de estos fueron los siguientes:

10.4.2. Evaluación reológica:

- Distribución de tamaño de partícula.
- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- Angulo de reposo.
- Velocidad de flujo.
- Humedad.
- Uniformidad de color.
- Contenido de finos.
- Friabilidad.
- Dispersabilidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La metodología para los cuatro últimos parámetros reológicos se describirá a continuación, el resto de los parámetros se llevaron a cabo como se describe en las páginas 34, 35 y 36.

10.4.3. Uniformidad de color. Se verificó visualmente que todos y cada uno de los granulados a diferentes concentraciones, presentara un color uniforme para cada caso.

10.4.4. Contenido de finos. Para determinar la cantidad de finos de los granulados, se consideró la malla 120, y el cálculo se realizó por diferencia de peso con las mallas 40, 60, 80, 100, respectivamente.

10.4.5. Friabilidad. Se pesó 10 gr. de granulado de cada lote la muestra se colocó individualmente en el friabilizador a 25 r.p.m. por 4 minutos.

10.4.6. Dispersabilidad en agua. Se pesó 1 gr. de cada granulado, cada uno de estos fue adicionado en un vaso de precipitado de 250 mL. al cual se le agregó 100 mL. de agua a 40° C a cada muestra se agito por un lapso de 10 minutos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11.0. Método analítico

Un método analítico espectrofotométrico ultravioleta fue implementado para llevar a cabo el control de calidad de los granulados formulados. Una vez implementado el método se realizaron la linealidad del sistema y el método, precisión de sistema y método especificidad, y estabilidad de la muestra analítica.

11.1 Metodo general.

A 3g de granulado base dextrosa adicionar 5mL, de solución NaOH 0.1M, y 20mL. de NaOH 0.1M, para el granulado base cema, se mezclan manualmente por 10 minutos con agitador de vidrio, centrifugar la mezcla obtenida por 5 minutos a 3000 r.p.m. y separar el sobrante, tomar de este 1mL. colocarlo en un matraz volumétrico de 100 mL, y llevar a aforó con solución NaOH 0.1M, leer la solución a 252 nm. usando como blanco de ajuste con solución NaOH 0.1M

Los siguientes parámetros analíticos fueron estimados tanto para el granulado de sulfaquinoxalina, base cema como para el granulado base dextrosa.

11.1.1 Linealidad del sistema.

Se determinó construyendo una curva de calibración (concentración contra absorbancia).

A partir de una misma solución patrón haciendo el análisis por duplicado, y siguiendo la metodología analítica antes mencionada.

El intervalo entre las concentraciones analizadas fue de 60, 80, 100, 110 y 120 % de activo, equivalentes a 3.6, 4.8, 6.0, 6.6 y 7.2 mg/mL. de sulfaquinoxalina respectivamente

$$\begin{aligned} \text{Criterio } \% \text{ C.V.} &\leq 1.5 \\ r^2 &\geq 0.98 \end{aligned}$$

11.1.2 Precisión del sistema.

Se realizó la precisión del sistema a partir del análisis por sextuplicado una misma solución estándar de sulfaquinoxalina. correspondiente a la concentración del 100% establecida en la linealidad del sistema bajo las mismas condiciones de análisis.

11.1.3 Linealidad del método.

Se determinó la linealidad del método analizando cinco niveles de concentración diferentes de la sustancia de interés (60%, 80%, 100%, 110%, 120%), obtenidas de manera independiente y realizándose el análisis por triplicado simultáneamente, concomitantemente un estándar correspondiente al nivel del 100% del principio activo, seguido de las mismas condiciones de análisis.

Criterio:

Cantidad adicionada contra cantidad recuperada.

$$m \approx 1$$

$$b \approx 0$$

$$r^2 \geq 0.98$$

Promedio de recobro: 97-105%, C.V. \leq 3%

11.1.4 Precisión (reproducibilidad)

La determinación se realizó por sextuplicado, obtenidas de manera independiente la muestra problema correspondiente al 100% de la concentración, analizadas por un solo analista, y una determinación de un estándar correspondiente al 100% del principio activo siguiendo el mismo método antes mencionado, fue llevado a cabo simultáneamente.

Criterio:

C.V. \leq 3%

11.1.5 Especificidad.

Se realizó la especificidad del método analítico, al obtener y comparar los espectrogramas de muestra placebo, placebo adicionado más principio activo y granulado más principio activo. Según fue el caso para granulados de sulfaquinoxalina base cema o base dextrosa.

Criterio: Confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés, sin que exista interferencia en la longitud de onda de cuantificación con otras sustancias presentes.

11.1.6 Estabilidad de la muestra analítica.

La determinación del principio activo en la solución lista para su determinación espectrofotométrica se llevó a cabo a temperatura ambiente, a 24 horas y 48 horas posteriores al procesamiento de las muestras, todas ellas protegidas de la luz y resguardadas en refrigeración a 4°C.

Criterio:

Las muestras son estables si la comparación entre los grupos condicion/tiempo, no presentan diferencia significativa

11.1.7 Ciclaje.

Para la determinación de la estabilidad física de la formulación final de los granulados, éstos fueron sometidos a un ciclaje térmico durante un periodo de 20 días, por ciclos de 48 por 48 horas, en condiciones de temperatura ambiente, 20°, 40° 50° y 60°C para los lotes como alimento, y para el granulado soluble las temperaturas fueron, temperatura ambiente 20 y 40°C respectivamente.

El material de empaque usado en este estudio fueron bolsas de plasti-aluminio, las cuales fueron selladas térmicamente con la muestra correspondiente de cada granulado.

RESULTADOS

Tabla No. 6. En la siguiente tabla de forma resumida, se muestran los resultados del análisis de la sulfaquinoxalina de acuerdo con la monografía de BRITISH PHARMACOPEIA VETERINARIA 2000.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA" TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA LABORATORIO DE CONTROL Y CALIDAD REPORTE DE ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA				
PRODUCTO: <u>SULFAQUINOXALINA</u> PARA USO: <u>TESIS</u>		MÉTODO: <u>BRITISH PHARMACOPEIA VETERINARIA</u> ÁREA: <u>FARMACÉUTICA</u>		
ANÁLISIS	LIMITES		RESULTADOS	
DESCRIPCIÓN	POLVO AMARILLO CRISTALINO		POLVO AMARILLO CRISTALINO INODORO	
PUNTO DE FUSIÓN	245° C		247 - 250° C	
SOLUBILIDAD:				
AGUA	INSOLUBLE		INSOLUBLE	
ETANOL	INSOLUBLE		INSOLUBLE	
ACETONA	INSOLUBLE		INSOLUBLE	
CARBONATO DE SODIO	INSOLUBLE		INSOLUBLE	
HIDRÓXIDO DE SODIO	SOLUBLE		SOLUBLE	
AMINAS AROMÁTICAS PRIMARIAS	COLOR ROJO, NARANJA		COLOR ROJO, NARANJA	
ACIDEZ	pH = 7		7	
PERDIDA POR SECADO	No mas de 2%		0.8 - 1%	
ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRA ROJA	252 NM.		252 NM	
CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	La mancha obtenida con la solución de la muestra correspondiente con la obtenida con la solución de referencia R.F 0.83		Cumple (R.F. 0.81)	
VALORACIÓN	CONTIENE NO MENOS DEL 98% NO MAS DEL 101%		99.21%	
OBSERVACIONES:		ANALIZO: DE LOS SANTOS L. A. FECHA: 4-FEB-01 RESULTADO: APROBADO		
ELABORADO POR: A. DE LOS SANTOS LÓPEZ	APROBADO POR: Q.F.B LOURDES CERVANTES, M. EN F. LETICIA CRUZ	VIGENCIA: 31-NOV-01	Vo. Bo: LOURDES CERVANTES LETICIA CRUZ	HOJA: 1

ANÁLISIS DE CONTROL DE CALIDAD PARA LA SULFAQUINOXALINA.

TABLA NO. 7. PRUEBAS REALIZADAS A LOS DILUYENTES CEMA, PURINA, Y DEXTROSA, PARA SU CARACTERIZACIÓN FÍSICA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA" TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA LABORATORIO DE CONTROL Y CALIDAD REPORTE DE ANÁLISIS DE CEMA, PURINA Y DEXTROSA				
PRODUCTO: <u>DILUYENTES</u> PARA USO: <u>TESIS</u>		MÉTODO: <u>R. VILLA FUERTE</u> ÁREA: <u>FARMACÉUTICA</u>		
ANÁLISIS	CEMA -	PURINA	DEXTROSA	
COLOR	CAFÉ CLARO	AMARILLO MOSTAZA	COLOR CREMA	
OLOR	OLOR A HARINA	OLOR A CEREALES	OLOR A DULCE	
SABOR	SABOR A HARINA DE TRIGO	SABOR A MAÍZ	SABOR DULCE	
CONSISTENCIA	ÁSPERA	ÁSPERA	ÁSPERA	
FORMA	HOJUELAS IRREGULARES	GRÁNULOS IRREGULARES	GRANULOS ESFERICOS PEQUÑOS	
DISPERSABILIDAD EN AGUA	INSOLUBLE	INSOLUBLE	SOLUBLE	
HUMEDAD	1.22	1 - 1.2 %	1 - 1.63 %	
OBSERVACIONES:		ANALIZO: DE LOS SANTOS L. A. FECHA: 4-FEB-01 RESULTADO: APROBADO		
ELABORADO POR: A. DE LOS SANTOS LÓPEZ	APROBADO POR Q.F.B LOURDES CERVANTES, M EN F. LETICIA CRUZ	VIGENCIA 31-N0V-01	Vo. Bo. LOURDES CERVANTES LETICIA CRUZ	HOJA 2

Caracterización de los diluyentes

TABLA NO. 8. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA		
MALLA	MICRAS	% RETENIDO (GRAMOS)
40	420	1.5
60	240	30.0
80	177	7.2
100	149	3.2
120	125	2.3
Base	Base	1.3

GRAFICO #1, DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE LA SULFAQUINOXALINA EN POLVO.

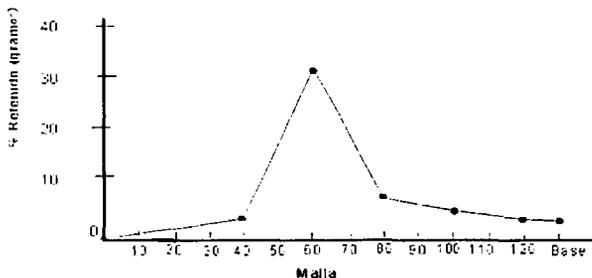


TABLA No. 9 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

PRUEBA	RESULTADO
Tamaño de partícula	Grafico 1
Densidad aparente	No se cálculo
Densidad compactada	No se cálculo
Ángulo de reposo	No se cálculo
Velocidad de flujo	No influye
Humedad	0.67%

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

No se realizaron los cálculos debido a la untuosidad del activo en el material

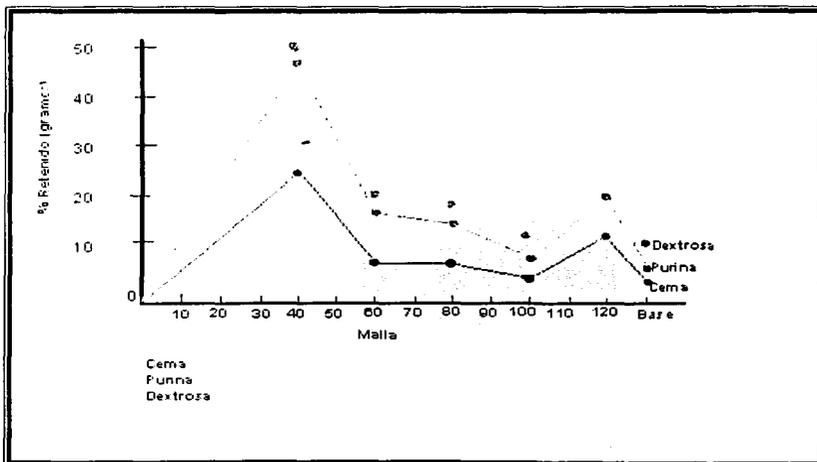
TABLA NO. 10 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA DE LOS DILUYENTES CEMA-PURINA-DEXTROSA.

CARACTERIZACIÓN	CEMA	PURINA	DEXTROSA
Tamaño de partícula	Grafico 2	Grafico 2	Grafico 2
Densidad aparente	38 ^g /mL	30 ^g /mL	21 ^g /mL
Densidad compactada	22 ^g /mL	22 ^g /mL	17 ^g /mL
Ángulo de reposo	28.0°	20.6°	20.8°
Velocidad de flujo	7.4 ^g /s	3.23 ^g /s	3.33 ^g /s
Humedad	0.85%	1.8%	1.2%

TABLA NO. 11: DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS DILUYENTES (CEMA, PURINA Y DEXTROSA).

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA				
MALLA	MICRAS	% RETENIDO (GRAMOS)		
		CEMA	PURINA	DEXTROSA
40	420	24.0	48.1	49.3
60	240	5.8	15.4	20.8
80	177	5.8	14.6	18.2
100	149	3.6	7.3	12.6
120	125	10.9	20.8	22.2
BASE	BASE	3.0	5.5	10.4

GRAFICO #2. DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA DE LOS DILUYENTES (CEMA, PURINA Y DEXTROSA).



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TABLA NO. 12. ESTABILIDAD QUÍMICA DE PRINCIPIO ACTIVO EN SOLUCIÓN

Estabilidad de la sulfaquinoxalina, en solución.

CONDICIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	RESULTADO	R.f.
a) Hidróxido de Sodio al 10%	Sulfaquinoxalina	E	0.82
b) Ácido Clorhídrico al 10%		E	0.83
c) Peroxido de Hidrógeno al 10%		E	0.81
d) HCl. Al 10% mas granalla de zinc metálico		E	0.82

Estándar R.f = 0.81.

E = Estable

I = Inestable

REACCIONES EFECTUADAS

- a) Hidrólisis Básica.
- b) Hidrólisis Ácida.
- c) Oxidación.
- d) Reducción.

TABLA NO. 13. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ESTADO SÓLIDO

Estabilidad del principio activo, en estado sólido en 3 diferentes condiciones: temperatura 60°C, luz blanca y humedad relativa 75-90% por un lapso de 2 meses

CONDICIÓN	MUESTREO-SEMANAS			
	2	4	6	8
Condiciones	2	4	6	8
Temperatura 60° C	E	E	E	E
Luz blanca	E	E	E	E
Humedad relativa 75-90 %	E	E	E	E

Estabilidad a tres diferentes condiciones.

E = Estable

I = Inestable

TABLA NO. 14. COMPATIBILIDAD DE LA SULFAQUINOXALINA-EXCIPIENTES.

En la tabla No. 14. se presentan los resultados de la prueba de compatibilidad del principio activo con los excipientes seleccionados para la forma farmacéutica del granulado, el cual fue evaluado por su aspecto físico de las muestras y por cromatografía en capa fina.

En estas pruebas se pudo observar, el cambio físico-químico de la cema y purina a la 4ª semana de haber sometido a humedad relativa 75-90 %

CONDICIONES	TEMPERATURA 60° C				LUZ BLANCA				H.R 75-90 % Temperatura 20°C				R.f.	
	SEMANAS				SEMANAS				SEMANAS					
	2	4	6	8	2	4	6	8	2	4	6	8		
P. ACT. + P.V.P	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	R.f. 0.81
P. ACT. + CARBOPOL	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	R.f. 0.82
P. ACT. + DEXTROSA	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	R.f. 0.83
P. ACT. + TWEEN 80	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	R.f. 0.84
P. ACT. + CEMA	E	E	E	E	E	E	E	E	E	I	I	I	I	R.f. 0.82
P. ACT. + PURINA	E	E	E	E	E	E	E	E	E	I	I	I	I	R.f. 0.82

Estándar R.f. = 0.81

E = Estable

I = Inestable

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA NO. 15. Resultado de las pruebas reologicas efectuadas al granulado base cema probando tres concentraciones de aglutinante (carbopol).

ANÁLISIS	RESULTADO			LIMITE
	5%	7%	10%	
Distribución de tamaño de partícula	Graficó 3	Graficó 3	Graficó 3	S/E
Humedad	0.58 %	0.60 %	0.61%	1-5 %
Densidad aparente	28 ^g /mL	28 ^g /mL	29 ^g /mL	S/E
Densidad compactada	20 ^g /mL	21 ^g /mL	21 ^g /mL	S/E
Ángulo de reposo	27°	27°	28°	Bueno
velocidad de flujo	7.6 ^g /s	7.8 ^g /s	20 ^g /s	S/E

S/E. Sin especificación teórica.

TABLA NO. 16. Resultado de las pruebas de control al granulado base cema con tres concentraciones diferentes de aglutinante (carbopol)

ANÁLISIS	RESULTADO			LIMITE
	5%	7%	10%	
Uniformidad de color	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Contenido de finos	0.61%	1.31%	1.09%	Menor al 10%
Friabilidad	0.65%	0.50%	0.45%	No mas del 10 %

TABLA NO. 17. Resultado de las pruebas reológicas efectuadas al granulado base purina probando tres concentraciones de aglutinante (carbopol).

ANÁLISIS	RESULTADO			LIMITE
	5%	7%	10%	
Distribución de tamaño de partícula	Graficó 3	Graficó 3	Graficó 3	S/E
Humedad	1.6 %	1.3 %	2.1 %	1-5 %
Densidad aparente	20 ^g /mL	22 ^g /mL	20 ^g /mL	S/E
Densidad compactada	16 ^g /mL	17 ^g /mL	19 ^g /mL	S/E
Angulo de reposo	26°	26°	27°	Bueno
Velocidad de flujo.	4.8 ^g /s	5.1 ^g /s	4.9 ^g /s	S/E

S/E. Sin especificación teórica.

TABLA NO. 18. Resultado de las pruebas de control al granulado base cema con tres concentraciones diferentes de aglutinante (carbopol)

ANÁLISIS	RESULTADO			LIMITE
	5%	7%	10%	
Uniformidad de color	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Contenido de finos	3.6 %	4.2 %	6.3 %	Menor al 10%
Friabilidad	2.6 %	3.8 %	5.1 %	No más del 10 %

TABLA NO. 19. Resultado de las pruebas reológicas efectuadas al granulado base dextrosa probando tres concentraciones de aglutinante (P.V.P.).

CONTROLES REOLÓGICOS

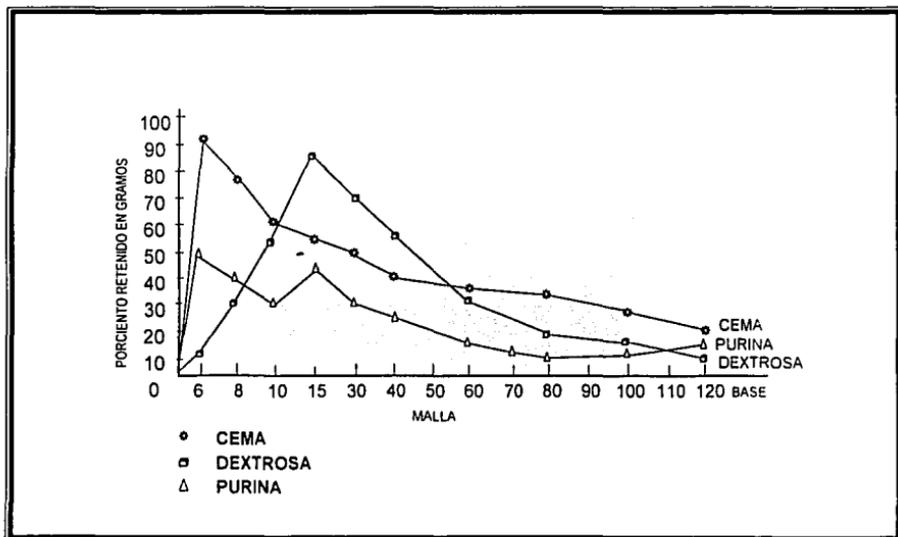
ANÁLISIS	RESULTADO			LIMITE
	5%	7%	10%	
Distribución de tamaño de partícula	Graficó 3	Graficó 3	Graficó 3	S/E
Humedad	1.2 %	1.4 %	1.6 %	1.5 %
Densidad aparente	22 ^g /mL	26 ^g /mL	21 ^g /mL	S/E
Densidad compactada	18 ^g /mL	19 ^g /mL	15 ^g /mL	S/E
Ángulo de reposo	29 °	26 °	22 °	Excelente
Velocidad de flujo.	4.2 ^g /s	3.9 ^g /s	3.2 ^g /s	S/E

S/E. Sin especificación teórica.

TABLA NO. 20. Resultado de las pruebas de control al granulado base cema con tres concentraciones diferentes de aglutinante (P.V.P.)

ANÁLISIS	RESULTADO			LIMITE
	5%	7%	10%	
Uniformidad de color	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo	Homogéneo
Contenido de finos	1.60 %	1.52 %	1.20 %	Menor al 10%
Friabilidad	0.60 %	0.42 %	0.30 %	No más del 10 %
Solubilidad	Soluble en agua	Soluble en agua	Soluble en agua	Soluble en agua

Resultados iniciales del tamaño de partícula de los granulados base cema, base purina, y base dextrosa



GRAFICÓ No. 3. distribución de tamaño de partícula base cema, purina, dextrosa

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA NO. 21 Y 22 De acuerdo con los resultados de las pruebas reológicas y controles finales, efectuados a cada uno de los granulados; se descarto la formulación del granulado en alimento base purina, debido a que presento mayor contaminación microbiana frente a la humedad, otro factor fue que los gránulos obtenidos fueron demasiado duros y final mente el alimento por si tiene ya una cierta cantidad de sulfaquinoxalina.

TABLA NO. 21

DEXTROSA	
COMPONENTE	FORMULA C al 10%
SULFAQUINOXALINA	0.2 mg
P.V.P	10 g
TWEEN 80	1 g
DEXTROSA	88.8 g

TABLA NO. 22

CEMA	
COMPONENTE	FORMULA C al 10%
SULFAQUINOXALINA	0.2 mg
CARBOPOL	10 g
CEMA	89.8 g

TABLA NO. 23 Y 24. Los siguientes controles fueron realizados al granulado base cema, como producto final.

TABLA NO. 23. CONTROLES REOLÓGICOS.

ANÁLISIS	RESULTADO	LIMITE
Distribución de tamaño de partícula	Graficó 4	S/E
Humedad	0.52%	1-5 %
Densidad aparente	26 ^g /mL	S/E
Densidad compactada	18 ^g /mL	S/E
Ángulo de reposo	25 °	Bueno
Velocidad de flujo	7.2 ^g /s	S/E

S/E. Sin especificación teórica.

TABLA NO. 24. CONTROLES COMO PRODUCTO FINAL.

ANÁLISIS	RESULTADO	LIMITE
Uniformidad de color	- Homogéneo	Homogéneo
Contenido de finos	1.30 %	Menor al 10%
Friabilidad	0.50%	No más del 10 %

TABLA NO. 25 Y 26. Los siguientes controles fueron realizados al granulado base dextrosa, como producto final.

TABLA NO. 25. CONTROLES REOLÓGICOS.

ANÁLISIS	RESULTADO	LIMITE
Distribución de tamaño de partícula	Graficó 5	S/E
Humedad	1.2 %	1-5 %
Densidad aparente	20 ^g /mL	S/E
Densidad compactada	14 ^g /mL	S/E
Ángulo de reposo	21.2 °	EXCELENTE
Velocidad de flujo	3.4 ^g /s	S/E

TABLA NO. 26. CONTROLES COMO PRODUCTO FINAL.

ANÁLISIS	RESULTADO	LIMITE
Uniformidad de color	Homogéneo	Homogéneo
Contenido de finos	1.50 %	Menor al 10%
Friabilidad	0.30%	No más del 10 %
Solubilidad	Soluble en agua	Soluble en agua

Gráfico: 4. Distribución de tamaño de partícula del granulado base Cema, después del estudio de CICLAJE.

MALLA	Temp. amb	20° C	40° C	50° C	60° C
	Gramos	Gramos	Gramos	Gramos	Gramos
4	32.0	33.0	32.6	32.8	32.4
6	85	86.5	85.8	85.6	85.4
8	29.00	30.2	29.8	30.40	29.60
10	16.63	17.85	16.80	17.60	16.32
15	12.20	11.35	11.82	12.14	12.00
30	3.9	4.2	3.6	3.86	4.22
40	0.80	0.69	0.80	0.85	0.84
60	0.90	1.2	1.00	0.98	0.96
80	0.75	0.80	0.90	0.82	0.86
100	0.50	0.68	0.70	0.72	0.69
120	0.30	0.34	0.29	0.31	0.33
Base	0.20	0.22	0.21	0.24	0.23

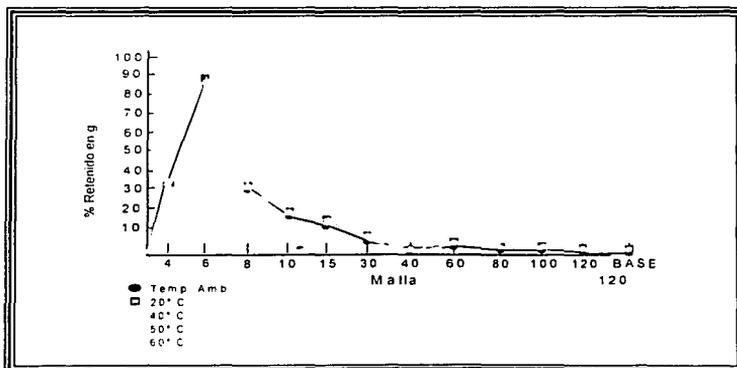


Gráfico No. 4. Distribución de tamaño de partícula base cema

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Gráfico 5. Distribución de tamaño de partícula del granulado base dextrosa, después del estudio de ciclaje

Malla	Temp. Amb	20° C	40° C
	Gramos	Gramos	Gramos
6	29.6	28.9	29.2
8	15.8	15.4	15.7
10	18.6	18.1	18.1
15	75.2	75.2	7.3
30	13.0	13.2	13.3
40	11.8	11.3	11.3
50	6.1	6.9	6.1
60	4.2	4.1	4.6
80	3.8	3.9	3.5
100	2.5	2.8	2.6
120	0.65	0.72	0.50
Base	0.29	0.30	0.32

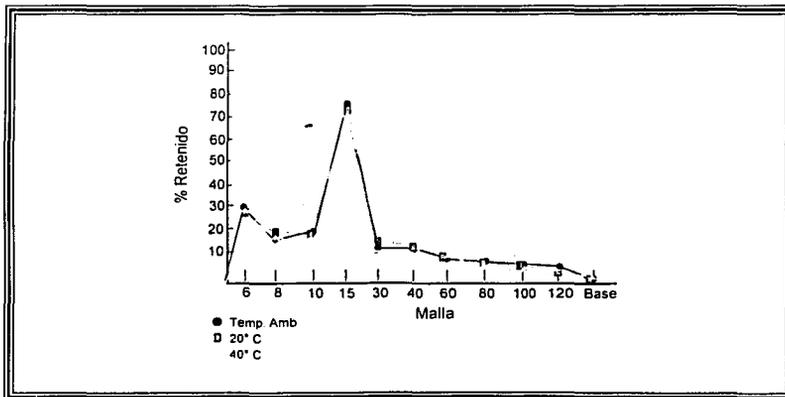


Gráfico No. 5. distribución de tamaño de partícula base dextrosa

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**RESULTADO DE LOS PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN
EFECTUADA AL MÉTODO ANALÍTICO.**

Tabla No. 27. Linealidad del Sistema

CEMA			DEXTrosa		
Nivel %	Absorción $\lambda = 252 \text{ nm}$	Concentración ^m /mL	Nivel %	Absorción $\lambda = 252 \text{ nm}$	Concentración ^m /mL
60	0.380	3.6	60	0.348	3.6
80	0.481	4.8	80	0.435	4.8
100	0.630	6.0	100	0.478	6.0
110	0.701	6.6	110	0.523	6.6
120	0.750	7.2	120	0.569	7.2

Promedio de tres determinaciones

RESULTADO

$r = 0.9971$
 $r^2 = 0.9943$
 C.V. = 0.2625

RESULTADO

$r = 0.9922$
 $r^2 = 0.9943$
 C.V. = 0.1802

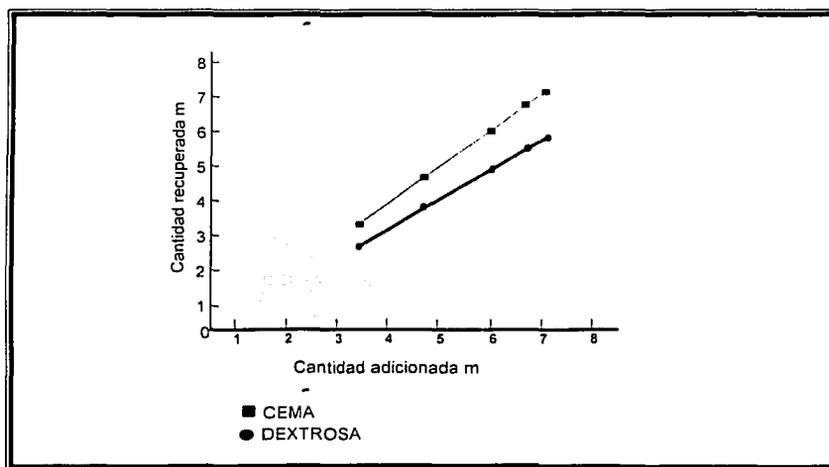


grafico No. 6. Representación grafica de la linealidad del sistema.

Tabla No. 28. Precisión del sistema.

CEMA			DEXTROSA		
Absorbancia $\lambda = 252 \text{ nm}$	%Recuperado m/mL	%Adicionado m/mL	Absorbancia $\lambda = 252 \text{ nm}$	%Adicionado m/mL	%Recuperado m/mL
0.381	59.74	60	0.340	60	59.58
0.481	77.95	80	0.436	80	78.34
0.631	99.91	100	0.477	100	99.47
0.701	108.68	110	0.522	110	108.33
0.751	117.54	120	0.563	120	118.32

Promedio de seis determinaciones

RESULTADO
C.V = 0.2623

RESULTADO
C.V= 0.2224

Tabla No. 29. Linealidad del Método.

CEMA		RESULTADO
Nivel %	% Recuperado	CUMPLE
60	58.66	A = 0.06637
80	78.83	B = 0.05998
100	99.66	r = 0.99981
110	108.66	r ² = 0.99962
120	119.50	C.V. = 0.25620

Promedio de tres determinaciones

Tabla No. 30. Linealidad del Método.

DEXTROSA		RESULTADO
Nivel %	% Recuperado	CUMPLE
60	59.67	A = 0.01655
80	79.16	B = 0.05979
100	99.83	r = 0.99980
110	108.65	r ² = 0.99961
120	119.66	C.V. = 0.25621

Promedio de tres determinaciones.

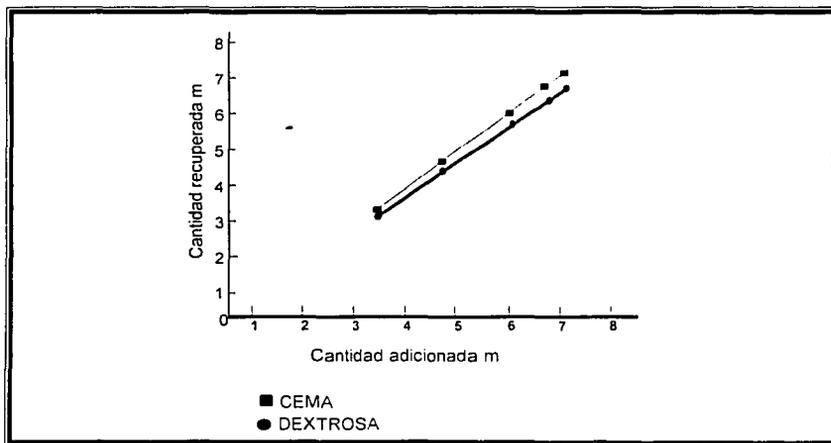


Gráfico No. 7. Variación gráfica de la linealidad del método

Tabla No. 31. Precisión (Reproducibilidad) del método.

DEXTROSA	
	% Recuperado
Analista	99.82
	99.64
	99.82
	99.82
	99.64
	99.82
C.V.	000.09317
C.V. ≤ 3%	Cumple

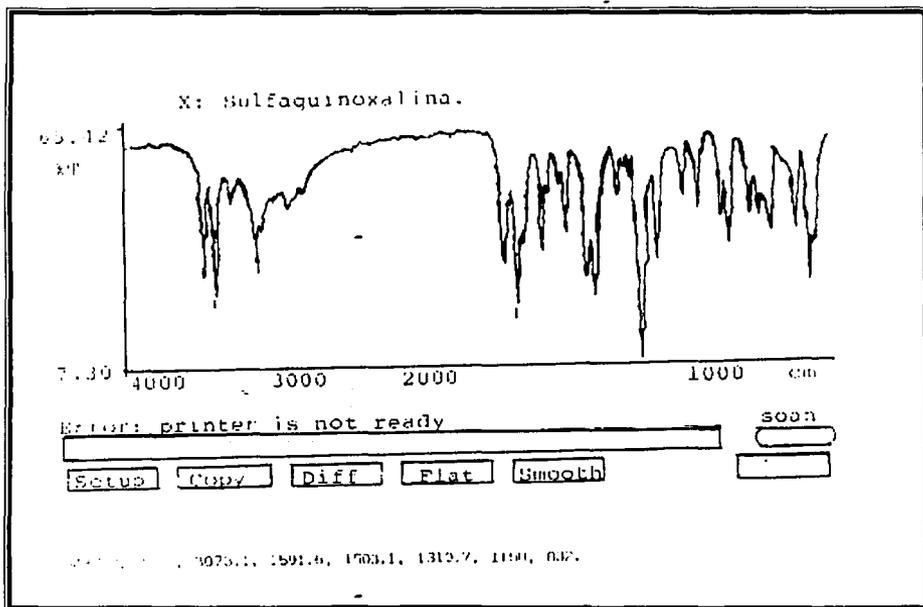
C.V. Coeficiente de Variación
Variable de respuesta: % recuperado.

Tabla No. 32. Precisión (Reproducibilidad) del método.

CEMA	
	% Recuperado
Analista	99.32
	99.29
	99.30
	99.32
	99.32
	99.31
C.V.	000.06876
C.V. ≤ 3%	Cumple

C.V. Coeficiente de Variación
Variable de respuesta: % recuperado

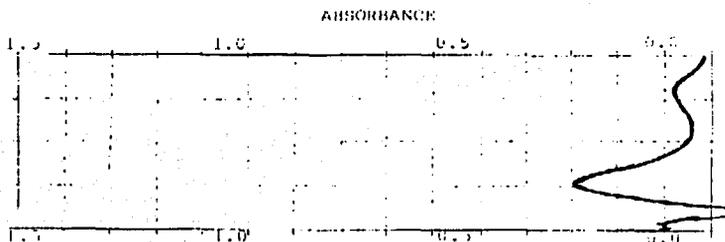
ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRA ROJO (IR) DE UNA MUESTRA DE SULFAQUINOXALINA.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECIFICIDAD BASE CEMA.

Espectros obtenidos en la evaluación de especificidad en el panel (A) se presenta el espectro del principio activo solo, en el panel (B) el placebo, el panel (C) el placebo mas principio activo y en el panel (D) el granulado más principio activo.

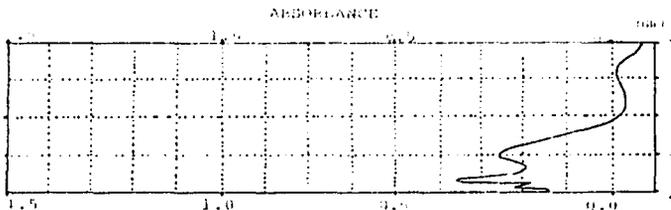


Principio activo (A).

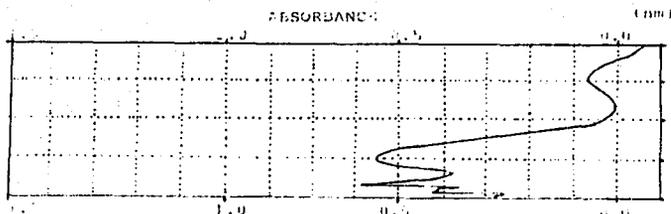


Placebo (B).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Placebo más principio activo (C).

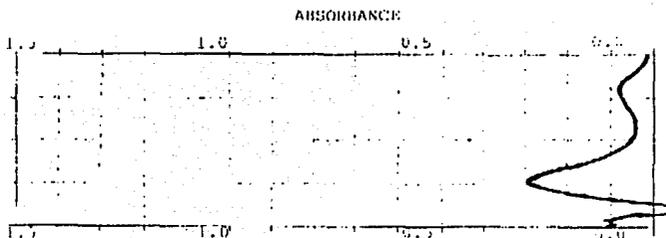


Granulado más principio activo (D).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESPECIFICIDAD BASE DEXTROSA.

Espectros obtenidos en la evaluación de especificidad en el panel (A) se presenta el espectro del principio activo solo, en el panel (B) el placebo, el panel (C) el placebo mas principio activo y en el panel (D) el granulado más principio activo.

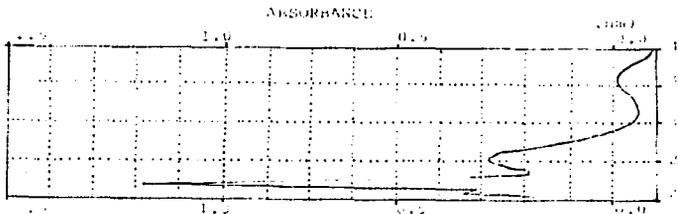


Placebo (A).



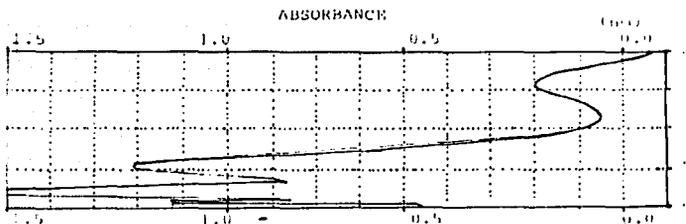
Placebo (B).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Placebo más principio activo (C).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Granulado más principio activo (D).

ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA.

La estabilidad de las muestras al realizar la comparación entre el análisis inicial correspondiente contra las muestras de 24 y 48 horas, por la prueba de t de Dunnett, después de un análisis de variación fueron estables, una p igual o menor a 0.05 se consideró significativo

CEMA		
% Recuperado Condición inicial	% Recuperado 24 hrs. 4° C	% Recuperado 48 hrs. 4° C
98.20	98.17	99.12
98.32	99.31	98.32
98.61	98.42	98.28
98.18	98.32	99.30
98.32	99.13	99.33
98.33	98.14	98.44
$\bar{x} = 98.32 \%$	$\bar{x} = 98.58 \%$	$\bar{x} = 98.74 \%$
c.v = 000.1569	c.v = 000.5153	c.v = 000.5201

Tabla No. 33. Promedio de seis determinaciones.
Criterio: 97 – 103 %

DEXTROSA		
% Recuperado Condición inicial	% Recuperado 24 hrs. 4° C	% Recuperado 48 hrs. 4° C
99.10	99.03	99.20
99.08	99.06	99.16
99.12	99.10	99.12
99.14	99.00	99.14
99.02	99.00	99.15
99.50	99.02	99.13
$\bar{x} = 99.12 \%$	$\bar{x} = 99.035 \%$	$\bar{x} = 99.15 \%$
c.v = 000.0952	c.v = 000.0392	c.v = 000.0285

Tabla No. 34. Promedio de seis determinaciones.
Criterio: 97 – 103 %

tabla No. 35. Se presentan los resultados obtenidos en el estudio del ciclaje para el granulado base cema.

CICLAJE		RESULTADOS								
Tiempo de análisis	Condiciones de temperatura	Uniformidad de color	Contenido de finos	Distribución de tamaño de partícula	Friabilidad	Humedad	Dispersabilidad	Cromatografía en capa fina	Valoración	
RESULTADOS INICIALES		Temperatura Ambiente	Homogeneo	1.82%	Ver grafica No. 3	0.65%	0.83%	Disperso	R.f. 0.86.	99.27%
C E M A 10%	20 días	Temp. Amb	Homogéneo	1.05 %	Ver grafica 4	0.48 %	0.66 %	Disperso	R.f. 0.82.	99.32 %
	20 días	20° c	Homogéneo	0.98 %	4	0.48 %	0.60 %	Disperso	R.f. 0.83.	99.40 %
	20 días	40° c	Homogéneo	0.94 %	4	0.49 %	0.52 %	Disperso	R.f. 0.81.	99.36 %
	20 días	50° c	Homogéneo	0.96 %	4	0.48 %	0.50 %	Disperso	R.f. 0.82.	99.29 %
	20 días	60° c	Homogéneo	0.96 %	4	0.47 %	0.50 %	Disperso	R.f. 0.84.	99.30 %

Tabla No. 35.

En la tabla No. 36. Se presentan los resultados obtenidos en el estudio de el ciclaje para el granulado base dextrosa.

CICLAJE		RESULTADOS								
Tiempo de análisis	Condiciones de temperatura	Uniformidad de color	Contenido de finos	Distribución de tamaño de partícula	Friabilidad	Humedad	Dispersabilidad	Cromatografía en capa fina	Valoración	
RESULTADOS INICIALES		Temperatura Ambiente	Homogéneo	2.4 %	Ver grafica No. 3	0.39 %	1.93%	soluble	R.f. 0.81.	99.16 %
D E X T R O S A 10%	20 días	Tem. Amb.	Homogéneo	1.80 %	Ver grafica5	0.23 %	1.82 %	Soluble	R.f. 0.83	99.28 %
	20 días	20° c	Homogéneo	1.92 %	5	0.20 %	1.82 %	Soluble	R.f. 0.83	99.23 %
	20 días	40° c	Homogéneo	1.94 %	5	0.21 %	1.80 %	Soluble	R.f. 0.85	99.24 %

Tabla No. 36.

En la siguiente tabla se presenta la uniformidad de contenido para ambos granulados, tanto para base cema, como para base dextrosa. Tabla No. 37.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO GRANULADO-CEMA		UNIFORMIDAD DE CONTENIDO GRANULADO-DEXTROSA	
1	98.3893	1	99.3112
2	98.3362	2	99.4208
3	98.5432	3	98.9202
4	98.6423	4	99.8112
5	98.4682	5	99.6114
6	99.6248	6	98.2713
7	96.3362	7	99.3282
8	98.0893	8	99.8114
9	99.9609	9	99.6267
10	98.0895	10	99.6724
MEDIA	98.5457	MEDIA	99.3315
D. ESTÁNDAR	0.008364	D. ESTÁNDAR	0.008583

TABLA. 37 . UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LOS GRANULADOS AL 10%

13.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS

El desarrollo del granulado para uso veterinario, comprendió varias etapas, asegurando de esta manera la identidad del principio activo a través de su análisis por espectroscopia ultra violeta, infrarroja y punto de fusión, el análisis fue realizado conforme la monografía (tabla No. 5 y No. 6) así mismo, se determinó la pureza de la sustancia activa encontrando el resultado dentro del intervalo establecido, conjuntamente con las demás pruebas realizadas, de esta manera, se aprobó la sulfaquinoxalina, primeramente se determinó que el principio activo cubriera todas las aspectos de calidad necesarios para ser utilizados en el proyecto a través del análisis farmacéutico contemplado por la BRITISH PHAMACOPOEIA VETERINARY 2000 (tabla No. 5) aportándose su uso para el empleo en el estudio de preformulación y formulación de la forma farmacéutica.

Preformulación

Se caracterizó el principio activo, evaluando la solubilidad en diferentes disolventes, obteniendo que la sulfaquinoxalina, de acuerdo a su carácter básico es sōluble en hidróxido de sodio 0.1M, por lo que es capaz de formar parte de una solución homogénea, en contraste a lo ocurrido con el agua, siendo esta mezcla totalmente insoluble.

Así también se determinó el tamaño de partícula para la sulfaquinoxalina y diluyentes, tabla No. 7, gráfico No. 1 y tabla No. 10, gráfico No. 2.

La posible degradación de la sulfaquinoxalina bajo condiciones drásticas de acidez, alcalinidad, oxidación con peróxido de hidrógeno, reducción con granalla de zinc metálico, fue identificado por cromatografía en capa fina comparado frente a un estándar del principio activo obteniéndose que en ningún caso presentó cambio físico, químico, de acuerdo a lo reportado en la tabla No. 11.

Así mismo la estabilidad del principio activo en estado sólido, se comprobó en las condiciones de luz blanca, temperatura 60°C. Para el granulado dextrosa se tuvo que disminuir, la temperatura de 60°C ya que a las temperaturas mayores de 40°C, carameliza el diluyente, con excepción de la estabilidad de humedad relativa 75-90% en la cuarta semana de almacenamiento para las mezclas activo-excipientes, cema-purina, presentó inestabilidad la cual se confirmó químicamente, a través de cromatografía en capa fina y físicamente por los cambios de color y crecimiento de hongos debido a la presencia de humedad en las mezclas, excepto para el diluyente dextrosa. ver tabla No. 12 y No. 13.

Los excipientes a emplear fueron seleccionados de acuerdo a la composición deseable del granulado, para este caso se utilizó la dextrosa, la cema, y la purina como diluyente base.

El uso de P.V.P. y el carbopol tiene la función de ser aglutinante y estos favorecen dando la adhesión al granulado. también se seleccionó un tensoactivo, específicamente Tween 80, el cual fue utilizado en la elaboración del granulado dextrosa, con el fin de dar mayor solubilidad del mismo, en presencia del agua, ya que este granulado es disuelto en agua, para así poder dar el efecto terapéutico como medicamento veterinario.

Formulación

Después de haber realizado el estudio de preformulación se procedió a la realización de 9 formulaciones tentativas, tres para cada diluyente probando tres concentraciones de aglutinante, 5%, 7%, y 10%, con base a un límite inferior y otro superior.

En la granulación con dextrosa presentó excelente flujo a la concentración del 10%, de P.V.P. y al 10% de carbopol para el granulado base cema. siendo para el 5% y 7% un flujo más pobre, también se pudo observar que a la concentración del 10% los gránulos se presentaban esféricos, siendo que para la concentración de 5%, y 7%, los granulados se formaban deformes y mayormente friables.

En la elaboración de los granulados con cema, el aglutinante P.V.P. al 10% dió una mejor apariencia que para las concentraciones al 5%, y 7%, la adhesión fue nula, se observaron granulados de formas con poca consistencia, los cuales se fragmentaban con facilidad, el flujo para los granulados a 5% y 7% fue pobre, por lo tanto el tamaño de partícula se vió favorecido a la concentración del 10% de aglutinante para cada caso, no así para las concentraciones del 5% y 7%.

El mismo diluyente-purina, con el aglutinante carbopol dió gránulos excesivamente duros a las 2 primeras concentraciones, 5% y 7%, para la concentración del 10% el granulo fue excesivamente duro, difíciles de romper, por lo que se descarto el granulado base purina.

De todo el estudio anterior se puede explicar lo siguiente: la cohesividad del granulado resultó ser directamente proporcional a la mayor concentración siendo el 10% de aglutinante para los granulados fabricados con cema y dextrosa. La velocidad de flujo y Angulo de reposo se ve favorecido al aumento de aglutinante para ambos granulados, por que aumenta la cohesividad de las partículas, según sea el caso, posteriormente se procedió a la realización de los controles como granulados finales.

La evaluación de uniformidad de color dió como resultado, granulados homogéneos para cada caso.

El análisis del tamaño de partícula, se mantuvo en mayores proporciones, en el tamiz No. 6, para el granulado-cema, y en el tamiz No. 15 para el granulado-dextrosa, es decir a mayores proporciones de aglutinante, mejor forma y tamaño del granulado. siendo una ventaja, para la formulación del granulado en los diferentes casos.

El resultado de contenido de finos para cada lote para cada granulado presentó menor cantidad de finos en la concentración al 10% de aglutinante, y al mismo tiempo la friabilidad de los granulados a esa misma concentración resultó ser la mejor, ya que la formación de cada granulado base cema y base dextrosa fueron mayormente homogéneos en su forma y textura.

La dispensabilidad en agua para el granulado base cema en cada uno de las concentraciones 5%, 7% y 10%, las mezclas se mantuvieron dispersas para cada lote. Resultando ser un proceso contrario en el granulado dextrosa, este resultó ser soluble en su totalidad para cada lote a sus diferentes concentraciones.

Para la evaluación final de cada granulado se realizaron los siguientes controles:

- Distribución de tamaño de partícula.
- Humedad.
- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- Ángulo de reposo.
- Velocidad de flujo.
- Uniformidad de color.
- Contenido de finos.
- Friabilidad.
- Dispensabilidad.

Estos controles se aplicaron en las tres diferentes concentraciones 5%, 7%, y 10% de aglutinante, tanto para el granulado base cema, como base dextrosa, obteniendo el mejor resultado a la mayor concentración del P.V.P.-Carbopol para cada caso ver tablas No. 22, 23, 24, y 25.

Método analítico.

Para dar seguimiento al estudio de formulación se cuantificó el activo, a través de un método espectrofotométrico implementando en el laboratorio.

Logrando cuantificar el porcentaje del principio activo dentro del rango establecido de 97-103% con un coeficiente de variación de $\leq 3\%$. el método implementado demostró ser lineal, preciso, y específico como método de control de calidad. También se determinó la estabilidad de la muestra analítica, corroborando el resultado dentro del rango establecido para cada muestra. ver tabla No. 32, y 33. Con el fin de verificar la estabilidad del granulado se llevó a cabo el estudio de ciclaje térmico de las formulaciones al 10% para cada granulado, se demostró que son granulados físicamente estables.

Este estudio se llevó a cabo almacenando cada lote a condiciones de temperatura como se describe en la tabla No. 34 y 35.

En la prueba de contenido de activo, los cambios no fueron significados, cabe decir, que las condiciones drásticas de almacenamiento no afectaron al principio activo en el estudio del ciclaje ver tabla No. 36.

14.0 CONCLUSIONES

Se concluye que los objetivos planteados, fueron alcanzados en su totalidad.

- Después de haber caracterizado físicamente al principio activo, sulfaquinoxalina, de forma individual y con excipientes, se concluye que el fármaco es un buen prospecto para ser formulado como granulado de uso veterinario.
- A través del estudio de formulación, se obtuvo la formulación final para dos granulados, en alimento (cema) y granulado para solubilizar en agua (dextrosa), resultando como mejor aglutinante el carbopol y la polivilpirrolidona al 10% en las dos formulaciones.
- El método analítico, resultó ser confiable en su respuesta, para el seguimiento del mismo, del principio activo, a través de este estudio de formulación.
- Con el estudio de ciclaje, se concluyó que la formulación al 10% de aglutinante de P.V.P. para base dextrosa y carbopol, para base cema, dió como respuesta, ser química y físicamente estable. de acuerdo con sus características, como producto final.
- Así mismo se concluye que los lotes de los granulados al 10% tanto para cema, como para dextrosa, son los más idóneos en la fabricación de un granulado para uso veterinario.

1.5.0 SUGERENCIAS

Para dar continuidad a este proyecto se hacen las siguientes sugerencias:

- Plantear un estudio farmacológico para verificar la eficiencia del medicamento en animales ovíparos que sean susceptibles a la Coccidiosis aviar.

- Someter el producto a un estudio de estabilidad a largo plazo, para así evaluar las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas, del medicamento, bajo condiciones de almacenamiento normales.

- Optimizar la formulación a través de un modelo estadístico.

- Realizar el escalamiento de la formulación a lotes de mayor tamaño.

REFERENCIAS

1. Clarke's, Isolation and identification of Drugs. London, Ed. Staff Moffat A.C 2da Ed. 1986 Pag. 98, 168-170.
2. Windholz M. "The-Merk index", N.J. U.S.A., 8va Edition, 1976 Pag. 1157-58.
3. Colosas G. Recapitulativo de las enfermedades aviares 8 Office Internacional, No. 8, Francia, 1988, Pág. 65.
4. Johames M. Patología y terapéutica especial del animal domestico, 2da. Edición, Tomo II, Labor S.A. México, 1968, Pag. 233-278
5. Johames M. Histología y terapéutica Especiales de los Animales Domésticos, 2da. Edición, Tomo II, ED. Labor, S.A. Argentina, 1968, Pag. 232-239.
6. Remington, J: Farmacía Edición, 19 Edición, Buenos Aires, Ed. Panamericana, 1999 Pag. 1902-1920, 2180-2183, 2188-2195.
7. Coccidiosis of Chickens Norwich Agricultural Products, Divition of Morton Norwich Products, Inc. Norwich, N.Y. 13815. Nueva York, 1986, Pag. 272-278.
8. Morales G. A., Temas de actividad para la industria avícola. Ed. Media Relacionar, S.A. de C.V. México, 1985, Pág. 270-431.
9. Tomas C.J "Patología Veterinaria" Ed. Hemis Ferio Sar, Vol. 2. Buenos Aires 1996, Pág. 728-733.

10. Farmacopea de los Estados Mexicanos, 5 Ed. Secretaria de salud México, 1997, Pág. 44-80.
11. Problem Solver, F.M.C. Corporación Food and Pharmaceutical Product deviation. 1984, Pag. 88-99
12. Biggs P.M., The World of Poultry Disease Avian Path 11(2) 1982 Pag. 281-300
13. Villa Fuerte R.L. Operaciones Unitarias Farmacéuticas Vol. I, México, 1998, Pág. 15, 106, 139, 149, 159, 166.
14. British Pharmacopoeia Veterinary 2000. Vol.2, 2da Edition, London, Pag. 82-87.
15. Connors K.A., Gordon L.A. Chemical stability of pharmaceuticals. 2a edición. U.S.A. Editorial Jhon Willey and Sons, 1986: Pag.163-168
16. Harry G. Brittain. Analytical Profiles of drugs substances and excipients. U.S.A: Academics Press, Vol. 21, 1992, Pag. 345-373.
17. Diccionario de especialidades farmacéuticas 45 edición México: P.L.M., 1999: Pag. 897-898.
18. Báez J. Patología de las aves, 1ra. Edición, Ed. Trillas, México 1994, Pág. 85-86.
19. Leonard S.M. Métodos Modernos de Crianza Avícola, 5ta. Edición Ed. Continental S.A. de C.V. México 1987, Pág. 65-77, 95-104.

20. The Merk Index 11ª Ed. Merk Co, Inc. USA 1989, Pág. 335-392
21. Florey C. Analitical Profiles og drug sustances The American Associates, New York, Vol. 14, 1985, Pág. 122-128.
22. Cartensen J.T. Preformulación in modern pharmacoutics. Ed. Marcel dokkeř. USA. 1990, Pág. 456-458.
23. Norma Oficial Mexican 1993, Estabilidad de Medicamentos viernes 8 de marzo de 1993.
24. Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Associates, London, 1994 Pag. 392-299-462-466.
25. El Manual Merck de Veterinaria, 3ra Ed. Centrum. España, 1988 Pág.151, 1447.
26. CIPAM, Métodos analíticos, validación Comité de Elaboración de guías Oficiales de Evaluación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Secretaria de Salud, 1991, Pag. 1-3, 6-35.
27. Ball, S.J.: The responses of different strains of Eimeria acervulina and Eimeria tenella to medication, 1966 Res. Vet, sci. 7:312-325.
28. Becker, E. R., R. J. Jessen, W.J patillo and W.M Van Doorninck: A biometrical study of the oocyst of Eimeria necatrix, a parasite of common fowl, 1956. J. protozool. 3:126-131.
29. Berg L. R., C.M Hamilton and G. E. Bearnse: The effect coccidiosis (caused by Eimeria maxima). On egg quality. 1951.Poultry Sci. 30:298-301.

30. Bletner, J. K., P. R. Mitchell, Jr and R. L. towels: The effect of Eimeria maxima on broiler pigmentation. 1996. Poultry Sci. 45:689-694.
31. Bletner, J. I., and E. R. Becker: The development of Eimeria brunette Levine in the digestive tract of chickens, Iowa state collage. 1954. J. Sci. 29:1-26.
32. Brackett, S. and A. Bliznick: The reproductive potential of five species of coccidian of the chicken as demonstrated by oocyst production,. Briggs, Personal communication. J. Parasite. 38: 133-139. 1952
33. Burns, W. C. AND j. r. Challey: Serum Lysins in chickens infected whit Eimeria tenella. 1965. J. Parasitol. 51:660-668.
34. Challey, J. R. and W. C. Burns: The invation of cecal mucosa by Eimeria macrophages, 1960. J Protozool. 6:238-241.
35. Clark, D. T., C. K. Smith and R. B. Dardas: Pathological and Immunological changes in antibiotic chickens due to Eimeria tenella. 1962. poultry Sci. 41:1635-1636.
36. Davies, S. F. M.: Intestinal coccidiosis in chickenens caused by Eimeria necatrix. 1956. Vet. Rect. 68:853-857.
37. Davies, F. F. M.: Eimeria brunette, an additional cause of coccidiosis in the domestic fowl in Britain. 1963. Vet. Rec. 75:1-4..
38. Davies, S. F. M. and L. P. Joyner: The effects of dietary vitamin K on the severity of coccidial infections in the fowl, Parasitol. 1963.53:Nos. 3 and 4, P. 11 P of Proceedings.
39. Davies, S. F. M., L. P. Joyner and S. B. Kendall: Coccidiosis. Oliver and Boyd. 1963 Pag. 264.
40. Doran, D. J.: The migration of Eimeria acervulina sporozoites to the duodenal glands of lieberkuhn. 1966.J. Protozool. 13:27-33.

41. Doran D. J.: Location and time of penetration duodenal epithelial cells by Eimeria acervulina sporozoites. 1996. Proc. Helminth. Soc. Wash. 33:43-46.
42. Doran, D. J. and M. M. Farr: Excystation of the poultry coccidium, Eimeria, acervolutina. 1962. J. Protozool. 9:154-161.
43. Doran, D. J. and M. M. Farr: Susceptibility of 1-and 3-day-old chicks to infection with the coccidium, Eimeria acervulina. 1965. J. Protozool. 12:160-266.
44. Doran D. J. and J. M. Veterling: Comparative cultivation of poultry coccidian in mammalian kidney cell cultures. 1967. J. Protozool. 14:657-662
45. Edgar, S. A.: Sporulation of oocysts at specific temperatures and notes on the prepatent period of several species of its life history. 1955. J. Parasit. 41:214-216.