



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

"EFECTO DE BOLOS DE LIBERACION PROLONGADA DE
MELATONINA SOBRE LA FERTILIDAD Y PROLIFICIDAD
DE CÁBRAS JOVENES"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A ;

G A B R I E L A T R E J O P E R E Z

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

M. EN C. ARTURO ANGEL TREJO GONZALEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDC. DE MÉXICO

2005

m. 340537



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ESTADO NACIONAL
MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Efecto de bolos de liberación prolongada de melatonina
sobre la fertilidad y prolificidad en cabras jóvenes.
que presenta 1a pasante: Gabriela Trejo Pérez
con número de cuenta: 9551996-8 para obtener el título de
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 28 de abril de 2004

PRESIDENTE	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
VOCAL	<u>MC. Lidia Rangel Trujano</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Héctor Coss Garduño</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MC. Norma L. Delgado Buenrostro</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Enrique Amador González</u>	

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por la bendición de una existencia feliz, por darme todo lo que necesito para cumplir mis sueños y por poner en mi vida a tantas personas tan maravillosas para ayudarme a recorrer el camino.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a la FES – Cuautitlán por ser mi segundo hogar y por todo lo que me ha brindado durante toda mi vida.

A mis padres por hacer de mi vida una experiencia grandiosa, por su amor y su comprensión, por su ejemplo de amor al trabajo y superación constante, por no quedarse nunca quietos, por que me protegieron y cuidaron cuando fue necesario y por enseñarme a seguir mi camino porque no importa lo que pase hoy “mañana volverá a salir el sol”. ¡Muchas Gracias! Los amo a los dos.

A mi familia por estar siempre conmigo y por todo el amor que me han dado. Mi vida está llena de recuerdos felices gracias a ustedes. Los llevo siempre en mi corazón.

A Luis Victor por todo tu amor, por estar en las buenas y en las malas, por no dejarme caer cuando se me acaba la fe, por ser mi compañero y amigo y por la esperanza de un futuro lleno de felicidad. Te amo.

Al Grupo Scout 322 “Teotlalli”, gracias por su amistad, por darme una de las mayores experiencias de crecimiento, por los buenos recuerdos y por tocar mi vida de una forma tan especial.

A todos los compañeros y amigos que hicieron de la universidad una época memorable, a las Panteras y los Pequeños, a Lupita, Adriana, Yeimi, Liliana, Magda, Greta, Ángeles, Gerson, Mike, Rubén, Duhart, Barney, Marino, Juanito, Tlapa, Robert, Miguel Callejas y todos los que me hayan faltado; porque la amistad que ahora nos une comenzó junto con el sueño de ser universitarios.

A todos mis amigos, compañeros y profesores del Centro de Idiomas porque ustedes me ayudaron a encontrar mi verdadera vocación y mi camino en la vida. Gracias a Juan Manuel, Manón, Silvia, Raúl Páez, Eneida, Julius, Erika Coronel, Irene, Alexis, Cristina, Carmen, Esther, Margarita, Rebeca, Pedro, Libia, Rogelio, Beatriz, Flor, Mao, Rosario y a todos los que ahí vivimos día con día persiguiendo un fin común.

A toda mi familia del Laboratorio de Reproducción por ser parte esencial de mi vida y mi segunda familia. Gracias a Chelo y Tere, Pedro Maya, Rosalba, Alfredo Medrano, y a todos los que me han visto crecer y han cooperado en formar la persona que ahora soy. Todos tienen un lugar muy especial en mi corazón.

A mis asesores, Dra. Raquel López Arellano y Dr. Arturo Trejo González por guiarme y ayudarme en esta difícil tarea, por aportar sus conocimientos, tiempo y esfuerzo a este trabajo y por no permitir que desistiera cuando las cosas no salían bien

A los miembros del jurado por sus valiosos consejos para enriquecer este trabajo, muchas gracias por su participación.

Al Q.F.B. Enrique Amador González por abrir el camino para los que venimos detrás y por toda su ayuda para realizar esta investigación.

A todos los profesores que intervinieron en mi formación profesional. Mi eterno agradecimiento por compartir sus valiosos conocimientos.

Al personal del LEM de farmacia por el apoyo que me brindaron durante el trabajo en el laboratorio.

A Nutrer S.A. de C.V. por la donación del estearato de magnesio necesario para la elaboración de los bolos y al Q.F.B. Marco Tulio Morales, por todas su atenciones.

A todos los miembros de la familia Garamendi por adoptarme y apoyarme todos estos años. Los quiero mucho.

A mis amigas, Alma, Lorena, Laura, Gaby Pam y Erika Coronel, por que sin el café y las porras no lo habría logrado. Mil Gracias.

A la Dra. Esther López por ayudarme a encender una luz en los momentos de oscuridad y por ayudarme a entender los caminos del alma. Muchas Gracias.

A mis compañeros de The Anglo Mexican Foundation por su amistad y su contribución a la felicidad que rodea mi vida. Gracias.

INDICE.

	Página
Introducción	II
1. Marco Teórico	
1.1 Melatonina.	1
1.1.1 Generalidades de la Melatonina.	2
1.1.2. Síntesis y secreción de la melatonina.	2
1.1.3. Formas farmacéuticas. Modo de administración, duración y dosis de melatonina.	8
1.1.4 Eficacia clínica de la melatonina en el control de la reproducción.	10
1.2. Bolos.	11
1.3. Matrices inertes.	12
1.4. Planteamiento del problema.	13
2. Objetivos	15
3. Hipótesis	15
4. Material y Métodos.	16
4.1. Ubicación	17
4.2. Elaboración de los Bolos.	17
4.3. Evaluaciones.	19
4.4. Animales.	20
4.5. Administración de los bolos.	20
5. Resultados y discusión.	22
6. Conclusiones.	30
7. Literatura citada.	32
8. Anexos.	38
9. Glosario	46

INTRODUCCION.

La estacionalidad de la reproducción es un proceso fisiológico utilizado por los animales salvajes para enfrentar los cambios estacionales de temperatura y disponibilidad de alimento, garantizando que las crías nazcan y crezcan bajo condiciones favorables de temperatura y alimento (Knobil et al, 1994; Thiéry, 2002). La domesticación ha eliminado casi por completo esta característica en el ganado bovino y porcino, pero ha permanecido en la mayoría de las razas ovinas, caprinas y equinas originarias de latitudes templadas. (Malpoux et al, 1996)

A estas latitudes, el fotoperíodo (es decir, el cambio estacional en la duración del período de luz del día) es el principal factor ambiental que determina el inicio y la duración de la estación reproductiva. Lo largo de la estación reproductiva depende de la duración del período de gestación, de tal manera que los partos ocurran durante la primavera. Así, los borregos y las cabras (que tienen períodos de gestación de 5 meses) se reproducen cuando los días son cortos; con la concepción en otoño e invierno, mientras que los caballos (con un período de gestación de 11 meses) gestan durante los días largos de primavera (Ortavant, et al, 1985; Thiéry, 2002). El fotoperíodo es percibido por la retina y transmitido a través de una compleja ruta neural de varias etapas, que involucra los ganglios cervicales superiores hasta la glándula pineal, donde el mensaje modula el ritmo de la secreción de melatonina (Karsch et al, 1988). La melatonina es liberada solamente durante la noche y, por lo tanto, la duración de la secreción varía entre los días cortos y largos. Esta duración de secreción de melatonina es entonces procesada para regular la actividad hipófisis-hipotálamo y el eje gonadal (Karsch et al, 1984). Por lo tanto, la melatonina puede ser utilizada para controlar la reproducción de los ovinos y caprinos, y sus mecanismos de acción han sido largamente estudiados en estos mamíferos.

Los implantes subcutáneos son una de las formas más utilizadas para la administración de melatonina para el control de la reproducción en pequeños rumiantes; sin embargo su costo es elevado y en México prácticamente no se comercializan. También se utilizan tabletas o inyecciones, sin embargo estas formas farmacéuticas requieren de una administración diaria, lo que hace que su uso sea poco práctico y por lo tanto poco popular para su uso en rebaños comerciales (Chemineaux, 1993).

En el presente trabajo se elaboraron bolos de liberación prolongada de melatonina para estudiar su efecto sobre la fertilidad y la prolificidad en cabras jóvenes. Los bolos se elaboraron por compresión directa, se les evaluaron características físicas y se administraron a un grupo de animales. Los bolos permanecieron en el rumen de los animales por periodos de tiempo prolongados, liberando la melatonina, lo que provocó un aumento en la fertilidad y la prolificidad de las cabras tratadas con respecto a las no tratadas.

1. MARCO TEORICO.

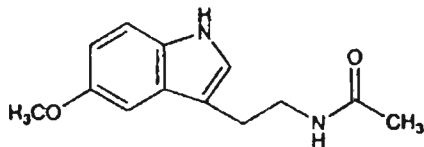
1.1. MELATONINA.

Nombre oficial: N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil]acetamida.
N-acetil-5-metoxitriptamina.

Fórmula química: C₁₃H₁₆N₂O₂

Peso molecular: 232.28

C 67.22%, H 6.94%, N 12.06%, O 13.78%



Características físicas: Hojuelas amarillo pálido obtenidas con benceno.

p.f. 116-118° C

uv max: 223, 278 nm.

(Budavari, 1996; Index Nominum, 2001)

(Index Nominum: International Drug Directory.
(2001))

1.1.1. GENERALIDADES.

La melatonina es una hormona del grupo de las indolaminas, y la hormona principal de la glándula pineal. La melatonina es un mediador de la actividad gonadotrópica fotoinducida en mamíferos con fotoperíodo, ya que es el mensajero químico que permite percibir la duración del periodo luminoso del día. Ha demostrado además tener efectos termorreguladores en los gorriones y efectos aclaradores de las células cutáneas humanas y de otros animales (como los anfibios). Esta hormona juega un papel importante en las funciones circadianas y, por lo tanto, tiene un alto potencial clínico en el tratamiento de trastornos temporales de estos ritmos biológicos, tales como los viajes aéreos a gran velocidad a través de varios meridianos terrestres (jet lag o diferencia de horarios) y otros trastornos del sueño; por ejemplo aquellos que sufren los trabajadores que cambian de turno frecuentemente, o las personas invidentes. (Goodman, 1996). La melatonina también ejerce efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) donde actúa como sedante, hipnótico, anticonvulsivante y ansiolítico (Hernández, H.E., 1996; Mendoza, F. V., 1993; Skinner et al, 1995; Malpoux et al, 1996; Genaro, 2003).

1.1.2. SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LA MELATONINA.

La síntesis de la melatonina es el resultado de una larga serie de etapas enzimáticas que se llevan a cabo en los pinealocitos (células de la glándula pineal) y que inician con la captura del triptófano, que es hidroxilado por la enzima hidroxilasa del triptófano y que es la limitante de esta síntesis. Como resultado de esta reacción se obtiene el 5-hidroxitriptófano, el cual es descarboxilado por la enzima descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos y que da origen a la 5-hidroxitriptamina o serotonina (importante neurotransmisor en muchas regiones del sistema nervioso). La siguiente etapa es una acetilación realizada por la

enzima N-acetiltransferasa (NAT) y que da como resultado la N-acetilserotonina; compuesto que puede ser nuevamente hidroxilado por la enzima hidroxindolometiltransferasa (HIOMT) o bien metilado para originar 5-hidroxitriptofol o melatonina respectivamente. (Hernández, 1996; Mendoza, 1993; Goodman, 1996; Chemineaux, 1993; Felig, 1981; Genaro, 2003). Ver Figura 1.

La actividad sintética de los pinealocitos se encuentra bajo el control de factores externos; entre ellos el más importante es la luz ambiente. (Lee et al, 1995) y es controlada por una inervación adrenérgica que constituye el elemento final del tracto nervioso retino-hipotalámico (Chemineaux, 1993; Felig, 1981).

Este tracto nervioso comienza en la retina, donde se encuentran las células receptoras de la información luminosa, y el tracto reúne el núcleo supraquiasmático, después el ganglio cervical superior, el núcleo paraventricular, y por último, la glándula pineal. Esta última representa el punto final del trayecto nervioso proveniente del ojo y constituye el punto de partida de la transformación de la información fotoperiódica (luminosa) en un mensaje hormonal (Chemineaux, 1993; Hernández, H.E., 1996; Mendoza, F. V., 1993). (ver figura 2).

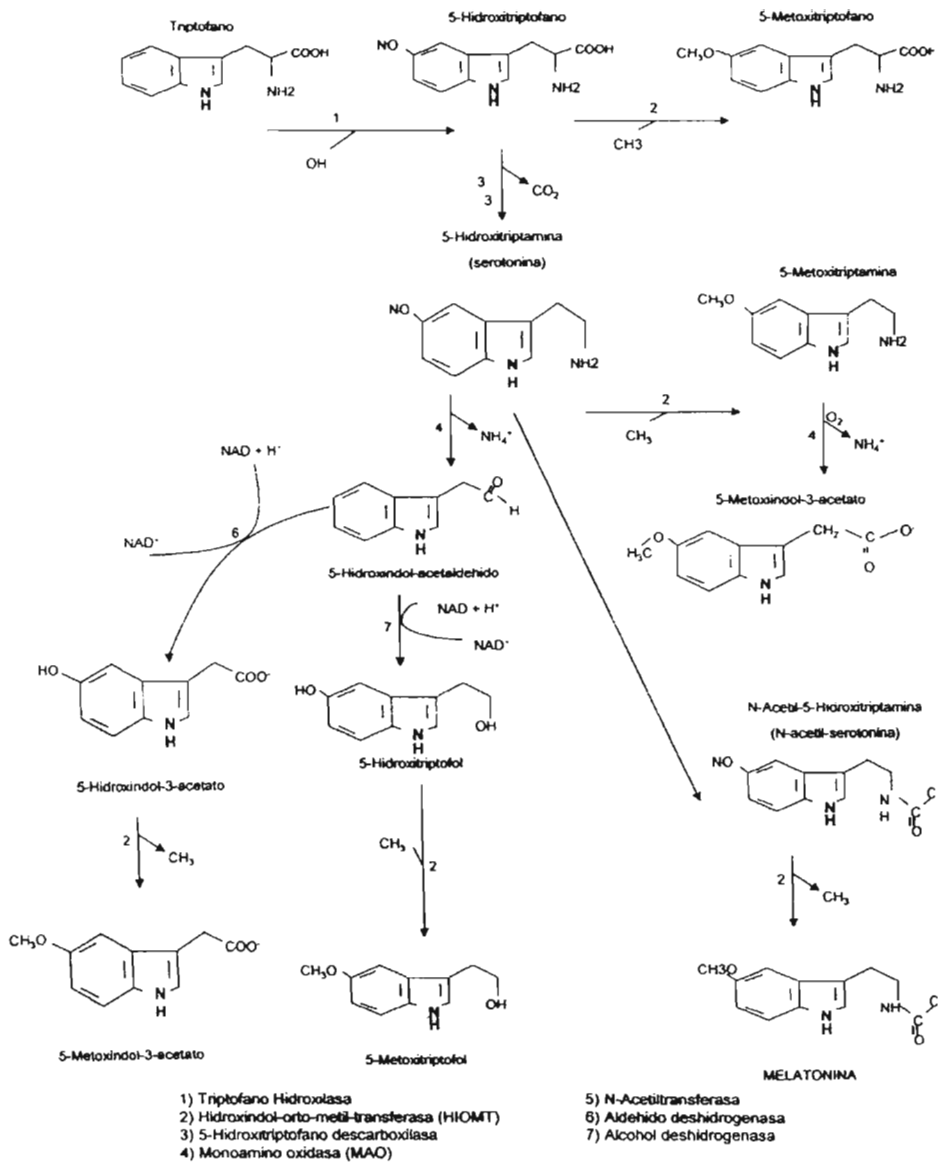


Figura 1. Metabolismo indólico de la glándula pineal (Balemans, 1979).

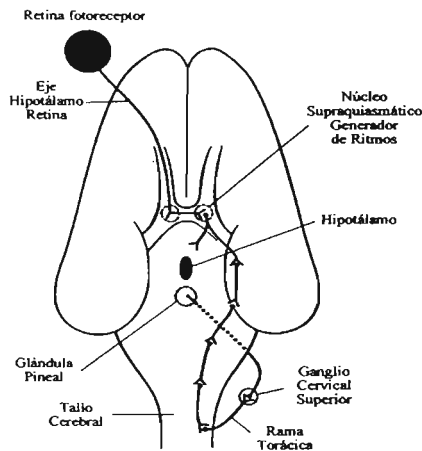


Fig. 2. Representación esquemática de las vías y núcleos neurales implicados en la transmisión de la información luminosa que finaliza en la glándula pineal. (Williams, 1993).

La melatonina sintetizada por la glándula pineal es liberada por difusión simple a la circulación general, donde se puede medir su concentración. Su degradación metabólica se lleva a cabo principalmente por el hígado, en donde se transforma en 6-hidroximelatonina, la cual es excretada posteriormente a través de la orina y las heces. (Chemineaux, 1993; Goodman, 1996; Hernández, H.E., 1996; Mendoza, F. V., 1993).

La melatonina se sintetiza durante el período de oscuridad (escotofase), por lo que su concentración plasmática es baja durante el día (fotofase), comienza a elevarse al oscurecer, hasta que regresa a una línea base por la mañana (Lee et al, 1995). Durante la noche los niveles de melatonina aumentan considerablemente desde valores muy pequeños hasta valores que pueden alcanzar 600 a 800 pg/ml de plasma. Esta secreción nocturna de melatonina que puede ser medida no es continua durante el período nocturno, sino pulsátil y la duración de su período de secreción nocturna es siempre proporcional a la duración de la fase nocturna. Por lo tanto, la duración de su secreción varía entre los días cortos (otoño e invierno) y los días largos (primavera y verano). (Chemineaux, 1993; Hernández, H.E., 1996). Ver figura 3.

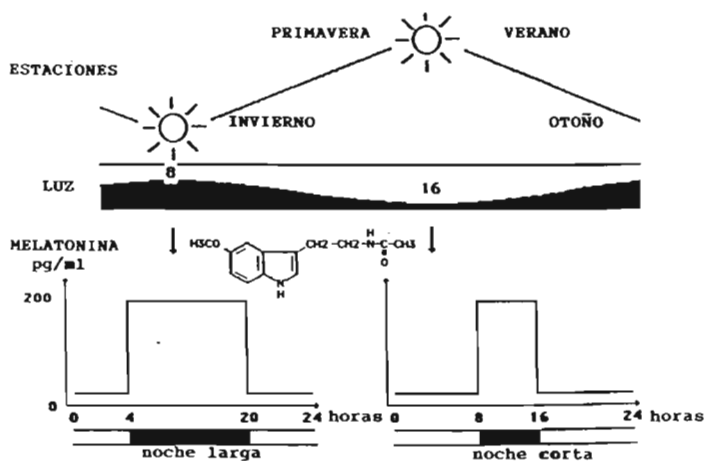


Figura 3. Representación esquemática de los cambios estacionales de la luz diaria y de las consecuencias que tiene sobre la duración de la secreción de la melatonina en el plasma sanguíneo en el curso de 24 horas, en el solsticio de invierno (noche larga) o en el solsticio de verano (noche corta). (Chemineaux, 1993)

Son estos cambios de duración del período de secreción de melatonina los que permiten que los animales perciban los cambios ambientales (es decir, los cambios de estación), y por lo tanto, modifiquen su comportamiento sexual para garantizar que el nacimiento de las crías ocurra en las condiciones más favorables. La melatonina es capaz de afectar la actividad sexual de los animales "de días largos" (es decir, aquellos cuya máxima actividad sexual se da durante los días largos o crecientes; por ejemplo, los equinos), tanto como la de los animales "de días cortos" (es decir, aquellos cuya máxima actividad sexual se da durante los días cortos o decrecientes; como los ovinos y los caprinos) y mientras que en los equinos es antigonadótropa, en los ovinos y caprinos es gonadótropa, en ambos casos modificando la secreción de GnRH. (Chemineaux, 1986 ; Chemineaux, 1993).

El mensaje nervioso de la melatonina es transformado en un mensaje hormonal que se refleja en el eje reproductivo (hipotálamo-hipófisis-gónadas) al modificar la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En la década pasada se mostró que la acción de la melatonina en las funciones reproductivas de los ovinos y caprinos se lleva a cabo a nivel del hipotálamo mediante mecanismos complejos los cuales se encuentran en estudio actualmente (Chemineaux, 1993; Eldon, J., 1993; Matthews, 1992; Steinlechner, 1992; Malpoux, 1998; Thiéry, 2002; Baszczyk, 2003; Tomasz, 2003).

Los estudios en animales pinealectomizados tratados con terapias de sustitución hormonal de melatonina han aportado evidencia de que en condiciones naturales la melatonina transmite la totalidad de la información fotoperiódica en los animales (Bittman, 1985; Steinlechner, 1992).

En los climas templados la estación reproductiva natural se da durante el otoño, sin embargo, al incrementarse la distancia con el ecuador y a mayores altitudes, los cambios en las condiciones climáticas y los períodos de luz-oscuridad se vuelven más pronunciados; al avanzar hacia las latitudes polares, el inicio de la estación reproductiva se inicia más tarde (hacia finales del año) y el período de apareamiento se hace más corto. Aunque todas las razas ovinas y caprinas muestran un aumento en la actividad reproductiva (caracterizado por una mayor actividad ovulatoria) durante el otoño, hay diferencias significativas entre ellas debido a la localización geográfica del rebaño. Es importante considerar estas diferencias al momento de iniciar un tratamiento con melatonina exógena, ya que si se inicia demasiado tarde o demasiado temprano en el año, no se obtienen resultados al tratamiento pues los animales ya han comenzado a reaccionar al fotoperíodo natural. En el caso de México, los tratamientos deben iniciarse en Febrero y Marzo o no serán efectivos (Williams, 1992; Trejo, 1987; Gutiérrez, 2001).

1.1.3. FORMAS FARMACÉUTICAS: MODO DE ADMINISTRACIÓN, DURACIÓN Y DOSIS DE MELATONINA.

La estacionalidad reproductiva de los ovinos y caprinos produce una sola gestación al año, limita el número de corderos y reduce el tiempo por año en el que se pueden ofrecer en venta corderos de buena calidad. Para que la estación reproductiva se de en el otoño, las hembras deben estar expuestas a una secuencia de señales fotoperiódicas, que consiste en días largos en primavera, seguidos por una señal de días con fotofase decreciente en el otoño. La administración exógena de melatonina, permite elevar los niveles de ésta en la sangre, produciendo una reacción endócrina similar a la que se da en los días cortos del otoño, permitiendo así adelantar la estación reproductiva al adelantar la actividad ovulatoria; además se ha demostrado que permite adelantar la fecha de fecundación y genera un aumento en la fecundidad de las hembras. (Donovan, 1994; Chemineaux, 1993; Wuliji, 2003)

Es necesario realizar administraciones diarias de melatonina a los animales para obtener resultados satisfactorios; sin embargo el administrar una dosis diaria, ya sea oral o intramuscular, especialmente en rebaños grandes se vuelve poco práctico. Es por eso que los implantes subcutáneos (que liberan la melatonina en una cantidad constante durante varios días) han sido ampliamente utilizados; sin embargo la distribución diaria de melatonina (ya sea en el alimento, en formas farmacéuticas sólidas o en inyecciones) es un método empleado todavía, además de ser igual de efectivo que los implantes subcutáneos. (Chemineaux, 1993)

En algunos países (Francia, Australia, Nueva Zelanda, España, Grecia y Gran Bretaña), los implantes subcutáneos han sido la forma más popular de administración de melatonina, ya que se requiere una menor cantidad de melatonina para elaborar un implante que para una administración diaria constante (15-20 mg totales en el implante, en lugar de 2-3 mg diarios por vía oral, durante 70 días). (Chemineaux, 1993)

Los implantes pueden ser de fabricación manual o industrial:

- Los implantes manuales se componen de un tubo o de una bolsita de silastic (un plástico poroso), que contiene la melatonina pura.
- Los implantes industriales se componen de una mezcla íntima de silastic y melatonina, o de un núcleo de melatonina pura compactada cubierta por una membrana de polímero (para el caso de Francia en particular: Regulín®, Hoechst UK, conocido también con el nombre de Melovine™)

Para inducir la actividad ovulatoria de un 70% de las ovejas o cabras, la duración óptima del tratamiento con melatonina es de 36-90 días, ya que su efecto es acumulativo y es necesario esperar hasta el final del tratamiento para que se inicie la actividad sexual. La dosis administrada es un factor importante en el resultado obtenido; por desgracia, existen pocos estudios a este respecto, pues

los investigadores se han limitado a administrar dosis que permitan alcanzar una concentración plasmática equivalente a la concentración nocturna. En esta búsqueda de la dosis mínima eficaz, se ha visto que cuando la melatonina se administra en forma de implantes, es necesario alcanzar durante la fase luminosa, por lo menos el 50% del nivel medio nocturno de los animales testigos para obtener un avance en la actividad ovulatoria. Por debajo de ese umbral, la respuesta de los animales parece depender de su nivel endógeno de melatonina (el cual es muy variable entre animales, pero bastante consistente en un mismo animal). (Chemineaux, 1993; Budavari, S., 1996)

1.1.4. EFICACIA CLINICA DE LA MELATONINA EN EL CONTROL DE LA REPRODUCCION.

La eficacia de los tratamientos con melatonina depende de la raza de los borregos o de las cabras utilizadas y de la estación del año en la que se realice el tratamiento. Los implantes de melatonina pueden ser colocados en la primavera o el verano para avanzar la estación reproductiva de los animales poco estacionales (por ejemplo las razas nubia, criolla y pelibuey); por el contrario, las razas muy estacionales (como la Saanen o las ovejas de Islandia) no responden al tratamiento mas que cuando este inicia ya avanzada la primavera o en el verano. (Eldon, 1993).

La popularidad de los tratamientos con melatonina ha conducido al desarrollo de formas comerciales de implantes de melatonina. Entre ellos el Regulin®, que es actualmente comercializado en ciertos países del mundo (por ejemplo, Australia, Nueva Zelanda, Grecia y Gran Bretaña) y aunque se planea su introducción a otros países en el futuro, México no cuenta con una forma comercial de implantes de melatonina, ni con ninguna otra forma farmacéutica de liberación controlada de melatonina disponible en el mercado. (Chemineaux et al, 1993)

1.2. BOLOS.

Los bolos son formas farmacéuticas sólidas, de administración oral para uso veterinario, elaborados por compresión, también conocidas como tabletas con forma cilíndrica o de cápsula (Blodinger, 1983).

Los bolos se administran a los animales utilizando un instrumento denominado "pistola" de bolos, la cual sostiene y libera el bolo en la boca del animal obligándolo a tragarlo. Los bolos también se conocen como "píldoras para caballos", sin embargo, estos rara vez se administran a estos animales, ya que además de ser difíciles de manejar, estos animales pueden atragantarse fácilmente y pueden escupir los bolos con gran facilidad. Por el contrario, los bolos son muy utilizados para el ganado bovino, ovino y caprino. (Amador, 1999)

Los bolos tienen numerosas ventajas sobre otras formas farmacéuticas, pues son fáciles de administrar, pueden ser adaptados a varios tamaños de dosis del principio activo, además de ser compactas y fáciles de transportar. Los bolos presentan generalmente los menores problemas de estabilidad y son relativamente económicos comparados con otras formas farmacéuticas. (Blodinger, 1983)

El diseño de sistemas de liberación controlada en rumiantes ofrece un amplio espectro, ya que la fisiología de estos animales no impone un tiempo límite de retención de la forma farmacéutica, pues es posible que objetos sólidos permanezcan en el saco ruminoreticular indefinidamente, lo que permite obtener liberación controlada de fármacos por períodos que van desde semanas hasta años. (Blodinger J, 1983; Gyurik, R. en Amador, 1999). (Ver anexo 1)

Para obtener un sistema de liberación prolongada en rumiantes es necesario evitar la regurgitación de los bolos. La regurgitación puede evitarse mediante la selección de un diseño geoméricamente adecuado, para ello existen dispositivos diseñados para desplegarse, desdoblarse, extenderse o desenrollarse en el rumen. Estos dispositivos se administran "cerrados" mediante bandas de celulosa o gelatina, las cuales se desintegran al entrar al rumen y permiten que el dispositivo se expanda. Otra forma de evitar la regurgitación es aumentar la densidad del bolo, ya que si el bolo es lo suficientemente denso, este permanecerá en el rumen. Se considera adecuada una densidad entre 1.5 y 8, mientras más denso el bolo, mejor será la retención en el rumen. Algunos de los agentes más utilizados para aumentar la densidad de un bolo son: hierro reducido, sulfato de calcio dihidratado y sales insolubles de bario o bismuto, (Gyurik, R.J. en Amador, 1999; Blodinger J, 1983)

Los bolos de liberación controlada son una buena opción para tratar problemas como la deficiencia en ingesta de minerales y control de parásitos y un gran número de bolos de acción prolongada comercialmente exitosos han demostrado la efectividad de estos productos.

1.3 MATRICES INERTES.

Uno de los procedimientos para elaborar bolos de liberación prolongada es la de elaborar bolos tipo matriz. En este tipo de bolos se incorpora el principio activo en una matriz inerte; es decir, un acarreador inactivo dentro del cual se encuentra disperso el agente activo. La liberación del principio activo ocurre conforme el agua penetra en la matriz y disuelve el principio activo; el activo disuelto difunde entonces hacia la solución en un proceso lento (retardado). Después de liberar los ingredientes activos o los materiales solubles en agua del sistema de matriz, este se vuelve poroso sin desintegrarse.

Las matrices se clasifican de acuerdo al tipo de material que utilizan para su fabricación:

*Matrices plásticas.

*Matrices de polímeros hidrófilos.

*Matrices lipídicas.

Para la elaboración de matrices plásticas se utilizan materiales como el metacrilato-metilmetacrilato; cloruro de polivinilo y polietileno. Las matrices lipídicas se elaboran utilizando ceras, alcoholes grasos, ácidos grasos, aceites hidrogenados, o glicéridos sintéticos y pueden fabricarse mediante la granulación, ya sea por vía húmeda o por fusión (termoplástica); la compresión de una mezcla física de ingredientes (compresión directa), o de una granulación; mediante recubrimiento, microencapsulación o secado por spray (congelamiento) (Ishino et al; en Amador, E., 1999).

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dado que en México no se comercializan formas farmacéuticas de liberación prolongada de melatonina y ya que los tratamientos con esta hormona han demostrado ser efectivos en el control de la reproducción del ganado ovino y caprino se buscó elaborar bolos que liberaran melatonina de manera efectiva

En 1999, Amador obtuvo bolos de liberación prolongada de sulfametazina sódica, que demostraron liberar el principio activo hasta por 30 días. Estos fueron obtenidos por el método de granulación fusión, el cual requiere el calentamiento del principio activo a temperaturas de 85-90° C. Ya que la melatonina es una hormona que puede desnaturalizarse por efecto del calor, se descartó el

procedimiento de granulación fusión para la elaboración de bolos en el presente experimento. Amador también experimentó con la compresión directa para obtener bolos de sulfametazina sódica, sin embargo, obtuvo bolos con una gran cantidad de aire incluido, lo que reducía la densidad del bolo y ocasionaba un alta fragilidad de los mismos lo que los hacía poco adecuados para el ambiente del rumen.

En 2001, Gazzaniga realizó estudios sobre la preparación de comprimidos de melatonina para su uso en una terapia oncológica alternativa (Método Di Bella), para lo cual realizó caracterizaciones del estado físico de la melatonina (espectroscopía, rayos X, calorimetría diferencial de calor, HPLC) y pruebas de compactación utilizando compresión directa. Gazzaniga reporta buenas propiedades de compresibilidad de la melatonina que permiten su utilización en compresión directa.

Finalmente se optó por la compresión directa por ser un método económico al ahorrar tiempo, equipo y consumo de energía, además de que la cantidad de principio es muy pequeña (2.25%) con respecto a la cantidad de matriz utilizada en la formulación (25%), lo que puede proporcionar mejores resultados que los obtenidos por Amador en compresión directa, donde la cantidad de principio activo (39.5%) es mucho mayor que la de matriz (20%).

2. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General.

Evaluar el efecto de bolos de liberación prolongada de melatonina sobre la prolificidad y sobre la reducción del tiempo de apareamiento a fin de determinar su impacto en la productividad del ganado caprino.

2.2 Objetivos Particulares.

Elaborar bolos de liberación prolongada de melatonina en matrices lipídicas, para su liberación intra-ruminal.

Evaluar el efecto de los bolos sobre la fertilidad y prolificidad, administrándolos a cabras jóvenes.

3. HIPÓTESIS.

Si los bolos elaborados liberan la melatonina de manera continua y en las cantidades adecuadas durante un período de aproximadamente treinta días, entonces la fertilidad y la prolificidad de las cabras tratadas será más elevada que la de las cabras no tratadas, bajo las mismas condiciones.

4. MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL BIOLÓGICO.

Cabras criollas encastadas con $\frac{3}{4}$ de la raza nubia, entre 8 y 9 meses de edad.

MATERIA PRIMA.

Melatonina – Sigma. Lote 33H24601.

Hierro Reducido – Nutrer / Helm. Lote B14244.

Aceite de Castor Hidrógeno (Cutina HR) - Nutrer / Helm. Lote 732040.

Estearato de Magnesio – Nutrer / Helm. Lote K28487576.

EQUIPO Y MATERIAL DE LABORATORIO.

Balanza Analítica digital OHAUS, modelo GA110

Prensa manual de laboratorio (Carver Press)

Calibrador digital (Mitutoyo, modelo IDS-1012EB)

Durómetro (Vanderkamp VK 200®; Benchsaver series T.M.)

Matriz y punzón ovalados

Mortero de porcelana

Tamiz malla No. 20

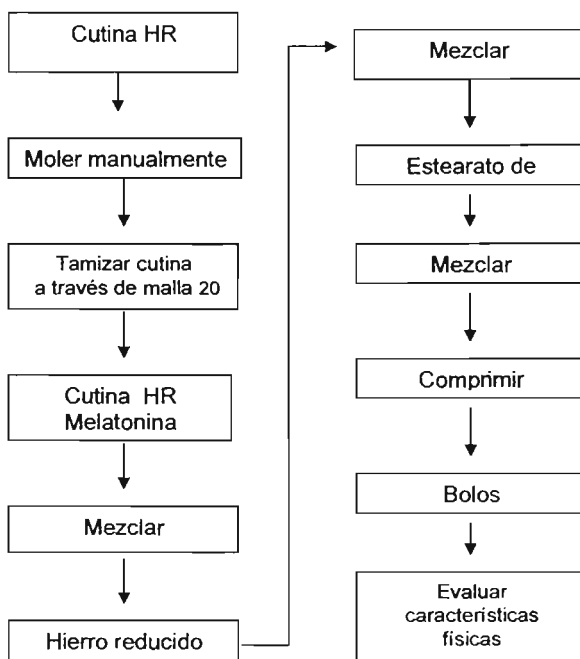
Probeta graduada 20ml

4.1 UBICACION.

El presente trabajo se realizó en las instalaciones del Laboratorio de reproducción de la carrera de veterinaria y en el Laboratorio Experimental Multidisciplinario (LEM) de Farmacia, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campos IV y I respectivamente.

El área de influencia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se encuentra entre las coordenadas 19° 14' de latitud norte y 99° 11' longitud oeste; a una altura aproximada de 2240 m sobre el nivel medio del mar (I.N.E.G.I., 1987).

4.2 ELABORACION DE LOS BOLOS.



Los bolos se elaboraron por compresión directa, con la siguiente formulación:

Ingrediente	Contenido (% w/w)
Melatonina	2.25
Hierro reducido	70.80
Aceite de Castor Hidrogenado (Cutina HR)	25.00
Estearato de magnesio	2.00

La cutina se molió manualmente en un mortero de laboratorio y se tamizó a través de una malla del número 20 ($840\mu\text{m} = 0.84\text{ mm}$). Todos los demás materiales se utilizaron tal como se obtuvieron del proveedor.

Se pesaron la cutina y la melatonina, y mezclaron manualmente durante un minuto. Posteriormente se pesó el hierro reducido, se agregó a la mezcla anterior y se continuó el mezclado manual durante 10 minutos. Por último, se pesó y agregó a la mezcla el estearato de magnesio y se mezcló durante otros cinco minutos. La mezcla de los materiales se comprimió en una prensa manual de laboratorio (Carver Press). La matriz se llenó manualmente y se utilizaron una matriz y un punzón ovalados (23 mm de largo y 8.7 de ancho) para comprimir los bolos, aplicando una fuerza de 2 toneladas durante 10 segundos. Se preparó un lote de 200 g de mezcla (48 bolos), de los cuales 4.5 fueron de principio activo (melatonina), en un cálculo de 90 mg de melatonina por bolo; es decir, 3 mg por día de melatonina en cada bolo.

4.3. EVALUACIONES.

Las evaluaciones realizadas a los bolos obtenidos fueron: masa, ancho, largo y espesor, dureza y densidad.

La masa se determinó en una balanza analítica digital, a todos los bolos del lote obtenido.

La longitud, anchura y espesor de los bolos se midieron utilizando un calibrador digital Mitutoyo. Esta prueba se realizó a una muestra de 20 bolos.

La dureza se evaluó como resistencia a la fractura. Para esta prueba se utilizó una muestra de 8 bolos y se llevó a cabo por medio de un durómetro Vanderkamp VK 200® (Benchsaver series T.M.), midiendo las unidades en kilopounds (kp)

La densidad se midió en una muestra de 6 bolos. Esta se calculó en función del volumen de agua desplazado por los bolos en una probeta graduada y la masa de los mismos (determinada en una balanza analítica digital) utilizando la siguiente fórmula:

$$\rho = M/V$$

Donde:

ρ = densidad

M = masa del bolo (g)

V = Volumen del bolo (cm³)

4.4. ANIMALES.

Se utilizaron 13 animales pertenecientes al rebaño experimental de la Cátedra de Reproducción y Genética en Ovinos y Caprinos de la FES-Cuautitlán.

Todos los animales fueron cabras criollas encastadas con $\frac{3}{4}$ de la raza nubia, todas hembras jóvenes, entre 8 y 9 meses de edad.

4.5 ADMINISTRACIÓN DE LOS BOLOS.

Se formaron dos grupos de animales; un grupo control con 6 animales y un grupo experimental (tratado) con 7 animales. Los grupos fueron formados al azar y los animales se distribuyeron de la siguiente manera:

Cabra	Grupo	Cabra	Grupo
73	Control	74	Tratado
101	Control	102	Tratado
105	Control	104	Tratado
107	Control	106	Tratado
108	Control	109	Tratado
119	Control	110	Tratado
		117	Tratado

Se administró a cada animal del grupo tratado un bolo por vía oral, con la ayuda de un tira bolos de plástico directamente en la zona de la glotis. Se observó a los animales durante algunos minutos después de la administración para verificar que tragarán completamente los bolos y que no los regurgitaran. Después de 30 días se administró otro bolo a los animales del grupo tratado, para acumular un total de 60 días de tratamiento y lograr así el efecto acumulativo de la melatonina. La primera administración se realizó a mediados del mes de febrero y la segunda, a mediados del mes de marzo.

Para comprobar que los bolos se quedaran en el rumen y para observar la integridad de los bolos en el mismo, se tomaron placas de rayos X a diferentes cabras del grupo tratado a diferentes tiempos desde antes de la administración del bolo, hasta el final del experimento. Las placas de rayos-X se tomaron en la Clínica de Pequeñas Especies de la FES-Cuautitlán.

Finalmente se registraron los días transcurridos desde el apareamiento de las cabras, hasta el parto, así como el número de crías nacidas de cada parto. Estos resultados fueron analizados estadísticamente utilizando el programa Statgraphics (programa de análisis estadístico por computadora), para ver si existía una diferencia significativa.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Al mezclar manualmente los componentes de la formulación se obtuvo un polvo de color oscuro, con un mezclado bastante homogéneo (ver figura 3).



Figura 3. Material obtenido del mezclado manual de los componentes de la formulación.

Amador reportó que la cutina tal como se obtiene del proveedor presenta partículas de tamaño y forma irregulares, lo que presenta un problema a la hora del mezclado y la compresión y produce bolos con una distribución heterogénea de los componentes. Por lo tanto, se decidió molerla y tamizarla; de esta manera se obtuvo un polvo blanco, con un menor tamaño de partícula y más homogéneo. Tanto el hierro reducido como el estearato de magnesio y la melatonina son polvos finos con tamaños de partículas muy pequeños, por lo que fue posible utilizarlos tal como se obtuvieron del proveedor.

Al comprimir esta mezcla se obtuvieron bolos de apariencia homogénea, con una buena uniformidad en su apariencia (ver figura 4).



Figura 4. Bolos obtenidos por compresión directa de la mezcla física de los componentes de la formulación.

Las dimensiones de los bolos del lote fueron bastante similares, con coeficientes de variación muy bajos, con una buena dureza y con la densidad suficiente para favorecer su permanencia en el rumen de los animales. Los resultados promedio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados promedio de los bolos obtenidos.

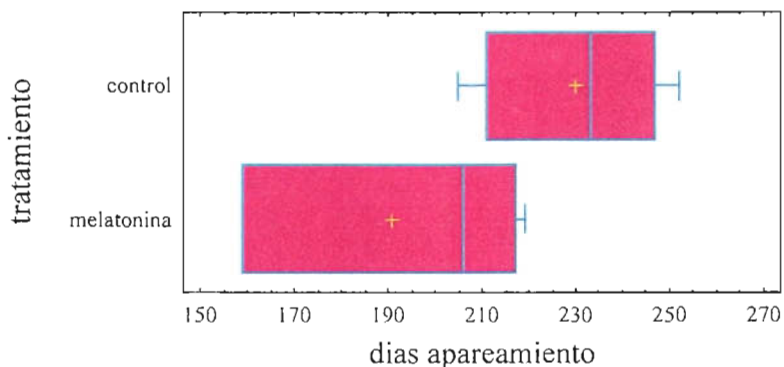
	Masa (g)	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)	Densidad (g/ml)
Media	4.0336	23.02	8.77	8.88	15.11	2.50
C.V.	0.75%	0.21%	0.26%	1.67%	4.8%	0.59%

Los resultados individuales se presentan en los anexos 1 y 2 .

En 1999, Amador descartó la compresión directa para elaborar sus bolos debido a la baja densidad de los mismos y a su fragilidad; sin embargo, los bolos obtenidos en el presente experimento tienen una densidad mayor a la obtenida por Amador (2.50 g/ml contra 1.92 g/ml) y una dureza igual a la obtenida en su formulación menos efectiva (15.11kp contra 15.71 kp); sin embargo, debe tomarse en consideración que los bolos de sulfametazina eran de mayores dimensiones que los obtenidos en este experimento; es decir, se obtuvieron bolos más densos y con mayor dureza que los obtenidos para sulfametazina.

Los animales tratados presentaron un período menor en días desde el inicio del tratamiento hasta su primer apareamiento, siendo este de 190 ± 28.7 días, mientras que el grupo control que no recibió melatonina presentó su primer estro y monta a los 230 ± 20.3 días; siendo esta diferencia significativa $P < 0.01$ como se muestra en la gráfica 5.

Fig. 5. Gráfica comparativa de tratamiento contra días hasta el primer apareamiento.

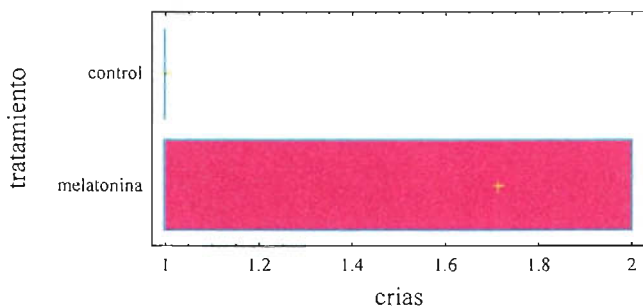


Las cajas de color muestran el área que abarca la distribución de los datos de cada grupo, donde (+) es la media, la línea vertical es la mediana, (—) es el valor mínimo y (—) es el valor máximo. En el tratamiento con melatonina no se observa valor mínimo, ya que varios sujetos presentaron el mismo valor.

Statgraphics plus. Versión 4. Statistical Graphics Corp. © 1994-2000

Con respecto al número de crías se observó que los animales tratados tuvieron 1.71 crías (cabritos) por hembra tratada, mientras que en el grupo control solamente nació una cría por cada hembra que parió, siendo esta diferencia altamente significativa entre grupos $P < 0.04$ como se observa en la figura 6.

Fig.6. Gráfica comparativa de tratamiento contra número de crías.



Las caja de color muestra el área que abarca la distribución de los datos del grupo tratado, donde (+) es la media. En el grupo no tratado se observa una línea vertical ya que el resultado fue el mismo para todos los sujetos del grupo.

Statgraphics plus. Versión 4. Statistical Graphics Corp. © 1994-2000

Estos datos son consistentes con lo reportado por diversos autores (Chemineaux, 1991; Chemineaux, 1993; Donovan, 1994; McMillan, 1989; Haresign, 1990; Folch, 1991; López, 1991) que utilizaron diversas formas farmacéuticas (principalmente implantes subcutáneos) de melatonina para adelantar la estación reproductiva y aumentar el tamaño de la camada en distintas partes del mundo. Los autores citados reportan que la reducción en el tiempo de apareamiento y el aumento de la camada sólo se dan cuando los niveles de melatonina en plasma se han mantenido elevados por períodos largos. Aunque en este experimento no se cuenta con información sobre la liberación in-vivo de la melatonina, los datos de fertilidad y prolificidad son similares a los obtenidos en esos casos, lo que nos permite pensar que la melatonina de los bolos se liberó de forma prolongada en las cantidades suficientes para lograr un aumento en la prolificidad y la fertilidad de los animales tratados.

Por ultimo, se tomaron placas radiográficas a todas las cabras, antes de iniciar el experimento (para observar el rumen sin bolo), a los 15 días de la administración y por último a los 30 días después de la administración. Se administraron dos bolos a cada cabra durante el experimento, para un total de 14 bolos, de los cuales uno desapareció de vista después de la primera radiografía (es decir por lo menos 15 días después de su administración), y se cree que pudo ser regurgitado por el animal. Otro bolo se fracturó y el pedazo faltante no aparece en la radiografía; por lo que se cree que pudo ser masticado por el animal al momento de su administración. La fragmentación de los bolos puede ser atribuida a una disminución de la consistencia del bolo producida por la porosidad que ocasiona a la matriz la disolución paulatina del bolo y que finalmente se fragmenta al ser masticado en la rumia (Amador, 1999), aunque no se cree que sea este el caso, pues en tales casos el bolo se rompe en varios pedazos pequeños, lo que no ocurrió aquí. La mayoría de los bolos (92.9%) se mantuvieron completos y en el rumen durante por lo menos 30 días. Ver figuras 7-10.



Fig.7. Radiografía del rumen antes de la administración del bolo.



Fig.8. Radiografía que muestra el bolo en el interior del rumen después de 15 días de su administración.

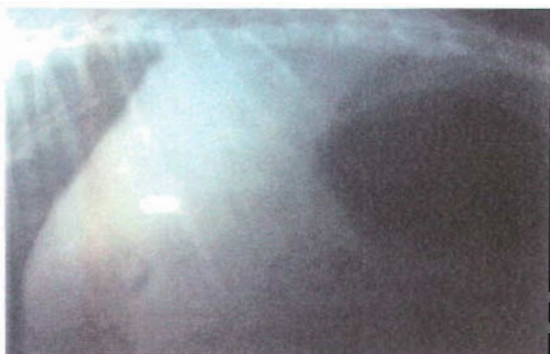


Fig.9. Radiografía que muestra el bolo en el interior del rumen después de 30 días de su administración.



Fig.10. Radiografía que muestra el bolo fracturado en el interior del rumen a los 10 días de su administración.

8. CONCLUSIONES.

- Al tener un contenido bajo de principio activo (90 mg de melatonina en un bolo de 4 g aproximadamente), la compresión directa resulto un método adecuado para producir bolos de melatonina con la densidad y la dureza requerida para su uso en rumiantes.
- Al mostrar su efectividad clínica y su costo considerablemente más bajo, los bolos de liberación prolongada de melatonina se convierten en una opción económica (en costo y en trabajo) para control estacional de la reproducción.
- Es necesario moler y tamizar la cutina antes de elaborar los bolos, ya que este es un factor crítico para lograr un mejor mezclado y bolos más homogéneos.
- Los bolos se administraron efectivamente de manera manual, presentando un bajo índice de regurgitación o masticación.
- El alto contenido de hierro reducido utilizado en la formulación produjo bolos de una alta densidad que permanecieron en el rumen durante por lo menos 30 días, lo que favorece su utilización como método de liberación prolongada.
- La utilización de los bolos de melatonina en cabras jóvenes permitió reducir significativamente ($P < 0.01$) el tiempo entre el primer estro y monta de los animales del grupo tratado con respecto al grupo control.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- La utilización de los bolos de melatonina en cabras jóvenes permitió aumentar significativamente ($P < 0.04$) el número de crías por camada entre los animales del grupo tratado con respecto al grupo control.

Sugerencias:

Aunque la compresión directa es un método bastante económico, se sugiere la investigación de otras técnicas de elaboración de los bolos, para evaluar su efectividad y su relación costo-beneficio.

También se sugiere evaluar la liberación in-vivo de la melatonina a través de sus perfiles plasmáticos y realizar estudios de estabilidad de los bolos, ya que no hay información disponible sobre la degradación de la melatonina.

Repetir el experimento varias veces, con lotes más grandes, para certificar su eficacia con miras a una posterior comercialización de los bolos elaborados.

7. LITERATURA CITADA.

Amador, E. (1999). "Fabricación de un bolo de liberación prolongada con sulfametazina sódica para el tratamiento de coccidiosis en cabras", Tesina, Especialización en productos farmacéuticos, FES-Zaragoza. U.N.A.M.

Balemans, M.G.M. (1979): "Indole metabolism in the pineal of the rat; some regulatory aspects". Prog. Brain Res. 52: 221-229.

Baszczyk, B., Udala, J. and Gczarzewicz, D. (2003). "Changes in estradiol, progesterone, melatonin, prolactin and thyroxine concentrations in blood plasma of goats following induced estrus in and outside the natural breeding season". Small Ruminant Research. (51), 3: 209-219.

Bittman, E.L., Kaynard, A.H., Olster, D.H., Robinson, J.E., Yellons, S.M. and Karsch, F.J. (1985) "Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe". Neuroendocrinology. 40: 409-418.

Blodinger, J. (editor) (1983). "Formulation of Veterinary Dosage forms". Marcel Dekker. U.S.A. pp. 135-173.

Budavari, S. (editor). (1996) "The Merck Index". (An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals) 12th ed. Merck and Co. Inc. USA. p. 5860.

Chemineaux, P., Berthelot, X., Daveau, A., Maurice, F., Viguié, C., Malpoux, B. (1993). "La mélatonine permet-elle la reproduction à contre-saison chez les mammifères d'élevage?". Contracept. Fertil. Sex. 21 (10): 733-738.

Chemineaux, P., Normant, E., Ravault, J.P., and Thimonier, J. (1986). "Induction and persistence of pituitary and ovarian activity in the out-of-season lactating dairy goat after a treatment combining a skeleton photoperiod, melatonin and the male effect. J. Reprod. Fert. 21, 497-504.

Chemineaux, P, Vandaele, E., Brice, G., Jardon, C. (1991). « Utilisation des implants de mélatonine pour l'amélioration des performances de reproduction chez la brebis ». Rcl. Méd. Vét. 167 : 227-239.

Dorlovan, A., Boland, M. P., Roche, J.F., O'Callaghan, D. (1994). "The effect of supplementary long days, a subcutaneous melatonin implant and exposure to a ram on the onset of the breeding season in ewes". Animal Reproduction Science. 34 . pp. 231-240.

Eldon, J. (1993) "Effect of exogenous melatonin and exposure to ram on the time of onset and duration of the breeding season in Icelandic sheep". Journal of Reproduction and Fertility. 99: 1-6.

Felig, Philip, et al. (1981). "Endocrinología y Metabolismo". McGrawHill. México. pp.148 -152.

Folch, J., Alabart, J.L., Garbayo, A., Echevoyen, E., Chemineaux, P. (1991). « Utilización de melatonina para mejorar la reproducción de ovejas Raza Aragonesa en primavera ». IV Jornadas sobre producción animal ITEA. Vol. Extra 11 (1): 142-144.

Gazzaniga, A., et al. (1998). "Problematiche relative all'allestimento di galenici previsti nella terapia MDB (Metodo di Bella): caratterizzazione dello stato solido e valutazione del comportamento alla dissoluzione di miscele e preparati contenenti melatonina". Acta Technologiae et Legis Medicamenti. 9 (1). pp. 37-48.

Genaro, A. R. (editor). (2003) . "Remington. Farmacia" . 20a. ed. Tomo I. Ed. Medica Panamericana. Argentina . pp. 136-157.

Goodman, L., Gilman, A. (1996). "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9a. ed. Vol. I. McGraw-Hill Interamericana. México. pp.265-267.

Gutiérrez, L.R., Jiménez, A.J.J., López, G.C., Ramírez, B.E. y Tejo, G.A. (2001). "Efecto de la melatonina y la GnRH sobre la actividad ovárica y la fertilidad en ovejas Suffolk en anestro". Memorias del Segundo Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos. -Asoc. Mex. de Técnicos Especialistas en Ovinos.

Gyurik, R.J. "Rumen retention devices" en Drug Delivery Devices. Marcel Dekker. USA. (4): 549-561.

Haresign, W., Peters, A.R., Staples, L.D. (1990). "The effect of melatonin implants on breeding activity and litter size in commercial sheep flocks in the U.K.". Anim. Prod. 50: 111-121.

Hernandez, H. E. (1996). "Análisis de las acciones ansiolíticas de la melatonina y el 5-hidroxitriptofol en la rata". Tesis. Químico Farmacéutico Biólogo. FES-Cuautitlán. UNAM.

Index Nominum: International Drug Directory. (2001) Edited by The Swiss Pharmaceutical Society and medpharm Scientific publishers. Germany.

Ishino, R. and Sunada, H. (1993). "Studies on application of wax matrix system for controlled drug release". Chem. Pharm. Bull. (41) 3: 586-589.

Karsch, F.J., Bittman, E. L., Foster, D. L., Goodman, R. L., Legan, S. J., and Robinson, J. E. (1984). "Neuroendocrine basis of seasonal reproduction". *Rec. Prog. Horm. Res.* 40: 185-232.

Karsch, F.J., Malpoux, B. Wayne, N.L., Robinson, J.E.. (1988) "Characteristics of the melatonin signal that provide the photoperiodic code for timing seasonal reproduction in the ewe" *Reprod. Nutr. Dev.*, 28: 459-472.

Knobil, E., Neill, J. D. (1994). "The Physiology of Reproduction". 2nd. ed. Vol. 2. Raven Press. U. S. A. 501 - 506, 567-569.

Lee, B-J., Parrot, K., Ayres, J., Sack, R. (1995). "Design and evaluation of an oral controlled release delivery system for melatonin in human subjects". *International Journal of Pharmaceutics.* 124: 119-127.

Lopez, S. and Inskeep, E.K. (1991). "Response of ewes of Mediterranean sheep breeds to subcutaneous implants of melatonin". *Livest. Prod. Sci.*, 27: 177-184.

Malpoux, B., Daveau, A., Maurice-Mandon, F., Duarte, G., and Chemineau, P. (1998). « Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe : presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone by in-situ microimplant delivery ». *Endocrinology.* 139: 1508-1515.

Malpoux, B., Vigiú, C., Skinner, D. C., Thiéry, J. C., Pelletier, J. and Chemineau, P. (1996). "Seasonal breeding in sheep: mechanism of action of melatonin". *Anim. Reprod. Sci.* 42: 109-117.

Matthews, C.D., Seamark, R.F. and Guerin, M.V. (1992). "Plasma melatonin profiles of Romney Marsh sheep in natural photoperiod and in acutely extended darkness". *J. Reprod. Fert.* 95:867-875.

McMillan, W.H. and Sealey, R.C. (1989). "Do melatonin implants influence breeding season in Coopworth ewes?" Proc. N.Z. Soc. Anim. Prod. 49: 43-45.

Mendoza, F. V. (1993). "Análisis de las acciones ansiolíticas de la melatonina en rata". Tesis. Químico Farmacéutico Biólogo. FES-Cuautitlán. UNAM.

Ortavant, R., Pelletier, J., Ravault., J.P., Thimonier, J, Volland-Nail, P. (1985). "Photoperiod: main proximal and distal factor of the circannual cycle of reproduction in farm animals". Oxford Rev. Reprod. Biol., 7:305-345.

Pope, D.G., Wilkinson, P.K., Egerton, J.R. and Conroy, J. (1985). "Oral Controlled-release delivery of ivermectin in cattle via an osmotic pump". Jour. Pharm. Sci. (74) 10: 71-133.

Quittet, E., et al. (1978). "La cabra. Guía practica para el ganadero". Ediciones Mundi-Prensa. España. Pp. 52-61.

Skinner, D.C., Robinson, J.E. (1995). "Melatonin binding sites in gonadotropic-enriched zona tuberalis of ewes". Journal of Reproduction and Fertility. 104: 243-250.

Steinlechner, S., and Nikolowitz, P. (1992). "Impact of photoperiod and melatonin on reproduction in small mammals". Anim. Reprod. Sci. 30: 1-28.

Thiéry, J.C., Chemineaux, P., Hernández, X., Migaud, M. and Malpoux, B. (2002). " Neuroendocrine interactions and seasonality ". Domestic Animal Endocrinology. (23), 1-2: 87-100.

Tomasz, M., Romanowicz, K. and Barcikowski, B. (2003). " Effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in anoestrus ewes following dopamine and opiate receptor blockade". *Anim. Reprod. Sci.* (81), 3-4: 245-259.

Trejo, G.A., Soto, G.R., Silva, M.C., Rico, P.O. y Rivera, S.S. (1987). "Comparación del uso de esponjas vaginales importadas y preparadas en el país, impregnadas con progestágenos para sincronizar el estro en ovinos". *Memorias de la Reunión Nacional de Investigación Pecuaria en México.*

Williams, L.M. and Helliwell, R.J.A. (1993). "Melatonin and seasonality in the sheep". *Anim. Reprod. Sci.* 33: 159-182.

Williams, A.H., McPhee, S.R., Reeve, J.L. and Staples, L.D. (1992). "Optimum use of subcutaneous melatonin implants to enhance the reproductive performance of seasonal and non-seasonal sheep joined in spring and early summer". *Anim. Reprod. Sci.* (30) 225-258.

Wuliji, T., Litherland, A., Goetsch, A.L., Sahlu, T., Puchala, R., Dawson, L.J. and Gipson, T. (2003). "Evaluation of melatonin and bromocryptine administration in Spanish goats. Part I. Effects on the out of season breeding performance in spring, kidding rate and fleece weight of does". *Small Ruminant Research.* (49) 1: 31-40.

Anexo 1.

Aparato digestivo de la cabra.

El aparato digestivo tiene como función triturar, reducir a finas partículas y digerir los alimentos. Comienza con la boca, los dientes y las glándulas salivares e incluye el estómago, el intestino grueso y delgado y culmina en el recto que desemboca al exterior por el ano. (Quittet, 1978). Ver figura 11.

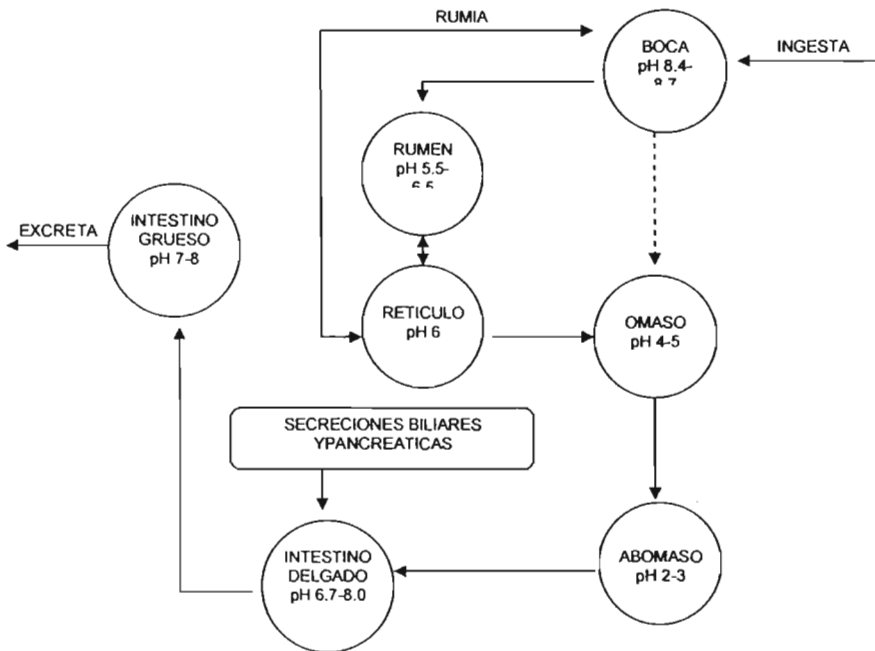


Figura 11. Diagrama del tracto gastrointestinal de los rumiantes (Pope, 1985).

El estómago de la cabra es voluminoso (20-30 litros) y ocupa casi toda la parte izquierda de la cavidad abdominal y como en otros rumiantes esta compuesto por cuatro compartimentos. Ver figura 12.

- El rumen es el compartimento mayor (más del 80% del volumen total) y esta provisto de poderosos músculos que al contraerse, contribuyen a la mezcla de los alimentos. El rumen esta recubierto por dentro de una mucosa cubierta de papilas que absorben algunos de los elementos sencillos resultantes de la digestión y se comunica con el retículo.
- El retículo es el más pequeño (entre 0.5 y 2.1 litros). Está situado delante del rumen y se apoya sobre la pared abdominal. El interior está tapizado por una mucosa cuyos relieves forman un dibujo en forma de red y esta llena de papilas; se comunica con el rumen por una amplia abertura.
- El omaso tiene dimensiones comparables a las del retículo y recibe el alimento que viene de este.
- El abomaso es de forma alargada (40-50 cm de largo) y tiene un volumen de 2-3 litros. Está situado a la derecha del rumen y reposa sobre el abdomen detrás del retículo y a través del piloro evacua su contenido hacia el intestino. Es la única parte del estómago que segrega jugos gástricos (Quittet, 1978).

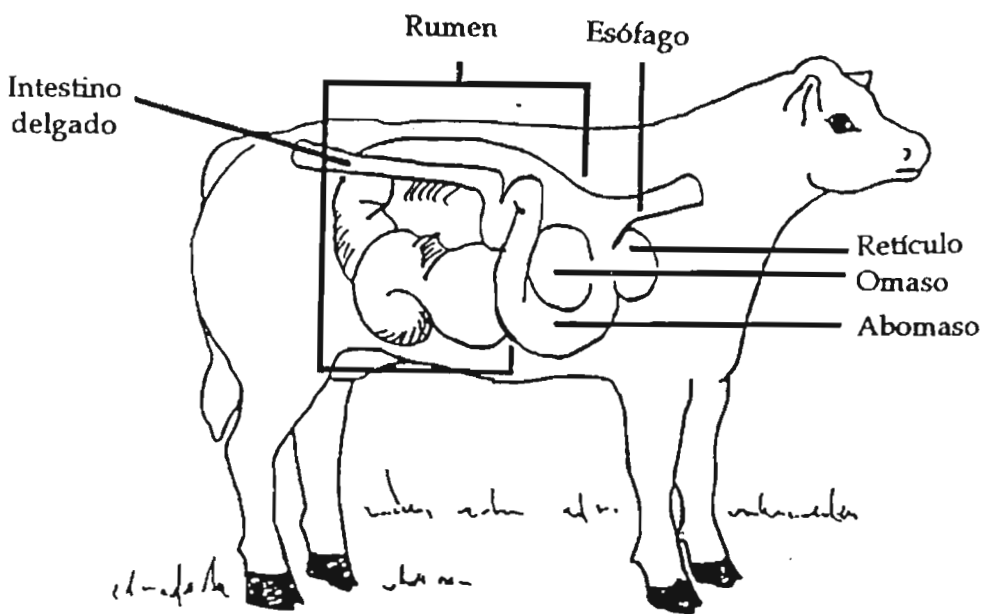


Figura 12. Diagrama de los cuatro compartimentos del estómago de Un rumiante donde se observa su posición en la cavidad abdominal.

(Gyurik, R).

La digestión.

Al ser ingeridos, los alimentos son rápidamente triturados en la boca por los molares y ahí son humedecidos por la saliva que se segrega en grandes cantidades. Este reblandecimiento continúa en el rumen al llegar el agua de bebida; la trituración en este compartimiento se da por el movimiento de sus músculos. Después de este proceso el contenido del rumen vuelve a iniciar su camino, pero en sentido contrario; este acto reflejo llamado rumia hace volver los alimentos a la boca por fracciones sucesivas o bolos alimentarios, y allí son sometidos a una nueva masticación y a una ensalivación más prolongada y completa.

Una vez masticado y ensalivado, el alimento es tragado de nuevo y vuelve al rumen donde los movimientos continúan. Las partículas de los alimentos pasan al retículo cuando son suficientemente pequeñas y fluidas. También existe regurgitación desde el retículo hacia el rumen, pero el paso desde éste hacia el omaso sólo se da cuando el alimento está lo suficientemente desmenuzado y líquido y por lo tanto ya no hay regurgitación hacia el retículo.

Finalmente el paso desde el omaso hacia el abomaso y de ahí al intestino y por último al recto, se da mediante contracciones y movimientos coordinados llamados movimientos peristálticos (Quittet, 1978)

Anexo 2.

Dimensiones de los bolos.

Bolo	Masa (g)	Largo (mm)	Espesor (mm)	Ancho (mm)
1	4.0178	22.97	8.97	8.75
2	4.0574	23.02	8.69	8.75
3	4.0790	23.01	8.82	8.76
4	4.1131	23.03	8.81	8.77
5	4.0948	23.02	9.06	8.89
6	4.1206	23.08	8.78	8.77
7	4.0324	23.09	8.85	8.77
8	4.0220	23.01	8.67	8.77
9	4.1059	23.00	8.87	8.76
10	4.0234	23.08	9.00	8.76
11	4.0051	23.01	8.77	8.76
12	4.0224	23.00	8.83	8.75
13	4.0045	23.01	8.75	8.77
14	4.0084	23.08	9.20	8.76
15	4.0706	23.10	8.76	8.76
16	4.0062	23.03	8.72	8.77
17	4.0121	23.00	8.85	8.77
18	4.0153	23.00	8.91	8.77
19	4.0084	22.99	8.95	8.78
20	4.0148	23.01	8.77	8.77
21	4.0010	23.01	8.85	8.77
22	4.0071	22.96	8.77	8.80
23	4.0126	23.00	8.95	8.74
24	4.0412	23.08	8.75	8.75
25	4.0413	22.90	8.91	8.78
26	4.0079	22.95	9.15	8.79
27	4.0139	23.06	8.67	8.77
28	4.0274	23.08	8.72	8.80
29	4.0524	23.03	9.06	8.78
30	4.0433	22.90	9.00	8.76
31	4.0299	22.90	8.77	8.75
32	4.0467	23.06	8.85	8.79
33	4.0117	23.00	8.79	8.78
34	4.0226	23.05	9.10	8.77
35	4.0464	23.02	8.80	8.75
36	4.0369	23.02	8.95	8.78
37	4.0683	23.08	9.08	8.76

38	4.0308	23.01	9.15	8.75
39	4.0148	23.10	8.69	8.76
40	4.0381	23.03	8.79	8.75
41	4.0763	23.00	9.15	8.78
42	4.0030	22.99	9.20	8.74
43	4.0024	23.09	8.90	8.79
44	4.0203	22.96	8.97	8.75
45	4.0259	23.01	8.83	8.78
46	4.0084	23.04	8.75	8.79
47	4.0051	22.96	8.91	8.75
48	4.0432	23.00	8.67	8.77

Masa de los bolos

X= 4.0336

$\sigma = 0.0304$

C.V.= 0.75%

Largo de los bolos.

X= 23.02

$\sigma = 0.0491$

C.V.= 0.21%

Espesor de los bolos.

X= 8.88

$\sigma = 0.1485$

C.V.= 1.67%

Ancho de los bolos.

X= 8.77

$\sigma = 0.0229$

C.V.= 0.26%

Anexo 3.

Densidad de los bolos.

Bolo	Masa (g)	Volumen desplazado (ml)	Densidad (g/cm ³)
1	3.980	1.6	2.49
2	3.982	1.6	2.49
3	3.988	1.6	2.49
4	4.042	1.6	2.53
5	4.018	1.6	2.51
6	4.020	1.6	2.51

$$\bar{X} = 2.50$$

$$\sigma = 0.0149$$

$$C.V. = 0.59\%$$

Dureza de los bolos.

Bolo	Dureza (Kp)
1	15.8
2	15.5
3	14.5
4	14.5
5	13.7
6	15.4
7	15.9
8	15.6

$$\bar{X} = 15.11$$

$$\sigma = 0.7339$$

$$C.V. = 4.8\%$$

Anexo 4.

Fertilidad y Prolificidad de las cabras.

CABRA	TRATAMIENTO	DIAS APAREAMIENTO- PARTO.	NUMERO DE CRIAS.
73	0	205	1
74	1	159	2
101	0	221	1
102	1	206	2
104	1	159	2
105	0	247	1
106	1	219	1
107	0	211	1
108	0	252	1
109	1	163	2
110	1	212	1
117	1	217	2
119	0	245	1

TRATAMIENTO 0

Días apareamiento.

Media	desv. Std	Error std	Mínima	Máxima
230.1666	20.3215	8.2962	205.0000	252.0000

Número de crías.

Media	desv. Std	Error std	Mínima	Máxima
1.0000	0.0000	0.0000	1.0000	1.0000

TRATAMIENTO 1

Días apareamiento.

Media	desv. Std	Error std	Mínima	Máxima
190.7142	28.7443	10.8643	159.0000	219.0000

Número de crías.

Media	desv. Std	Error std	Mínima	Máxima
1.7142	0.4879	0.1844	1.0000	2.0000

9. GLOSARIO.

Antigonadotrópa: que inhibe el funcionamiento de las gónadas.

Fertilidad: la capacidad de una hembra de producir al menos una cría en cada parto.

Fotoperíodo: duración del día considerado desde el punto de vista de sus efectos biológicos.

Glottis: orificio de la laringe, rodeado por las dos cuerdas vocales inferiores. También conocida como úvula.

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas (siglas en inglés). Sintetizada en el hipotálamo, controla la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH), que intervienen en el proceso reproductivo.

Gonadótropa: que favorece el funcionamiento de las gónadas.

Pinealectomizado: sujeto al que quirúrgicamente se le ha extraído la glándula pineal.

Prolificidad: la capacidad de una hembra de producir camadas más grandes (más de una cría).

Regurgitación: acción de regurgitar, es decir, retomar o refluir una sustancia en un conducto o cavidad fisiológica. En el caso específico de los rumiantes, retomar el alimento desde las dos primeras cavidades del estómago hacia la boca.

Rumen: primer compartimiento del estómago de un rumiante. (Ver anexo1).

Rumia: digestión de los rumiantes, que almacenan en el estómago la hierba no masticada, la regurgitan a continuación a la boca para que sufra una trituración antes de descender de nuevo al rumen y posteriormente pasar al abomaso donde se lleva a cabo la digestión gástrica.