



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

DESARROLLO DE UN PROGRAMA EN MULTIMEDIA PARA DISEÑO DE BOLOS INTRARRUMINALES CON SULFAMETAZINA SODICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

Y E S E N I A D I A Z E S P I N O Z A

ASESORES: DRA RAQUEL LOPEZ ARELLANO
Q F B ENRIQUE AMADOR GONZALEZ
M E N C ARMANDO CERVANTES SANDOVAL

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO DE MEX

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE

ATN Q. Ma del Carmen Garcia 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
Desarrollo de un Programa en Multimedia para Diseño de Bolos Intrarruminales
con Sulfametazina Sódica.

que presenta la pasante Yesenia Díaz Espinoza
 con número de cuenta 9656451-4 para obtener el título de
Química Farmacéutica Biológica

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"

Cuautitlan Izcahl Mex a 1 de Junio de 2002

PRESIDENTE M. V. Z. Gerardo Cruz Jimenez
 VOCAL Dra. Raquel Lopez Arellano
 SECRETARIO Q. F. B. Juan Chiu Chan
 PRIMER SUPLENTE Dra. Susana E. Mendoza Elvira
 SEGUNDO SUPLENTE Q. B. P. Martha E. Garcia Corrales

AGRADECIMIENTOS

☪ A Dios:

Gracias Jehová por permitirme alcanzar una meta más, por darme la fortaleza y confianza de mirar de frente la vida pese a los problemas y por los seres tan maravillosos que has puesto a mi lado

♥ A mis padres:

Liseco y Neryda

Mis dos grandes amores, que les puedo decir, gracias ya que toda la vida no me alcanzaria para agradecerles su amor, desvelos, apoyo, amistad, confianza y ejemplo.

† † A mis hermanos:

Jaime y Veany

Gracias por quererme tal cual soy, apoyarme y soportarme en mis malos momentos, los amo.

☪ A mis tíos:

Orlando y Mary

Por brindarme su hogar durante tanto tiempo.

† † † † A toda mi familia:

Por creer en mi.

☺☺☺☺ A mis amigos:

Rosy: Amigas como tú pocas en la vida, gracias por brindarme tu hogar, tu confianza y aprecio, que dios te bendiga a ti y a tu familia.

Bety: Gracias por dejarme compartir contigo las cosas simples pero maravillosas de la vida

Nuria: Gracias por tu sinceridad, tu aprecio y jalones de oreja.

Claudia: Gracias por soportar mis malos tratos y golpes, por ser mi amiga.

Alicia: Gracias por apoyarme y aconsejarme y abrirme las puertas de tu amistad y hogar.

Gris: Gracias por compartir los momentos difíciles y alegres conmigo

Miriam: Gracias por tu amistad, que dios bendiga tu nueva vida

Lizli: Gracias por tu amistad, sinceridad y paciencia para conmigo

Josefo: Porque aunque poco nos vemos nuestra amistad día a día se fortalece.

Edgar (flaquito) Gracias por demostrarme tu cariño en todo momento, que dios bendiga y conserve la gran nobleza de tu alma.

Agustin (Asus) Gracias por todos aquellos momentos compartidos durante la carrera y soportar mis estados de neurosis

Eugenio: Gracias por escucharme, apoyarme y soportarme en los malos momentos y compartir mis alegrías

A los ex-vecinos (Javo, Vick, Lalo y Gus): Por su amistad y porque sigan los reventones.

☐ A mis asesores:

Dra. Raquel L.: Por apoyarnos y creer en nosotros.

M. en C. Armando S.: Por cruzar toda la ciudad para apoyar nuestro trabajo y por los consejos dados

Q.F.B. Enrique A.: Por ser un gran profesor y un gran amigo.

☐ A mis Sinodales:

Por su valiosa aportación para este trabajo

➤ Al profesor Juan José: Gracias por su paciencia, confianza y soportarnos tanto tiempo en el LCEM.

☛ A mis profesores: Mara, Marthita, la Dra. Raquel, al profesor Rodolfo, Rafael Villalobos, Lfren Hernández, Enrique Amador y demás profesores de la PESC por dejar grandes enseñanzas no solo para mi profesión sino también para la vida.

☐ A Don Daniel: Por la paciencia y el apoyo técnico.

☪ Al grupo 1102: por haber sido el inicio de este camino y en especial a cecx, anita y Aminia.

☛ A la Generación 23: La mejor de todas

A Oscar Chávez: Por su colaboración para esta tesis y por brindarme su confianza y amistad

☛ A mis alumnos: Por su cariño y enseñanzas

Por último: A la UNAM por la educación que me brindo y a la PESC-Cuautitlán Campo 1 por ser mi segundo hogar y una parte de mi corazón

INDICE

GENERAL

DESARROLLO DE UN PROGRAMA EN MULTIMEDIA PARA DISEÑO DE BOLOS INTRARRUMINALES CON SULFAMETAZINA SÓDICA

INDICE

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	10
ABREVIATURAS	15
RESUMEN	19
INTRODUCCIÓN	21
OBJETIVOS	26

ÍNDICE GENERAL

I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SULFAMETAZINA	
1.1	NOMBRE QUÍMICO 28
1.2	NOMBRE COMÚN 28
1.3	FÓRMULA CONDENSADA Y ESTRUCTURA QUÍMICA 29
1.4	PESO MOLECULAR 30
1.5	ESTRUCTURA CRISTALINA 30
1.5.1	ÓPTICA DEL CRISTAL 33
1.6	COLOR, OLOR Y APARIENCIA 33
1.7	SÍNTESIS 33
1.8	ASPECTOS FARMACOLÓGICOS 34
II. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA SULFAMETAZINA	
2.1	SOLUBILIDAD EN SOLVENTES HIDROFILICOS Y LIPOFILICOS 37
2.2	DEPENDENCIA DE LA SOLUBILIDAD DEL pH 37
2.3	CONSTANTE DE DISOCIACIÓN 39
2.4	COEFICIENTE DE PARTICIÓN 40
2.5	HIGROSCOPICIDAD 41
2.6	PUNTO DE FUSIÓN 42
2.7	POLIMORFISMO EN SULFONAMIDAS 43
III. DATOS ANALÍTICOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
3.1	DATOS ANALÍTICOS DE PUREZA 46
3.1.1	PÉRDIDA POR SECADO 46
3.1.2	RESIDUOS DE IGNICIÓN 46
3.1.3	ELEMENTOS INORGÁNICOS Y METALES PESADOS 47
3.1.4	IMPUREZAS ORDINARIAS 47

3.2	DATOS ANALÍTICOS CUALITATIVOS	47
3.2.1	REACCIONES DE IDENTIFICACIÓN	48
3.2.2	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO	48
3.2.3	ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA	49
3.2.4	ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)	50
3.2.5	ESPECTROSCOPIA DE MASAS	52
3.2.6	ANÁLISIS TERMAL DIFERENCIAL	53
3.2.7	ENSAYO DE IDENTIDAD Y PUREZA POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	53
3.3	DATOS ANALÍTICOS CUANTITATIVOS	54
3.3.1	ENSAYO ANALÍTICO	55
3.3.2	MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETECTAR PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN	55
3.4	OTROS MÉTODOS DE ANÁLISIS	55
3.4.1	MÉTODOS VOLUMÉTRICOS	55
3.4.2	PRUEBAS COLORIMÉTRICAS	56
3.4.3	CROMATOGRAFÍA DE GASES	57
3.4.4	CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)	57
3.4.5	CROMATOGRAFÍA EN PAPEL	58

IV. ✓ CARACTERIZACIÓN FÍSICA, QUÍMICA Y FUNCIONAL DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA DE LOS PROVEEDORES DISPONIBLES EN EL MERCADO NACIONAL.

4.1	CARACTERIZACIÓN FÍSICA	59
4.1.1	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)	59
4.1.2	ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (UV)	62
4.1.3	ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR)	65
4.1.4	CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)	68
4.1.5	DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	72
4.2	CARACTERIZACIÓN QUÍMICA	73
4.2.1	ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA (E.A.A.)	74
4.2.2	DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE AGUA	77
4.2.3	CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN	78
4.3	CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA	82
4.3.1	CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN	82
4.3.2	DIFERENCIA DE VOLUMENES	85
4.3.3	DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO ESTÁTICO	86
4.3.4	DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO DINÁMICO	86
4.3.5	DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO SIN VIBRACIÓN	87
4.3.6	DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO CON VIBRACIÓN	87

V. EXCIPIENTES (LUBRICANTES, DENSIFICADORES Y RETARDADORES DE LA VELOCIDAD).

5.1	LUBRICANTES	90
5.1.1	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS LUBRICANTES	91
5.1.2	TIPOS DE LUBRICANTES UTILIZADOS EN LOS BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA	91
5.2	DENSIFICADORES	95
5.2.1	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS DENSIFICADORES	96
5.2.2	TIPO DE DENSIFICADORES UTILIZADOS EN LOS BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA	97
5.3	RETARDADORES DE LA VELOCIDAD	98

VI. ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD

6.1	ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD EN FARMACIA POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO Y ANÁLISIS TERMAL DIFERENCIAL	101
6.2	EL ANÁLISIS TÉRMICO EN ESTUDIOS DE INTERACCIÓN	102
6.2.1	ANÁLISIS TÉRMICO	102
6.2.2	ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL	106
6.3	CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	107
6.4	ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO	110
6.5	FACTORES QUE INFLUYEN EL BARRIDO EN DSC Y DTA	111
6.6	ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD DE LA MEZCLA DE SULFAMETAZINA-EXCIPIENTES PARA UNA FORMULACIÓN DE BOLOS PARA CABRAS.	112

VII. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA ✓

7.1	ESTABILIDAD Y ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	117
7.2	FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO	119
7.3	TIPOS DE ESTABILIDAD	121
7.4	ESTABILIDAD FÍSICA, QUÍMICA, MICROBIOLÓGICA Y BIOLÓGICA	121
7.5	OBTENCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA	122
7.6	ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACION	132

VIII. IMPORTANCIA DE LA COCCIDIOSIS EN LA CABRA

8.1	COCCIDIOSIS	137
8.2	FACTORES DETERMINANTES	140
8.3	FACTORES ASOCIADOS	141
8.4	CICLO BIOLÓGICO DE LA EIMERIA	142
8.5	CUADRO CLÍNICO	144
8.6	DIAGNÓSTICO	145
8.7	TRATAMIENTO	146

IX. FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA ANIMALES

9.1	PRESENTACIONES EN EL MERCADO ACTUAL	148
9.2	FUNDAMENTO	149
9.3	TABLETAS O BOLOS	149
9.4	BOLOS DE ACCIÓN PROLONGADA	151

X. DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN RUMEN RRD's

10.1	PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS	155
10.1.1	EL APARATO DIGESTIVO EN LA CABRA	155
10.1.2	DESARROLLO DEL APARATO DIGESTIVO EN LA CABRA	158
10.1.3	DIGESTIÓN DE LOS ALIMENTOS EN LA CABRA	160
10.2	OPORTUNIDADES PARA LA LIBERACIÓN DE ACTIVOS	164
10.3	RAZONES PARA EL ÉXITO PRESENTE DE LOS DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN RUMEN (RRD's)	165
10.4	PRINCIPIOS QUE GOBIERNAN EL DISEÑO Y LA FUNCIÓN DE LOS DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN RUMINAL	166
10.5	REGURGITACIÓN	166
10.6	AMBIENTE DEL RUMEN	168
10.7	RESISTENCIA AL ACTIVO	169
10.8	CONSIDERACIONES REGULATORIAS	170
10.9	DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN LENTA	171
10.9.1	DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN RETARDADA	172
10.9.2	DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN CONTINUA	174
10.10	DISPOSITIVO DE LIBERACIÓN INTERMITENTE	178

XI. MATRICES INERTES INSOLUBLES

11.1	MATRICES LIPÍDICAS	184
11.1.1	GRANULACIÓN POR FUSIÓN	186
11.1.2	EXCIPIENTES LIPÍDICOS	188
11.1.3	INFLUENCIA DEL PROCESO DE GRANULACIÓN	190
11.1.4	INFLUENCIA DEL EXCIPIENTE LIPÍDICO	193

11.1.5	INFLUENCIA DE LA CANTIDAD DE EXCIPIENTE LIPÍDICO	195
11.1.6	INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESIÓN	196
11.1.7	EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	196
11.1.8	EFECTO DE LA POROSIDAD	198
11.1.9	LA TORTUOSIDAD	199
11.1.10	EFECTO DE LA ESTRUCTURA INTERNA	200
11.1.11	INFLUENCIA DE LA SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO	202
11.2	FORMACIÓN DE MATRICES LIPÍDICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DENTRO DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA EN LECHO FLUIDO	203
11.3	PREPARACIÓN DE MICROESFERAS	205
11.4	SISTEMAS DE NÚCLEO EN CAPA	208

XII. MÉTODOS

12.1	PRIMERA ETAPA	214
12.1.1	EVALUACIÓN DE LOS EXCIPIENTES	214
12.2	SEGUNDA ETAPA	216
12.2.1	MÉTODO I : COMPRESIÓN DIRECTA	216
12.2.2	MÉTODO II : GRANULACIÓN POR FUSIÓN	217
12.3	TERCERA ETAPA	225
12.3.1	PRIMERA COMPRESIÓN	225
12.3.2	SEGUNDA COMPRESIÓN	225
12.4	PRUEBA DE LIBERACIÓN IN VITRO	228
12.4.1	INTEGRIDAD DE LOS BOLOS	232
12.5	PRUEBA DE LIBERACIÓN IN VIVO	237
12.5.1	ADMINISTRACIÓN DE LOS BOLOS	237
12.5.2	PERFILES PLAMÁTICOS	238
12.5.3	CUENTA DE OOQUISTES	240
12.5.4	ESTUDIOS DE RAYOS X	243
12.5.5	BOLOS DEL RUMEN	245

XIII. DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

13.1	DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE LOS BOLOS	252
13.2	DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR LA DISOLUCIÓN DE LOS BOLOS	252
13.3	DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR LOS PERFILES PLASMÁTICOS	261

XIV. DISEÑO DEL PROGRAMA COMPUTACIONAL MULTIBOL		
14.1	LA PC ¿QUÉ ES Y QUÉ PUEDE HACER?	277
14.2	LA COMPUTADORA EN LA EDUCACIÓN	278
14.3	SOFTWARE EDUCATIVO	280
14.4	¿QUÉ ES LO QUE CONVIERTE UN PC EN UN MPC?	281
14.5	EL MUNDO DE LOS MULTIMEDIOS	282
14.5.1	UN POCO DE HISTORIA	283
14.5.2	MULTIMEDIA Y EDUCACIÓN	283
14.5.3	CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS MULTIMEDIA	285
14.5.4	LOS MATERIALES MULTIMEDIA	287
14.5.5	EDICIÓN Y PRODUCCIÓN DE MULTIMEDIOS	289
14.5.6	CREACIÓN DE UN PRODUCTO MULTIMEDIA	289
14.5.7	APLICACIONES ESPECÍFICAS QUE PUEDEN TENER UNA PRESENTACIÓN MULTIMEDIA	290
14.6	VENTAJAS DE MULTIBOL	292
14.7	DESVENTAJAS DE MULTIBOL	293
14.8	HIPERTEXTO	293
14.8.1	ELEMENTOS BÁSICOS DE UN HIPERTEXTO	294
14.8.2	MODOS DE ACCESO A LA INFORMACIÓN HIPERTEXTUAL	295
14.9	MULTIMEDIA, HIPERTEXTO E HIPERMEDIA	296
14.10	¿QUÉ ES Y QUÉ SE PUEDE HACER CON <i>TOOLBOOK</i> ?	297
14.11	HERRAMIENTAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE APLICACIONES MULTIMEDIALES (<i>Toolbook</i>)	298
14.12	EL LUGAR DE LA COMPUTADORA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA	305
14.13	DESARROLLO DEL SISTEMA MULTIMEDIA "MULTIBOL"	309
XV. RESULTADOS		316
15.1	MANUAL DEL USUARIO	319
15.2	GUÍA DE INSTALACIÓN	322
15.3	PANTALLAS DEL SISTEMA	325
XVI. DISCUSIÓN		339
XVII. CONCLUSIONES		344
XVIII. BIBLIOGRAFÍA		346

INDICE DE TABLAS

INDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Pág.
CAPITULO I		
Tabla 1.1	Distancias de Enlace y Angulos de la Sulfametazina.	31
Tabla 1.2	Enlaces Intermoleculares: Enlaces de Hidrógeno y Contactos de Van der Waals para la Forma I de la Sulfametazina.	32
CAPITULO II		
Tabla 2.1	Coefficientes de partición aparentes de Sulfametazina no ionizada en varios sistemas de dos fases a 36 ° C.	41
Tabla 2.2	Características de los polimorfos de la Sulfametazina	45
CAPITULO III		
Tabla 3.1	Picos característicos de la Sulfametazina en el espectro de Infrarrojo	49
Tabla 3.2	Sistemas de elusión para separar Sulfametazina sódica.	54
Tabla 3.3	Revelador utilizado para la detección de Sulfametazina sódica.	54
Tabla 3.4	Pruebas colorimétricas de la sulfametazina sódica.	57
CAPITULO IV		
Tabla 4.1	Coefficientes de extinción a dos longitudes de onda $\lambda_1 = 300 \text{ nm}$ y $\lambda_2 = 243 \text{ nm}$.	63
Tabla 4.2	Resultados de la prueba de Tukey correspondiente al coeficiente de extinción 1 ($\lambda = 300 \text{ nm}$) y 2 ($\lambda = 243 \text{ nm}$) de la Sulfametazina sódica.	64
Tabla 4.3	Resultados de la prueba de Análisis de Varianza para el coeficiente de extinción correspondiente a $\lambda = 243 \text{ nm}$ y $\lambda = 300 \text{ nm}$ de la Sulfametazina sódica.	64
Tabla 4.4	Datos térmicos del hidrato y sulfametazina sódica.	69
Tabla 4.5	Resultados de la Determinación y Distribución del Tamaño de partícula de la Sulfametazina sódica.	72
Tabla 4.6	Longitud de onda de cada metal y elemento analizado en Absorción Atómica.	75
Tabla 4.7	Contenido de sodio determinado mediante la Espectroscopia de Absorción Atómica en los cuatro lotes de Sulfametazina sódica	76
Tabla 4.8	Análisis de Varianza aplicada para la concentración de sodio en la Espectroscopia de Absorción Atómica.	77
Tabla 4.9	Fecha de recepción y porcentaje de humedad promedio para los 4 lotes de Sulfametazina sódica	78
Tabla 4.10	Datos correspondientes a las respuestas proporcionadas por cada cromatograma de los 4 lotes de sulfametazina sódica	80
Tabla 4.11	Constante de Velocidad de consolidación para la Sulfametazina sódica	85
Tabla 4.12	Valores resultantes de las pruebas reológicas de la Sulfametazina sódica.	88
Tabla 4.13	Relación entre el ángulo de reposo y el flujo	89
Tabla 4.14	Interpretación del índice de Carr	89
Tabla 4.15	Relación de Haussner	89

Tabla	Descripción	Pág.
CAPITULO VI		
Tabla 6.1	Resumen de la información farmacéutica derivada del análisis térmico.	103
Tabla 6.2	Factores de estudio para evaluar la compatibilidad de la formulación de bolos de Sulfametazina sódica.	112
Tabla 6.3	Factores fijos para evaluar la compatibilidad de la formulación de bolos de Sulfametazina sódica.	112
Tabla 6.4	Diseño Factorial para evaluar la compatibilidad de la formulación de bolos de Sulfametazina sódica.	113
Tabla 6.5	Composición real de cada una de las mezclas de las formulaciones de bolos de Sulfametazina de acuerdo al diseño factorial.	114
CAPITULO VII		
Tabla 7.1	Constantes de velocidad aparentes de primer orden ($10^3 k_1, s^{-1}$) de la hidrólisis ácida catalizada 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidina (k_1, k_2) y 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (k_1).	126
Tabla 7.2	Constantes de velocidad catalítica específicas (mol^{-1}, s^{-1}) y parámetros termodinámicos de la hidrólisis ácida catalizada de 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidina (k_1, k_2) y 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (k_1).	127
CAPITULO VIII		
Tabla 8.1a	Especies de <i>Eimeria</i> caprinas más comunes.	137
Tabla 8.1b	Especies de <i>Eimeria</i> caprinas más comunes.	138
Tabla 8.1c	Especies de <i>Eimeria</i> caprinas más comunes.	139
CAPITULO IX		
Tabla 9.1	Formas de Dosificación para la Salud Animal.	148
Tabla 9.2	Rutas de Administración.	148
CAPITULO X		
Tabla 10.1	Agentes usados en los RRD's.	164
Tabla 10.2	Solventes comunes compatibles con el material del reservorio de las bombas osmóticas ALZET.	178
CAPITULO XI		
Tabla 11.1	Excipientes Lipídicos.	189
Tabla 11.2	Características Físicoquímicas de los Excipientes Lipídicos.	194
Tabla 11.3	Influencia de la naturaleza de los excipientes lipídicos sobre la velocidad de liberación de SMZ a partir de las tabletas.	194
Tabla 11.4	Solubilidad en agua de los principios activos utilizados en el estudio.	202
CAPITULO XII		
Tabla 12.1	Formulación tipo.	216
Tabla 12.2	Formulaciones para granulación.	217
Tabla 12.3	Resumen de las propiedades de flujo y las densidades de las dos granulaciones.	223
Tabla 12.4	Resultados para los bolos F1 y F2 en la primera compresión.	227
Tabla 12.5	Resultados para los bolos F1 y F2 en la segunda compresión.	227
Tabla 12.6	Esta muestra los resultados para el análisis de regresión lineal aplicando los datos de cada uno de los cuatro bolos.	232
Tabla 12.7	Distribución de las Cabras para el Estudio.	238

Tabla	Descripción	Pág.
CAPITULO XIII		
Tabla 13.1	Características generales de los bolos empleados para el estudio.	254
Tabla 13.2	Datos de disolución obtenidos.	257
Tabla 13.3	Sistemas obtenidos al elaborar las soluciones para obtener los datos de absorbancia para la matriz de calibración.	259
Tabla 13.4	Procedimiento de la extracción en fase sólida para la sulfametazina en agua.	263
Tabla 13.5	Factores estudiados en el comportamiento de muestras de sulfametazina preparada en agua en el proceso de extracción	263
Tabla 13.6	Resultados obtenidos del estudio de los factores relacionados con el comportamiento de las muestras de sulfametazina preparada en agua	265
Tabla 13.7	Procedimiento de la extracción en fase sólida para sulfametazina en plasma	266
Tabla 13.8	Métodos de extracción modificando la velocidad de flujo de los solventes y la presencia del estándar interno.	267
Tabla 13.9	Efectos de los factores estudiados sobre el porcentaje recuperado de sulfametazina preparada en plasma en el proceso de extracción.	267
Tabla 13.10	Condiciones óptimas para la extracción en la fase sólida de muestras de plasma con sulfametazina	269
Tabla 13.11	Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Acetonitrilo-Buffer de fosfatos (pH 6.4) 15:85.	270
Tabla 13.12	Fases móviles estudiadas con los respectivos tiempos de retención y coeico para la sulfametazina	272
Tabla 13.13	Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Metanol-Acetonitrilo-Ac. Acético (0.5%) 10:15:75 de muestras de plasma fortificado.	272
Tabla 13.14	Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Acetonitrilo-Ac. Acético (0.25%) 15:85 de muestras de plasma fortificado	273
Tabla 13.15	Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Acetonitrilo-Ac. Acético (0.5%) 15:85 de muestras de plasma fortificado	274

INDICE
DE FIGURAS

INDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Pág.
CAPITULO I		
Figura 1.1	Sulfametazina Base	29
Figura 1.2	Sulfametazina Sódica	29
Figura 1.3a	Sulfametazina cristales con forma de agujas	30
Figura 1.3b	Sulfametazina cristales con formas columnares	30
Figura 1.3c	Sulfametazina cristales con forma de paquetes de platos	30
Figura 1.4	Conformación molecular de la sulfametazina	32
Figura 1.5	Síntesis de la Sulfametazina.	34
CAPITULO II		
Figura 2.1	Equilibrios de la Sulfametazina	40
CAPITULO III		
Figura 3.1	Espectro IR de la Sulfametazina	48
Figura 3.2	Espectro ultravioleta de soluciones acuosas de Sulfametazina en agua, en HCl 0.01N y en NaOH 0.01 N.	50
Figura 3.3	Espectro de RMN de la Sulfametazina.	51
Figura 3.4	Estructura 1.-Sulfametazina R-CH ₃ ; Estructura 2.-Sulfamerazina R-H	51
Figura 3.5	Espectro de Masas de la Sulfametazina.	52
CAPITULO IV		
Figura 4.1a	Fotografías de SEM a un aumento de 200X de Sulfametazina sódica A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2.	60
Figura 4.1b	Fotografías de SEM a un aumento de 700X de Sulfametazina sódica: A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2.	60
Figura 4.1c	Fotografías de SEM a un aumento de 1000X de Sulfametazina sódica A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2.	61
Figura 4.1d	Fotografías de SEM a un aumento de 3000X de Sulfametazina sódica A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2.	61
Figura 4.2	Espectros de Ultravioleta (UV) para los cuatro lotes de Sulfametazina Sódica: A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	62
Figura 4.3a	Espectro de IR de la Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 2000 cm ⁻¹ a 500 cm ⁻¹ . A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	66
Figura 4.3b	Espectro de IR de la Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 4000 cm ⁻¹ a 500 cm ⁻¹ . A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	67
Figura 4.4a	Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 40-500 °C A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	69
Figura 4.4b	Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 50-340 °C A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	70
Figura 4.4c	Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 50-150 °C A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	71
Figura 4.4d	Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 280-340 °C A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2	71
Figura 4.5	Curva de distribución de Frecuencia del Tamaño de Partícula	73
Figura 4.6	Porcentaje de agua en los 4 lotes de Sulfametazina sódica	78

Figura	Descripción	Pág.
CAPITULO IV		
Figura 4.7	Cromatograma correspondiente a las 6 eluciones de cada lote de Sulfametazina Sódica superpuestos en una sola señal.	79
Figura 4.8	Cinética de consolidación de la Sulfametazina sódica.	83
Figura 4.9	Cinética de consolidación de la Sulfametazina sódica.	84
Figura 4.10	Constantes de velocidad.	84
CAPITULO V		
Figura 5.1.	Fotografía del Estearato de Magnesio obtenida por SEM a un aumento de 360X	93
Figura 5.2	Fotografía del talco obtenida por SEM a un aumento de 1200X.	94
Figura 5.3	Fotografía del dióxido de silicio coloidal obtenida por SEM a un aumento de 600X.	95
CAPITULO VI		
Figura 6.1	Endoterma To Temperatura de inicio de transición, Te Temperatura de inicio de transición extrapolada, Tm Temperatura pico.	104
Figura 6.2	Diagrama esquemático de un DTA típico	107
Figura 6.3	Sección transversal de un DSC (Dupont 910).	108
Figura 6.4	Diagrama esquemático de un DSC Perkin Elmer.	110
Figura 6.5	Diagrama esquemático de un TG.	111
CAPITULO VII		
Figura 7.1	Factores ambientales que influyen en la transformación o envejecimiento de los productos farmacéuticos.	120
Figura 7.2	Factores relacionados con el producto que pueden inducir la transformación del mismo.	120
Figura 7.3	Productos de degradación de la Sulfametazina.	123
Figura 7.4	Separación por cromatografía en capa fina de los productos de hidrólisis ácida-catalizada de la sulfadimidina (1), 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (8) y de sustancias estándares apropiadas: (2) sulfadimidina, (3) ácido sulfanílico, (4) sulfanilamida, (6) 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina, (7) 2-amino-4,6-dimetilpirimidina	123
Figura 7.5	Mecanismo simplificado de la hidrólisis ácida catalizada de sulfadimidina	124
Figura 7.6	Constantes de velocidad de primer orden aparentes contra la concentración de iones hidrógeno, $[H^+]$, para hidrólisis de sulfadimidina	128
Figura 7.7	Constantes de velocidad de primer orden aparentes contra la concentración de iones hidrógeno, $[H^+]$, para hidrólisis de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (ADMP)	128
Figura 7.8	Cromatogramas y espectro de los productos de degradación de la Sulfametazina sódica.	129
Figura 7.9	Hidrólisis de la Sulfametazina en el Grupo Sulfamido	130
Figura 7.10	Hidrólisis de la Sulfametazina entre el Grupo Sulfamido y el carbono del heterocíclico	131
Figura 7.11	Mecanismo simplificado de la solvolisis de la sulfametazina	134

Figura	Descripción	Pág.
CAPITULO VIII		
Figura 8.1	Ciclo biológico del género <i>Eimeria</i> .	144
CAPITULO X		
Figura 10.1	Organos internos vistos por la izquierda.	158
Figura 10.2	Organos internos vistos por la derecha.	158
Figura 10.3	Esquema del estómago. Cabra Adulta (izquierda). Cabra Joven (derecha).	159
Figura 10.4	Ilustración de los movimientos jaw-opening y closing (abriendo y cerrando quijada) durante el periodo de ruminación.	162
Figura 10.5	Ejemplos de dispositivos orales de liberación prolongada para rumiantes.	168
Figura 10.6	Ejemplos de dispositivos de retención en rumen.	173
Figura 10.7	Esta figura muestra los tres tamaños de las bombas osmóticas ALZET.	175
Figura 10.8	Sección transversal de una bomba osmótica mostrando el reservorio cilíndrico para la solución de prueba, la capa de agente osmótico, y la cubierta semipermeable exterior de la bomba	176
Figura 10.9	Comparación de las velocidades de liberación y capacidades del reservorio de las bombas osmóticas ALZET.	177
CAPITULO XI		
Figura 11.1	Representación esquemática de los mecanismos de liberación	183
Figura 11.2	Matriz insoluble con principio activo sólido dispersado.	196
Figura 11.3	Estructura interna de una matriz lipídica mostrando una trayectoria recta de penetración del medio (izquierda), y la desviación de la línea recta (tortuosidad)	201
Figura 11.4	Esquema de la distribución de la matriz lipídica-principio activo dentro de cápsulas de gelatina dura después de la fluidización.	204
Figura 11.5	Microfotografía que expone la apariencia morfológica de un lote de microesferas de cera de abeja que contienen ácido valpróico.	206
Figura 11.6	Diagrama de una tableta core-in-cup.	209
Figura 11.7	Diagrama esquemático de una tableta core-in-cup (núcleo en copa).	211
Figura 11.8	Tableta core-in-cup de teofilina.	212
CAPITULO XII		
Figura 12.1	Microfotografía de una partícula de cutina, la barra corresponde a 1000 μm (1 mm)	215
Figura 12.2	Fotografía de cristales de Sulfametazina Sódica en microscopio óptico, la barra corresponde aproximadamente a 10 μm .	215
Figura 12.3a	Micrografías partículas de hierro reducido, la barra corresponde a 100 μm (1 mm)	215
Figura 12.3b	Micrografía partícula de hierro reducido (aumento), la barra corresponde a 10 μm .	215
Figura 12.4	Diagrama de Flujo para Compresión Directa	216
Figura 12.5	Diagrama de Flujo para Granulación por Fusión.	217

Figura	Descripción	Pág.
Figura 12.6	Mezcla física para la compresión directa.	220
Figura 12.7a	Bolos obtenidos por compresión directa de la mezcla.	220
Figura 12.7b	Bolos obtenidos por compresión directa de la mezcla.	220
Figura 12.8	Mezcla física con cutina molida.	221
Figura 12.9	Bolos obtenidos por compresión directa de mezcla física con cutina molida.	221
Figura 12.10	Bolos cilíndricos a las cuatro horas de disolución en agua a 37°C y 60 r.p.m.	222
Figura 12.11	Bolos cilíndricos secos después de 4 horas de disolución en agua a 37°C y 60 r.p.m.	222
Figura 12.12	Cinética de consolidación para las granulaciones.	224
Figura 12.13	Evolución de la densidad aparente de las granulaciones en función del número de asentamientos.	224
Figura 12.14	Dimensiones de los bolos.	226
Figura 12.15	Procedimiento para la formación del compuesto colorido característico de Sulfonamidas cuantificable por espectrofotometría visible.	228
Figura 12.16	Preparación de la curva de calibración empleando el método colorimétrico.	229
Figura 12.17	Procedimiento para la determinación de las concentraciones de Sulfametazina Sódica en la prueba de disolución.	230
Figura 12.18	Concentración de la Sulfametazina sódica contra tiempo.	231
Figura 12.19	Porcentaje liberado de Sulfametazina sódica contra tiempo.	231
Figura 12.20a	Superficie F1 24 horas. La barra corresponde a 100µm.	233
Figura 12.20b	Superficie F1 48 horas. La barra corresponde a 10µm.	234
Figura 12.20c	Cristales y/o impresiones de cristales de la Sulfametazina en la cutina después de 48 horas. La barra corresponde a 10µm.	234
Figura 12.21a	Bolo F1 intacto arriba y bolo F1 24 horas abajo.	235
Figura 12.21b	Interior del bolo F1 a las 24 horas.	235
Figura 12.22a	Bolo F2 24 horas, superficie e interior.	235
Figura 12.22b	Bolo F2 48 horas, superficie e interior.	236
Figura 12.22c	Bolo F2 72 horas, superficie e interior.	236
Figura 12.23	Jaula Metabólica (A) y administración del Bolo (B)	237
Figura 12.24	Perfiles plasmáticos promedio de Sulfametazina	239
Figura 12.25	Conteos promedio de oocistos	240
Figura 12.26	Consumo promedio de alimento	241
Figura 12.27	Ganancia promedio de peso de las cabras	243
Figura 12.28a	Radiografía de Cabra sin bolo	244
Figura 12.28b	Radiografía de Cabra mostrando bolo entero	244
Figura 12.28c	Radiografía de Cabra mostrando bolo fragmentado	244
Figura 12.29	Bolo 1 F2 regurgitado. Comparación con un bolo entero	246
Figura 12.30	Bolo 2 regurgitado. Comparación con un bolo intacto	246
Figura 12.31	Superficie de los bolos regurgitados.	247

Figura	Descripción	Pág.
CAPITULO XII		
Figura 12.32	Micrografía de un poro de la matriz, la barra corresponde a 100 μ M.	247
Figura 12.33	Micrografía de la superficie de un bolo sobre una partícula de hierro. La barra corresponde a 100 μ M.	248
Figura 12.34	Micrografía de estructura con cristales de sulfá. La barra corresponde a 10 μ M.	248
Figura 12.35	Micrografía de estructura con impresiones de sulfá. Barra de 10 μ M.	248
Figura 12.36	Micrografía de estructuras esféricas. La barra corresponde a 10 μ M.	249
CAPITULO XIII		
Figura 13.1a	Comparación de soluciones estándar de SMZ-Na	254
Figura 13.1b	SMZ-Na en presencia de diferentes cantidades de medio de disolución con bolo placebo.	255
Figura 13.2	Procedimiento para la determinación de las concentraciones de Sulfametazina sódica durante la disolución (método de Bratton-Marshall). Se realizó la disolución por duplicado	256
Figura 13.3	Barrido de la solución estándar de SMZ-Na en NaOH 0.1N.	258
Figura 13.4	Procedimiento para obtener los datos de la matriz de calibración	263
Figura 13.5	Efecto del pH del búfer de fosfatos, el método de acondicionamiento y la cantidad de metanol sobre el porcentaje recuperado de sulfametazina disuelta en agua.	265
Figura 13.6	Relación entre el % de recuperación de sulfametazina con el procedimiento de extracción y el volumen utilizado	268
Figura 13.7	Comparación de la dispersión obtenida en los porcentajes recuperados de sulfametazina en función del método de extracción en fase sólida	268
Figura 13.8	Análisis espectral de los picos cromatográficos de sulfatiazol y la sulfametazina de muestras de plasma fortificado en la fase móvil Metanol-Acetonitrilo-Ácido acético (0.05%) 10:15:75	273
Figura 13.9	Análisis espectral de los picos cromatográficos de sulfatiazol y la sulfametazina de muestras de plasma fortificado en la fase móvil Acetonitrilo-Ácido acético (0.25%) 15:85	274
Figura 13.10	Análisis espectral de los picos cromatográficos de sulfatiazol y la sulfametazina de muestras de plasma fortificado en la fase móvil Acetonitrilo-Ácido acético (0.5%) 15:85.	275
CAPITULO XIV		
Figura 14.1	Diferencia entre texto e hipertexto	294
Figura 14.2	Diagrama que muestra la relación entre Multimedia, Hipertexto e hipermedia	296
Figura 14.3	Esquema que muestra la relación entre Multimedia, Hipertexto e hipermedia	297
Figura 14.4	Jerarquía de los objetos en Toolbook	303
Figura 14.5	Diagrama de flujo	314
Figura 14.6	Diagrama de Navegación	315

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
A	Absorbancia
A_{243}	Absorbancia a 243 nm después del tiempo t
A_{∞}	Absorbancia a 243 nm después del tiempo $t = \infty$
A_0	Absorbancia a 243 nm después del tiempo $t = 0$
HA	Acido conjugado
A	Acido ionizado
PABA	Acido p-aminobenzoico
Sac	Acido sulfanilico
H ₂ O	Agua
ADMP	2-amino-4,6-dimetilpirimidina
DMA	Análisis dinámico mecánico
DTA	Análisis térmico diferencial
TG	Análisis termogravimétrico
TMA	Análisis termomecánico
θ	Angulo de reposo
AN	Anilina
A	Area de transición de la muestra
HLB	Balance Hidrofílico-Lipofílico
MAAB	Bromuro de alquiltrimetilamonio
H	Calor de transición de la muestra
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
Q	Cantidad de activo liberado por unidad de superficie al tiempo t
cl	Centilitros
cm ⁻¹	Centímetros a la menos uno
cm ³	Centímetros cúbicos
γ	Coefficientes de actividad
r	Coefficiente de correlación
r ²	Coefficiente de determinación
D	Coefficiente de difusión del principio activo en el medio de disolución
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	Coefficiente de extinción
cv	Coefficiente de variación
[H ⁺]	Concentración de iones hidronio
A	Concentración del principio activo sólido en la matriz en g/ml (termino expresado en la ecuación de Higuchi)
pKa	Constante de disociación
K	Constante de Higuchi
Ka	Constante de ionización del acido conjugado
R	Constante de los gases ideales

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
k, k ₁	Constantes de velocidad
k	Constante de velocidad de asentamiento
k'	Colum capacity ratio
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
TLC	Cromatografía en Capa Fina
c. b. p.	Cuanto baste para
RRD	Del inglés; "Rumen Retención Devices"
TS	Del inglés <i>Test Solution</i> solución de ensayo
ρ	Densidad
ρ_n ; dn	Densidad a n número de asentamientos
ρ_a	Densidad aparente
ρ_c	Densidad compactada
ρ_0 ; d0	Densidad del polvo a 0 asentamientos
ρ_f ; df	Densidad del polvo a un número infinito de asentamientos
ρ_{max}	Densidad máxima
ρ_{min}	Densidad mínima
DM5	Diferencia mínima significativa
R _r	Distancia recorrida por la muestra entre la distancia recorrida por la fase móvil "factor de retardo"
ΔG	Energía libre de Gibbs
ΔH	Entalpía
AS	Entropía
F1	Formulación uno
F2	Formulación dos
SGF	Fluido gástrico simulado
SIF	Fluido intestinal simulado
°	Grados
°C	Grados centígrados
°C min	Grados centígrados por minuto
g l	Grados de libertad
°K	Grados kelvin
g/cm ³	Gramos por centímetros cúbicos
g/min	Gramos por minuto
g/ml	Gramos por mililitro
g/mol	Gramos por mol
g/s	Gramos por segundo
g seg	Gramos por segundo
HFC	Hidroxietilcelulosa
HDMP	2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina
OH	Hidroxilo
I(OH)	Índice Hidroxilo

ABREVIATURA	DESCRIPCION
IR	Infrarrojo
$[H_3O^+]_p$	Ion hidronio de precipitación
J/g	Joules por gramo
Kcal/mol	Kilocaloria por mol
kg/cm ²	Kilogramo por centimetro cuadrado
k _J	Kilojoules
kp	Kilopounds
λ	Longitud de onda
λ _{-max}	Longitud de onda máxima
®	Marca registrada
+/-	Mas menos
M	Masa del bolo en g
μ	Media
x	Media
MHz	Megahertz
μg/ml	Microgramos por mililitro
μl	Microlitros
μm	Micrometros
SEM	Microscopia Electrónica de Barrido
HSM	Microscopia en Caliente
mg	Miligramos
mg/kg	Miligramos por kilogramo
mΩ	Milohm
ml	Mililitros
ml/min	Mililitros por minuto
mmHg	Milímetros de mercurio
Mpa	Milipascales
MCP	Mínimos Cuadrados Parciales
mol/dm ³	Mol por decimetro cúbico
M	Molaridad
Ts	Muestra de referencia
nm	Nanómetros
N·m ²	Newton por metro cuadrado
N	Normalidad
N	Observaciones
ppm ml	Partes por millon por mililitro
W	Peso de la muestra
P.M	Peso molecular
pH _p	pH de precipitación
π	Pi
PEG	Poliethilenglicol
PVP	Polyvinilpirrolidona

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
%RH	Porcentaje de humedad relativa
w/w	Porcentaje peso peso
ϵ	Porosidad de la matriz
pH	Potencial hidrógeno
R	Rango manejado para la muestra
m/z	Relación masa carga
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.p.m.	Revoluciones por minuto
NaA	Sal
Na ⁺ A	Sal ionizada
SSA	Secretaría de Salud
S ₀	Solubilidad acuosa
Cs	Solubilidad del principio activo en el medio de disolución
SDMP	Sulfametazina
SMZ	Sulfametazina
NaSMZ	Sulfametazina Sódica
SA	Sulfanilamida
T	Temperatura absoluta
T ₀	Temperatura de inicio de transición
T _e	Temperatura de inicio de transición extrapolada
T _r	Temperatura de referencia
T _m	Temperatura pico
t	Tiempo
T. R.	Tiempo de retención
t _{max}	Tiempo máximo
τ	Tortuosidad de la matriz
UV	Ultravioleta
USPXXII	United States Pharmacopeia
C	Velocidad de la carta
V ₁₀	Volumen a los 10 golpes utilizando
V ₅₀₀	Volumen a los 500 golpes utilizando
V	Volumen del bolo en cm ³
V ₀	Volumen inicial

RESUMEN

RESUMEN

Así como los grandes visionarios han soñado con mundos extraños y maravillosos, plenos de tecnología y conocimiento, de igual manera multimedia es una puerta para aprovechar la riqueza cultural y científica generada por la humanidad a través del tiempo, con el sólo hecho de abrir el mundo encerrado en pequeños discos compactos de bajo precio o tener acceso a ella a través de la red mundial de Internet o World Wide Web. Más sin embargo, no debemos olvidar que quien crea esta posibilidad es un ser humano y quien tendrá la responsabilidad de conocer y guiar su propio acervo será usted. Hoy en día, multimedia esta siendo aplicada en múltiples áreas como medicina, ingeniería, comunicación y arquitectura con diversos fines como lo son la educación, el diseño, el mercadeo solo por mencionar algunos. Destaquemos pues que no podía quedar atrás el área farmacéutica

En el presente trabajo se desarrollo un Sistema Computacional en Ambiente multimedia denominado "MULTIBOL" en el cual se presentan los siguientes capitulos:

1. Características Generales de la Sulfametazina
2. Caracterización Física, Química y Funcional de la Sulfametazina
3. Excipientes Utilizados en los Bolos
4. Estudios de Compatibilidad Sulfametazina-Excipientes
5. Estudios de Estabilidad
6. Generalidades de la Coccidiosis
7. Formas de Dosificación para Animales
8. Dispositivos de Retención en Rumen
9. Matrices Inertes Insolubles
10. Métodos para la fabricación de Bolos

El sistema "MULTIBOL" se concibió tomando en cuenta el hecho de que una forma farmacéutica incluye una gama de conocimientos demasiado amplia, además se considero que el campo de la salud animal proporciona una gran oportunidad para la introducción de nuevos dispositivos. Por tanto, es necesario señalar que "MULTIBOL" se elaboró con la

ayuda de un grupo interdisciplinario conformado por profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Para desarrollar "MULTIBOL" se recopiló la información generada sobre los bolos de sulfametazina sódica, la cual fue organizada, depurada y sistematizada. En primer lugar la información fue plasmada en un trabajo escrito en la cual se abordan los temas descritos arriba ampliamente y posteriormente esta información fue integrada a través del *Authoring Toolkit* para el cual también fue necesario una previa recopilación de material gráfico (imágenes, fotos, etc.), además de la captura, digitalización y edición de video y sonido.

El sistema "MULTIBOL" cuenta con los siguientes elementos.

ELEMENTO	NUMERO
Pantallas	106
Palabras clave (Hotwords)	96
Imágenes	380
Archivos de sonido	15
Archivos de video	7
Animaciones	15
Objetos gráficos	78

A groso modo como resultados principales tenemos:

- Un sistema multimedia "MULTIBOL" que compila todo lo referente al desarrollo de una forma farmacéutica sólida (bolos de sulfametazina sódica).
- Un libro electrónico que muestra el tema en extenso.

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes avances científicos y tecnológicos de nuestros días dentro del área farmacéutica sigue siendo una enorme necesidad el surgimiento de nuevos compuestos para las enfermedades ya existentes y las que van surgiendo y no sólo quedarse ahí sino buscar la forma de dosificación adecuada.

En la sección de tecnología farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se desarrolló una forma farmacéutica de uso veterinario (Bolos de Sulfametazina Sódica) para el tratamiento de la coccidiosis caprina. La metodología que se siguió para este se presenta en este trabajo en un programa interactivo en ambiente multimedia "MULTIBOL" con la finalidad de mostrar a los estudiantes de la carrera de Q.F.B. un caso de estudio de cómo desarrollar un medicamento y de esta forma apoyar la formación de dichos estudiantes.

MULTIBOL se concibió tomando en cuenta el hecho de que una formulación (ya sea con un principio activo conocido o nuevo) involucra un gran conjunto de conocimientos como la caracterización de excipientes y principio o principios activos, desarrollo de métodos analíticos y selección de procesos de fabricación sólo por mencionar algunos, así MULTIBOL condensa toda la información relacionada con el desarrollo de comprimidos farmacéuticos veterinarios "Bolos de Sulfametazina Sódica" permitiendo a los estudiantes y profesores del área farmacéutica lo siguiente:

- Adquirir y transmitir la información en una forma atractiva, amena, digerible e interactiva mediante la integración de recursos como hipertexto, imágenes, videos, animaciones y sonidos.
- Consultar sólo aquellos temas de interés
- Obtener un ritmo de aprendizaje individual "no todos asimilamos con la misma rapidez", logrando así mejores resultados en este

- Disminuir los tiempos empleados en la comprensión del tema.

Para desarrollar el sistema computacional MULTIBOL se recopiló, depuro y sistematizo la información. Posteriormente se elaboró un diagrama de flujo de datos para delimitar la información y facilitar el diseño de la interface de usuario, este diagrama sirvió de base para construir el diagrama de navegación que nos muestra la relación entre temas, subtemas y subsubtemas. También fue necesario el digitalizar imágenes, sonido y video, elaborar animaciones y objetos gráficos como diagramas, tablas y gráficos que apoyaran la información presentada, lo cual se integro con el *authoring Asymetrix Toolbook versión 8*. Todo lo mencionado se hizo mediante diferentes etapas: análisis y especificación de los requerimientos, diseño, desarrollo o elaboración, depuración, corrección, empaquetamiento y documentación

Además del sistema computacional MULTIBOL, se anexa a este trabajo un libro electrónico que incluye la información en extenso, y en la cual el usuario puede consultar e imprimir sólo aquella que le sea de interés.

El tratamiento de la información en MULTIBOL, y en el trabajo escrito que se presenta a continuación a pesar de tener la misma profundidad se hizo de forma diferente, ya que en MULTIBOL la presentamos de forma resumida, atractiva y amena, mientras en el escrito se presenta la información en extenso.

El contenido del presente trabajo de manera resumida es el siguiente

Capítulo 1- Características Generales de la Sulfametazina: Aquí se muestran los nombres comunes, químicos, estructura cristalina, síntesis, aspectos farmacológicos de la sulfametazina entre otros

Capítulo II- Características Físicoquímicas de la Sulfametazina: Se incluyen aspectos como la dependencia de la solubilidad del pH, la constante de disociación, la constante de partición, la higroscopicidad, el punto de fusión etc.

Capítulo III-Datos analíticos del Principio Activo: En este capítulo se muestra la espectroscopia infrarrojo, la espectroscopia UV, la RMN, el análisis termal diferencial, el ensayo analítico etc.

Capítulo IV-: Caracterización Física, Química y Funcional de la Sulfametazina Sódica de los proveedores disponibles en el mercado nacional: En este se analizan las características físicas, químicas y reológicas de 4 lotes de Sulfametazina sódica de tres proveedores de México, mediante estudios de espectroscopia, microscopia, distribución del tamaño de partícula etc.

Capítulo V-Excipientes: Describe la función, ventajas y desventajas de los lubricantes, densificadores y retardadores de la velocidad y además muestra las características de los excipientes comúnmente utilizados en los bolos.

Capítulo VI-Estudios de Compatibilidad Describe a rasgos generales lo que es un estudio de compatibilidad, la utilidad del análisis termico en estudios de interacción y las diferentes técnicas con que se cuentan y además se presenta un estudio de compatibilidad de la mezcla Sulfametazina-excipientes para una formulación de bolos para cabras.

Capítulo VII-Estudios de Estabilidad de la Sulfametazina Expone generalidades acerca de lo que es la estabilidad, los tipos de estabilidad y los factores que influyen, además incluye varios estudios de estabilidad realizados a la sulfametazina.

Capítulo VIII-Importancia de la Coccidiosis en la Cabra: Describe la importancia económica de la cabra, la etiología de esta enfermedad, los factores determinantes y asociados a ella, el ciclo biológico del agente causal, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Capítulo IX-Formas de Dosificación para Animales: Expone las diversas formas de dosificación para animales, el porque utilizar bolos y no tabletas y diversas patentes de bolos veterinarios.

Capítulo X-Dispositivos de Retención en Rumen: Describe los principios fisiológicos de la cabra como la constitución de su aparato digestivo, la digestión de los alimentos. Este capítulo también muestra las razones para el éxito presente en los dispositivos de retención en rumen, los principios que gobiernan el diseño y función de los dispositivos de retención ruminal etc.

Capítulo XI-Matrices Inertes Insolubles: Expone la importancia de las matrices como sistemas de liberación sostenida, los mecanismos involucrados en la liberación del principio activo, los agentes utilizados para la formación de matrices, el proceso de granulación por fusión etc.

Capítulo XII-Métodos: Muestra la fabricación de bolos desde el procedimiento, las evaluaciones realizadas a las formulaciones como a los bolos, la administración de estos a las cabras y los resultados obtenidos

Capítulo XIII-Desarrollo de Métodos Analíticos: Para evaluar aspectos como la estabilidad, la disolución de los bolos, así como los perfiles plasmáticos de sulfametazina en la cabra

Capítulo XIV-Aspectos Computacionales: Describe la importancia y ventajas que tienen los multimedia en la educación, las definiciones de hipertexto, hipermedia y multimedia, la forma en que fue desarrollado MULTIBOL y los diagramas de flujo y navegación.

En la parte final se exponen los resultados, el manual del usuario, la guía de instalación, la discusión y las conclusiones.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- ❏ Elaborar un programa interactivo en ambiente multimedia que permita mostrar como se desarrolla una forma farmacéutica sólida (Comprimidos Veterinarios), partiendo de la caracterización de las materias primas, desarrollo de métodos analíticos, selección del proceso de fabricación, estudios de estabilidad y estudios de evaluación in vivo a fin de apoyar la formación de los estudiantes de Q.F.B. en el área de Tecnología Farmacéutica

OBJETIVOS PARTICULARES

- ❏ Conjuntar la información generada acerca de los bolos de sulfametazina sódica ordenándola en función de los estudios de preformulación, desarrollo de métodos analíticos, estudios de estabilidad y evaluación in vivo para facilitar el tratamiento de la información.
- ❏ Analizar y seleccionar la información compilada.
- ❏ Aprender a manejar las herramientas que son necesarias para elaborar un programa interactivo en multimedia a través de cursos de capacitación de dichas herramientas.
- ❏ Diseñar un diagrama de flujo para describir el contenido del programa interactivo a desarrollar
- ❏ Sistematizar la información básica a cerca del desarrollo de formas farmacéuticas sólidas de tal manera que se pueda describir con claridad los principios y factores involucrados en este.

- ❑ Elaborar un sistema computacional utilizando el programa ToolBook II versión 8 y herramientas de macromedia.
- ❑ Diseñar la interfase de usuario-computadora que permite el uso interactivo del sistema creado en multimedia.
- ❑ Probar y depurar el sistema computacional obtenido.
- ❑ Elaborar los manuales técnico y de usuario que apoyen el uso del programa elaborado.
- ❑ Entregar a las instancias correspondientes el sistema multimedia desarrollado, para su evaluación y difusión.

PARTE I
ASPECTOS
FARMACEUTICOS

**CAPITULO I:
CARACTERISTICAS
GENERALES DE LA
SULFAMETAZINA**

CAPÍTULO I

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SULFAMETAZINA

La infección con parásitos, especialmente aquellos que afectan el tracto gastrointestinal como las coccidias y que bajo algunas circunstancias causan grandes pérdidas en los rebaños de cabras, ha llevado a establecer tratamientos adecuados para estos animales, siendo las sulfonamidas uno de los grupos de fármacos más utilizados por su actividad quimioterapéutica destacando dentro de este la Sulfametazina la cual es utilizada en su forma de sal como principio activo de la forma farmacéutica desarrollada (Bolos de Sulfametazina Sódica) dentro del presente trabajo. A continuación se presentan las generalidades de esta molécula.

(http://www.ces.cas.gov.edu.kw/staff/med_ag/07/parazitos.html/Smith M C (1997))

1.1 NOMBRE QUÍMICO

SULFAMETAZINA BASE

4-Amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidil) benzensulfonamida; N4-(4,6-dimetil-2-pirimidil) sulfanilamida. 4,6-dimetil-2-sulfonilamidopirimidina.

(J. Harvey, A. Jones (1978: 401 pp))

SULFAMETAZINA SÓDICA

4-Amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidil) benzensulfonamida sódica, N4-(4,6-dimetil-2-pirimidil) sulfanilamida sódica. 4,6-dimetil-2-sulfonilamidopirimidina sódica. Sal de sodio de 4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina.

(J. Harvey, A. Jones (1978: 401 pp))

1.2 NOMBRE COMÚN

SULFAMETAZINA BASE

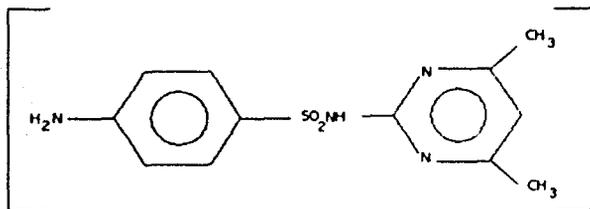
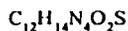
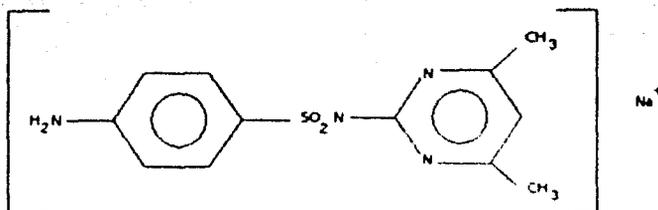
Sulfadimidina, Sulfadimerazina, Sulfamidina, Sulfadimetilpirimidina

(http://www.ces.cas.gov.edu.kw/staff/med_ag/07/parazitos.html/Smith M C (1997))

SULFAMETAZINA SÓDICA

Sulfadimetilpirimidina soluble, Sulfadimidina soluble, Sulfametazina soluble.

Sulfametazina sódica. (Clarke, s. 1956 984 985 pp)

1.3 FORMULA CONDENSADA Y ESTRUCTURA QUÍMICA**SULFAMETAZINA BASE****Figura 1.1 Sulfametazina Base****SULFAMETAZINA SÓDICA****Figura 1.2 Sulfametazina Sódica**

1.4 PESO MOLECULAR

SULFAMETAZINA BASE = 278.33 g/mol

SULFAMETAZINA SÓDICA = 300.3 g/mol (Clarke et al., 1966:964-965 pp)

1.5 ESTRUCTURA CRISTALINA

En un estudio estructural de la sulfametazina, expone mediante la examinación microscópica que los cristales de sulfametazina recristalizados en varios solventes tienen diferentes hábitos pero presentan un único polimorfo (Llamado forma I) Los cristales desde las mezclas benceno etanol y de acetato de etilo fueron creciendo idénticos y exponiendo forma de agujas (Fig. 1.3a), los cristales en etanol presentaron formas columnares y asimétricamente truncadas (Fig. 1.3b) y los hábitos cristalinos en diclorometano presentaron forma de paquetes de platos (Fig. 1.3c)



Figura 1.3a

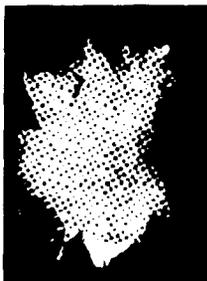


Figura 1.3b



Figura 1.3c

(Moore, Ltd., 1983:427 pp.)

La determinación de la estructura cristalina de la sulfametazina (Forma I) $C_{12}H_{14}N_4O_2S$. P.M. 262 (obtenida mediante el programa PLUTO "Program for Plotting Molecular and Cristal Structures") en alcohol absoluto presentó las siguientes dimensiones y ángulos de la celda unitaria: a = 0.7426 (2) nm, b = 1.8874 (8) nm, c = 0.9317 (2) nm, $\beta = 9.906 (2)^\circ$, v = 129.6 nm³; Z = 4, ρ_{cal} = 1.38 g cm⁻³; Mo-K α ($\lambda = 0.071069$ nm), grupo espacial P2₁/a

Para completar el presente estudio, se midieron parámetros cristalinos y se determinó la estructura de la forma I. La sulfametazina exhibe deslocalización de electrones π (Tabla 1.1) dirigiendo a una conjugación intensa a nivel radical piramidal y un efecto quinónico marcado sobre el grupo aminobenceno. Aparentemente este efecto facilita la solubilidad del compuesto y consecuentemente incrementa la biodisponibilidad. La estructura cristalina está contenida a la vez por tres ligaduras de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals (Tabla 1.2). La conformación molecular se presenta en la figura 1.4.

(Mauri, *loc. cit.* 1981:422-43pp)**Tabla 1.1 Distancias de Enlace y Ángulos de la Sulfametazina.** (Mauri, *loc. cit.* 1981:423 pp)

Distancia de Enlace, $\times 10$ nm			
C(1)-N(7)	1.373 (6)	S(8)-N(11)	1.632 (4)
C(1)-C(2)	1.399 (6)	N(11)-C(12)	1.402 (5)
C(1)-C(6)	1.392 (6)	C(12)-N(13)	1.336 (5)
C(2)-C(3)	1.372 (6)	C(12)-N(17)	1.319 (5)
C(3)-C(4)	1.397 (6)	N(13)-C(14)	1.346 (5)
C(4)-C(5)	1.382 (5)	C(14)-C(15)	1.387 (6)
C(4)-S(8)	1.738 (4)	C(14)-C(18)	1.495 (7)
C(5)-C(6)	1.375 (6)	C(15)-C(16)	1.366 (6)
S(8)-O(9)	1.427 (3)	C(16)-N(17)	1.354 (5)
S(8)-O(10)	1.438 (3)	C(16)-C(19)	1.505 (7)
Ángulo de enlace, °			
O(10)-S(8)-N(11)	109.1 (2)	C(15)-C(16)-C(19)	121.6 (4)
O(10)-S(8)-O(9)	119.0 (2)	N(7)-C(1)-C(2)	121.0 (4)
S(8)-N(11)-C(12)	127.9 (2)	N(7)-C(1)-C(6)	120.1 (4)
N(11)-C(12)-N(13)	113.5 (4)	C(6)-C(1)-C(2)	118.9 (4)
N(11)-C(12)-N(17)	117.6 (4)	C(3)-C(2)-C(1)	120.1 (4)
N(17)-C(12)-N(13)	128.9 (4)	C(4)-C(3)-C(2)	120.6 (4)
C(12)-N(13)-N(14)	115.5 (4)	C(5)-C(4)-C(3)	119.3 (4)
N(13)-C(14)-C(15)	120.3 (4)	C(5)-C(4)-S(8)	119.8 (3)
N(13)-C(14)-C(18)	117.0 (4)	C(3)-C(4)-S(8)	120.8 (3)
C(15)-C(14)-C(18)	122.7 (4)	C(6)-C(5)-C(4)	120.3 (4)
C(14)-C(15)-C(16)	119.0 (4)	C(4)-S(8)-N(11)	108.6 (2)
N(17)-C(16)-C(15)	121.7 (4)	C(4)-S(8)-O(9)	108.8 (2)
N(17)-C(16)-C(19)	116.7 (4)	C(4)-S(8)-O(10)	107.9 (2)
		O(9)-S(8)-N(11)	103.0 (2)

Las desviaciones estándar son dadas entre paréntesis.

Tabla 1.2 Enlaces Intermoleculares: Enlaces de Hidrógeno y Contactos de Van der Waals para la Forma I de la Sulfametazina. (Mansour, *loc. cit.* 1983, 425 pp.)

Enlaces de Hidrógeno			
Código para simetría			
I, x, y, z			
II, 2 - x, 1 - y, 2 - z			
III, -0.5 + x, 0.5 - y, z			
IV, 1.5 - x, -0.5 + y, 2 - z			
N(7) _I - H(7) ... N(17) _{II}		0.3097 nm	
N(11) _I - H(11) ... O(10) _{III}		0.2947 nm	
N(7) _I - H(7) ... N(13) _{IV}		0.3212 nm	
Contactos de Van der Waals			
N(7).....C(3)	0.3408 nm	N(7).....C(18)	0.3456 nm
O(9).....C(3)	0.3393 nm	O(9).....C(15)	0.3321 nm
O(10).....C(6)	0.3415 nm	O(9).....O(10)	0.3481 nm
C(1).....C(2)	0.3395 nm		

Aquí no se incluyen los enlaces y contactos que son < 0.35 nm.

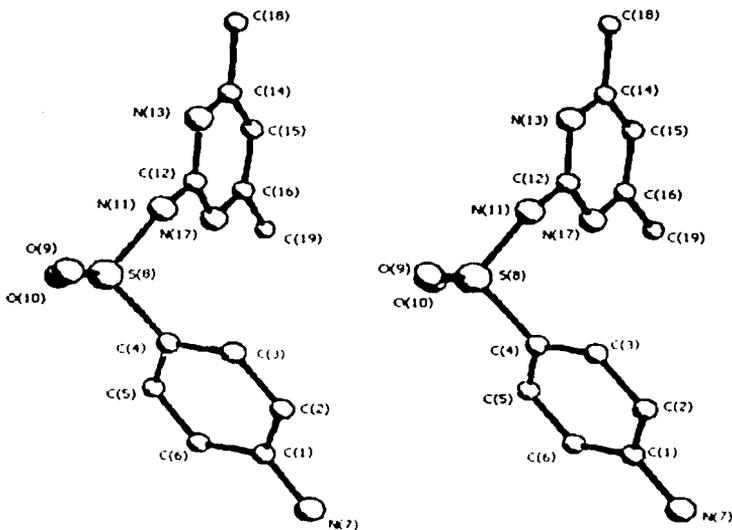


Figura 1.4 conformación molecular de la sulfametazina. (Mansour, *loc. cit.* 1983, 426 pp.)

1.5.1 OPTICA DEL CRISTAL

La sulfametazina no exhibe actividad óptica debido a que no tiene centro de simetría. (Klaas, 1978 407 pp)

1.6 COLOR, OLOR Y APARIENCIA.

SULFAMETAZINA BASE:

Polvo blanco a blanco crema inoloro o casi inoloro, sabor amargo y sensible a la luz. (Klaas, 1978 401 pp, Química Carmel <http://www.sps.com.mx/grupos/pa-szan.html>)

SULFAMETAZINA SÓDICA:

Cristales higroscópicos blancos o blanco crema, inoloro o casi inoloro y con sabor amargo. Se decolora lentamente y se descompone por exposición a la luz, por exposición al aire absorbe bióxido de carbono y se vuelve cada vez menos soluble en agua. (Química Carmel <http://www.sps.com.mx/grupos/pa-szan.html>)

1.7 SINTESIS

La sulfametazina es preparada por reacción de cloruro de acetilsulfanilo con 2-amino-4,6-dimetilpirimidina suspendida en piridina seca o en acetona y pindina, seguido por hidrólisis alcalina de la 2-(N⁴-acetilsulfanilamido)-4,6-dimetilpirimidina, la sal resultante es neutralizada con SO₂. La 2-amino-4,6-dimetilpirimidina es preparada por condensación acetilacetona con carbonato de guanidina en tolueno.

Alternativamente esta puede ser preparada por condensación de cantidades equimolares sulfanilguanidina y acetilacetona directamente. Este es precipitado en la presencia de agua en forma de cristales amarillo pálido (Fig. 1.5) (Klaas, 1978 411 pp)

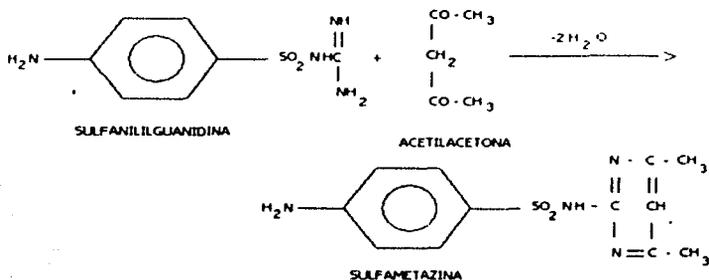


Figura 1.5 Síntesis de la Sulfametazina. (Fleury, Klaus: 1978: 413 pp)

1.8 ASPECTOS FARMACOLOGICOS

Las cabras son afectadas por una invasión de parásitos llamada coccidiosis, y afecta principalmente a animales jóvenes. Esta es una infección sumamente común llegando al 100% del total de los casos estudiados. Para entender la magnitud del problema originado por esta parasitosis, basta señalar que en 1965, el departamento de agricultura de los E.E.U.U. indicó que las pérdidas anuales debida a la coccidiosis en la producción ganadera y avícola en el país fueron de 6.5 millones dólares. Las sulfonamidas han sido y son recomendadas para la prevención y/o tratamiento de la coccidiosis, el tratamiento exitoso de las infecciones utilizando sulfas, depende de la presencia de una población infectante sensible al tratamiento, concentraciones adecuadas del fármaco en sangre y tejidos, y la presencia de las defensas celulares y humorales del hospedero. Se requiere de una fagocitosis activa para la remoción final del agente infeccioso. Clínicamente las sulfas han demostrado mejores resultados cuando son administradas durante estados de infección aguda. Durante esta etapa los mecanismos de defensa humoral y celular del hospedador están siendo movilizados y actúan conjuntamente con los efectos del fármaco. La terapia con sulfas, generalmente es improductiva en situaciones de infección crónica.

402-467-611-616 pp. Rev. d. R. F. (1991: 75 pp)

Metabolismo del fármaco. La sulfametazina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, así que su administración es oral. La sulfametazina es altamente acetilada, cerca de 60% al 90% en sangre esta presente como un derivado N4-acetileno, cuando su acetilación es lenta entonces se encuentra en una proporción de sólo 16% al 37%. Cerca de un 50% de la dosis, es excretada en orina en 48 horas. Del material excretado más del 15% no es metabolizado, pero por arriba del 95% pueden ser derivados del acetilo.

201

Mecanismo de acción antibacteriano: Una concentración alta de sulfonamida es bactericida y una concentración moderada es bacteriostática. Al impedir la multiplicación del organismo patógeno, las sulfonamidas dan la oportunidad a las defensas del cuerpo para que se movilicen y destruyan a los organismos invasores. Como se menciona anteriormente las sulfonamidas poseen gran importancia terapéutica en las primeras etapas de una infección bacteriana aguda:

- 1) Cuando las bacterias patógenas tienen un alto nivel metabólico que incorpora pronto la sulfonamida a la célula.
- 2) Cuando el sistema reticulo-endotelial es capaz de fagocitar los agentes patógenos
- 3) Antes de que el proceso inflamatorio crónico produzca barreras en los tejidos que impidan la difusión del medicamento.

Las sulfonamidas inhiben el desarrollo bacteriano al impedir que el PABA (ácido p-aminobenzoico) sea incorporado a la molécula de dihidropterico (precursor inmediato del ácido fólico) inhibiendo dihidropterato sintetasa enzima que cataliza la condensación. Según la ley de acción de masas la sulfonamida reemplaza al PABA cuando se haya en concentraciones más grandes, la sustitución impide la asociación de este factor de crecimiento con una enzima de las bacterias. Cuando se aumenta experimentalmente el PABA se puede reemplazar a la sulfonamida y reanudarse el crecimiento bacteriano normal. Los microorganismos sensibles son los que deben sintetizar su propio ácido fólico, las bacterias que pueden utilizar folato preformado no son afectadas. Las sulfonamidas no

afectan las células de los mamíferos mediante este mecanismo, ya que ellas requieren ácido fólico preformado y no pueden sintetizarlo. (Booth, N. H.: 1968 715-729, 794 pp. Goodman, A. G.: 1991 1019 pp. Meyer, J. L.:

1981 312,313 pp.)

Concentración terapéutica: En plasma, la sulfametazina sódica libre, se encuentra en un rango del 50-100 $\mu\text{g/ml}$. Después de una dosis oral de 1.5 g, 8 acetiladores lentos logran que la concentración plasmática de sulfadimidina alcance los niveles entre 64 a 88.4 $\mu\text{g/ml}$ en un tiempo de 3 a 4 horas; pero después de una administración similar, 8 acetiladores rápidos, logran una concentración plasmática de 38.8 a 64.1 $\mu\text{g/ml}$ en un tiempo de 3 horas.

(Clarke s.: 1966 964-965 pp.)

Vida media: Los datos derivados a partir de la excreción urinaria, son de 1 a 5 horas para acetiladores rápidos y de 3 a 6 horas para acetiladores lentos. (Clarke s.: 1966 964-965 pp.)

Volumen de distribución: el volumen de distribución es de 0.6 litros/kg de peso

Enlace a proteínas plasmáticas: La sulfametazina sódica se enlaza a proteínas plasmáticas en un 60 a 90% de su concentración. (Clarke s.: 1966 964-965 pp.)

Dosis: Una dosis inicial de aproximadamente 3 g, seguida de 0.5 a 1.5 g en un intervalo de 6 horas. (Clarke s.: 1966 964-965 pp.)

Limite máximo de residuos: La U. S. Food y la FDA establecieron como niveles de residuos seguros para todas las sulfonamidas 10 ppm. Entre los métodos para determinar sulfonamidas en leche, carne, plasma y otros fluidos tisulares se encuentran: la cromatografía en capa fina, la cromatografía de gases y la HPLC. Por otro lado, la sulfametazina es ampliamente metabolizada en los ruminantes y desde el punto de vista público se ha enfatizado que la sulfametazina es acetilada muy rápida y completamente en el humano, por tanto, trazas de sulfonamidas en tejidos comestibles y leche no causarían reacciones adversas en el hombre debido a que el tiempo de residencia es muy corto. (Clarke s.:

1966 964-965 pp.)

**CAPITULO II:
CARACTERISTICAS
FISICOQUIMICAS DE LA
SULFAMETAZINA**

CAPÍTULO II

2. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA SULFAMETAZINA

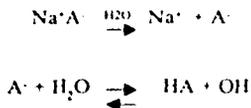
Dentro de las características físicoquímicas de la Sulfametazina se destacan la solubilidad en solventes hidrofílicos y lipofílicos, la dependencia de la solubilidad del pH, la constante de disociación, el coeficiente de partición, la higroscopicidad, el punto de fusión y el polimorfismo en sulfonamidas. A continuación se abordan cada una de ellas.

2.1 SOLUBILIDAD EN SOLVENTES HIDROFÍLICOS LIPOFÍLICOS

La sulfametazina es casi insoluble en agua (150 mg/100ml a 29°C, 192 mg/100 ml a 37°C y pH 7.0) (Index Merck, 1968); soluble 1 en 120 de etanol, 1 en 2500 de éter y en 600 de cloroformo; soluble en ácidos minerales diluidos y en soluciones acuosas de álcali (hidróxidos y carbonatos). La sal sódica presenta características de solubilidad de 1 en 2.5 partes de agua y 1 en 60 de etanol (Index Merck, 1968) y su solubilidad en solución amortiguadora de fosfatos 0.1 M con pH de 5.5 es de 600 mcg/ml. (Index Merck, 1968)

2.2 DEPENDENCIA DE LA SOLUBILIDAD DEL pH

Una variable muy importante en lo que concierne a la preparación y a la acción de activos es el pH, en lo que respecta a la solubilidad tenemos que si a una sal, NaA, es adicionada agua para dar una concentración C_s , ocurren las siguientes reacciones:



Si el pH de la solución es bajo, más del A^- puede ser convertido a el ácido no ionizado, HA, en concordancia con el Principio de Le Chatelier. Eventualmente puede obtenerse el pH,

bajo el cual la cantidad de HA formado excede esta solubilidad acuosa, S_o , y el ácido precipita desde la solución, este pH, bajo el cual la precipitación ocurre, puede ser designado como pH_p . En este punto, en el cual la cantidad de HA formado es justo igual a S_o , se produce un balance de masa sobre la cantidad total de activo en solución.

$$C_s = [\text{HA}] + [\text{A}^-] = S_o + [\text{A}^-]$$

Reemplazando $[\text{A}^-]$ como una función del ion hidronio da:

$$C_s = S_o + \frac{K_a C_s}{[\text{H}_3\text{O}^+]_p + K_a}$$

donde K_a es la constante de ionización del ácido conjugado, HA, y $[\text{H}_3\text{O}^+]_p$ referidas a la concentración ion hidronio arriba de la cual ocurre la precipitación. Esta ecuación puede ser reorganizada dando

$$[\text{H}_3\text{O}^+]_p = K_a \frac{S_o}{C_s - S_o}$$

Tomando logaritmos, da

$$\text{pH}_p = \text{p}K_a + \log \frac{C_s - S_o}{S_o}$$

Esto es, el pH bajo el cual ocurre la precipitación puede ser visto como una función de la cantidad de sal adicionada inicialmente, el pKa y la solubilidad el ácido libre formados desde la sal. (Reynolds, 1983: 242-243 pp)

En las sulfonamidas tenemos que la solubilidad se incrementa con el aumento de pH.

(www.mppp.org.es/MEM/PAL/mppp/por/Tribuna/9999/SULFAMETAZINA.html)

2.3 CONSTANTE DE DISOCIACIÓN

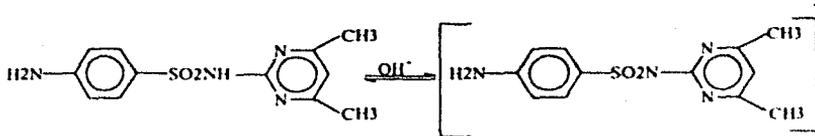
La magnitud del pKa de una sustancia química de ionización débil representa una medida adecuada de su tendencia a perder o aceptar un protón, en disolución acuosa. El pKa de un fármaco se emplea con mucha frecuencia para la determinación de la fracción ionizada y no ionizada del mismo, en una solución de pH determinado. Una sustancia puede tener varios pKa, según el número de grupos funcionales que posea. Si el compuesto presenta a la vez grupos ácidos y básicos, se clasifica como anfótera tal es el caso de la sulfametazina.

Los métodos más usuales para determinar el pKa son la valoración potenciométrica y el análisis espectrofotométrico. (Joye, William G. 1984 965-966 pp.)

Schumacher y colaboradores (1974) determinaron las constantes de disociación de las sulfonamidas por un procedimiento titrimétrico a 30°C. Los valores obtenidos fueron ajustados por aplicación de la ecuación de Debye-Huckel¹ por una fuerza iónica de 0.15 a los valores de literatura. Los valores de pKa encontrados para la sulfametazina son: pKa₁= 2.22 y pKa₂=7.24. (Schumacher, G. F. Nagwekar / Journal B. 1974 240-244 pp.)

La literatura reporta los equilibrios:

Para el valor de pKa 7.4 ± 0.2



¹Debye-Huckel: expresión teórica que permite calcular el coeficiente de actividad. (Robinson, R. A. 1966 130 pp.)

y para el pKa de 2.65 ± 0.2 :

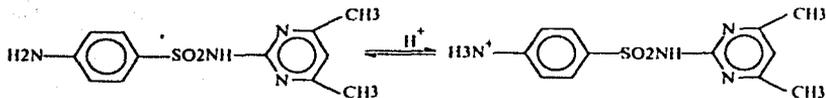


Figura 2.1 Equilibrios de la Sulfametazina

(Flavry, Klaus -1978: 41) pp1

2.5 COEFICIENTE DE PARTICIÓN

El coeficiente de partición ha sido ampliamente reconocido como un significativo factor en la penetración de membrana y la transferencia de interfase

(Schumacher G.E. Nagelcar Jonathan B -1974: 245-249

pp1

El coeficiente de partición tiene un gran número de aplicaciones, a continuación se mencionan algunos de ellos:

- 1) Solubilidad: solventes acuosos y mezclas de solventes.
- 2) Absorción de activo in vivo: usando una serie de activos homólogos para las relaciones estructura actividad.
- 3) Extracción: particularmente desde muestras de fluidos biológicos (sangre y orina)
- 4) Cromatografía de partición (fase reversa): selección de la columna (HPLC) o plato TLC y fase móvil (eluyente).
- 5) Emulsiones: Para establecer los niveles efectivos en la fase acuosa. Esto aplica particularmente en los preservativos.
- 6) Liberación desde semisólidos: disolución desde formas de dosis tópicas (ungüentos y cremas) y bases grasas de supositorios.

(Webb J. J. -1964: 44 -180-181) pp1

Un estudio realizado por Schumacher y colaboradores (1974) reporta los valores encontrados de coeficientes de partición aparente de formas de sulfametazina no ionizada en varios sistemas orgánicos de buffer acetatos a pH 4.3 (ver tabla 2.1). El coeficiente de partición aparente fue determinado para la forma no ionizada de la Sulfametazina a 36°C por medición de la concentración de Sulfametazina en la fase orgánica al equilibrio. El coeficiente de partición fue expresado como la razón de concentraciones al equilibrio en las fases orgánica-acuosa.

(Schumacher, G. J., Nagwekar, Jambardas H. 1974, 245-249 pp.)

Tabla 2.1 Coeficientes de partición aparentes de Sulfametazina no ionizada en varios sistemas de dos fases a 36°C.

(Schumacher, G. J., Nagwekar, Jambardas H. 1974, 245-249 pp.)

FASE ALCOHOL	COEFICIENTE DE PARTICION APARENTE
Octanol-octano	1.63
Octanol	2.20
Heptil alcohol- heptano	2.59
Heptil alcohol	3.00
Pentil alcohol- pentano	5.12

La literatura reporta un valor de coeficiente de partición octanol/agua para la Sulfametazina base de 2.0, mientras que el coeficiente de partición (octanol) para la Sulfametazina sódica tiene un valor de 0.3.

(Lambert, A. 1961 520-522 pp.)

2.6 HIGROSCOPICIDAD

Una sustancia la cual absorbe suficiente humedad desde la atmósfera para disolverse así misma es deliquescente y aquella que pierde agua para formar un hidrato mas bajo o llegar a ser anhidro es llamada efflorescente. Estos son casos extremos y usualmente muchos compuestos no son afectados por el agua disponible en la atmosfera del rededor o la perdida o ganancia de agua desde la atmósfera dependiendo de la humedad relativa (%RH). Los materiales no afectados por la humedad relativa son llamados no higroscopicos

Para formulaciones de productos, tabletas y cápsulas pueden ser hidrofílicos para facilitar la humedad y el proceso de desintegración, disgregación y disolución de estas formas farmacéuticas, pero como paradoja pueden tener un límite de higroscopicidad para asegurar la buena estabilidad física y química bajo todas las condiciones climáticas razonables. La cuidadosa selección de sales llega a ser importante para reducir la higroscopicidad si es concerniente la estabilidad, manteniendo así una adecuada solubilidad para facilitar la buena biodisponibilidad, particularmente desde el estado sólido. (WELLS, J. 1984, pp. 133 pp.)

La Sulfametazina sódica es un principio activo que absorbe agua del medio ambiente la dicha absorción puede aumentar dependiendo de las condiciones de almacenamiento (véase capítulo 4). El método analítico más utilizado para determinar la humedad es conocido como método de Karl Fisher, el cual es un método volumétrico específico para la determinación del agua enlazada de cristalización (agua de hidratación) y agua no enlazada (es la humedad adsorbida en la superficie del sólido). El reactivo utilizado, es una solución de yodo dióxido de azufre y piridina en metanol, las relaciones molares aproximadas son de 1:3:10, por lo que la fuerza del reactivo queda así limitada por su contenido de yodo. La fuerza observada (que se traduce a: Título = en miligramos de agua/ml de reactivo) es siempre menor que la teórica debido al consumo de yodo en las reacciones que se llevan a cabo entre los componentes del reactivo. Con la siguiente fórmula se calcula el porcentaje de humedad. (CUMMERS, K. A. 1981, pp. 322 pp.)

$$\% \text{ HUMEDAD} = \frac{\text{ml gastados del reactivo} \times \text{Factor del reactivo} \times 100}{\text{peso de muestra}}$$

2.7 PUNTO DE FUSIÓN

La USP 24 reporta que el punto de fusión para la sulfametazina base debe ser de 197-200 °C. (USP 24, N.º 19, 2001, pp. 100)

2.7.1 POLIMORFISMO EN SULFONAMIDAS.

Durante algunos años, ha habido frecuentes demostraciones de que la selección para la mejor modificación cristalina, polimórfica, formas amorfas, o solutos cristalinos, pueden influenciar significativamente el valor terapéutico de un determinado agente químico. Aunque diferentes formas polimórficas disuelven dando idénticas soluciones, estas formas difieren con respecto a sus actividades termodinámicas, solubilidades en equilibrio y a su velocidad de disolución. De ahí, que la velocidad de liberación de un polimorfo a partir de una forma sólida, ya sea *in vivo* o *in vitro*, depende de qué el polimorfo esté presente, dando la velocidad de liberación de una difusión controlada. En algunos casos es conveniente emplear una forma polimórfica, de un compuesto que exhiba una alta actividad termodinámica para proveer niveles terapéuticos en sangre, de lo contrario será una formulación inactiva. En otra instancia, puede ser aconsejable el uso de la forma polimórfica más estable.

(Yang Shiang Shiu, *Crystals*, Krieger, J. R., 1972, 26-40 pp.)

El reporte de polimorfismo de sulfonamidas fue dado por Zip en 1938, la sulfonamida apareció en diferentes formas cristalinas cuando esta se cristaliza a partir de una gota de agua. En 1941 Watanabe reportó tres modificaciones polimórficas de sulfanilamida y publicó sus patrones de difracción de rayos X. Esta observación escapó aparentemente de la vista de Yakowitz, quien confirmó los resultados de Watanabe, y reportó los índices de refracción y calor de solución para las tres formas. Una cuarta forma de sulfonamida fue reportada por Mc Lachlan en su libro de estructuras cristalinas.

(Yang Shiang Shiu, *Crystals*, Krieger, J. R., 1972, 26-40 pp.)

Tres de las formas de sulfanilamida fueron determinadas usando rayos X y estudios de difracción del neutrón. Inoue y Saito usaron análisis térmicos diferenciales (DTA) para obtener termogramas de varias formas de sulfanilamida, pero ellos no obtuvieron datos del calor de transición del compuesto. Lin y Guillory en 1970 emplearon DTA para detectar polimorfismo en sulfanilamidas-d y ellos reportaron los termogramas y calor de fusión y transición para las cuatro formas cristalinas como para la sulfanilamida no deuterada.

(Yang Shiang Shiu, *Crystals*, Krieger, J. R., 1972, 26-40 pp.)

En el curso de una determinación del punto de microfusión en 28 derivados de sulfanilamida, Reimers encontró que un número de derivados obtenidos por tratamiento de sulfonamidas con nitrato de plata y luego con yoduro etílico fueron polimorfos. En 1967 Mesley y Houghton emplearon espectroscopia de IR para 18 sulfonamidas importantes farmacéuticamente para conocer la existencia de polimorfismo; Kuhner-Brandstatter y Wunsch, concluyeron que las 50 sulfonamidas y compuestos relacionados que ellos examinaron mediante métodos de termomicroscopia, 60% fueron polimorfos.

Gaillier Arch. J. B. 1972 26: 80 pp1

A pesar del trabajo tan extenso hecho hasta hoy en día, no existe un estudio sistemático del calor de transición y de fusión de estos compuestos. Para muchas sulfonamidas existe una controversia, acerca del número de formas polimórficas existentes. Este estudio fue probado para obtener un mejor entendimiento del fenómeno de polimorfismo.

Las sulfonamidas fueron escogidas para este estudio, por su importancia clínica, estructura sencilla, su similitud, así como por sus posibilidades críticas con respecto al desarrollo de un cristal. En el mismo año de 1967 Mesley y Houghton observaron dos formas sólidas de Sulfametazina, una cristalina y una amorfa cuando se realizó el estudio en espectroscopia de IR. Siguiendo su procedimiento, dos formas cristalinas designadas como Forma I y II, fueron obtenidas. Existe sólo una pequeña diferencia en el espectro de IR de esas formas, a 1550 cm^{-1} , esta banda se asignó para el enlace de vibración de la amina N-H. Es improbable que la "forma amorfa" reportada por Mesley y Houghton en 1967 sea estable a temperatura ambiente. Cuando la forma I es calentada hasta la fusión y después enfriada a temperatura ambiente, el proceso de recalentamiento produce un pico de fusión igual al que se obtuvo en la primera fusión. El espectro de infrarrojo, es aparentemente el de la forma I. El espectro obtenido por Hadyen e identificado por Mesley y Houghton como forma amorfa, es parecido a la forma II, aunque existen algunas diferencias en las intensidades de los picos. La forma II fue obtenida a partir de la forma I por trituración. Su calor de fusión, es un poco menor al que presenta la forma I. A partir de la difracción de Rayos X de los patrones pertenecientes a las dos formas, mostraron diversas similitudes ver la tabla 2.2

Tabla 2.2 Características de los polimorfos de la Sulfametazina. (Yang Shuang Shou, *Quilnes* 1981, 1: 8, 1972-35 pp.)

Forma	Solvente utilizado para la recristalización	Temperatura de fusión	Calor de fusión Kcal/mol	Entropía de fusión
I	Etanol, metanol	197°	7.84 ± 3.9%	16.7
II	Trituración de la forma I	196°	7.55 ± 2.1%	16.1

Con respecto a la Sulfametazina sódica, se han estudiado seis formas cristalinas y un amorfo en agua etanol y metanol. El espectro de infrarrojo de algunas de estas fue muy similar, pero se diferenciaron mediante rayos X demostrándose que dos de estos contenían solvatos. Todos fueron transformados a la misma forma mediante calentamiento, la información obtenida demostró que no existía material amorfo, en algunos casos fue necesario calentar hasta 140°C. Ningún espectro de estas sustancias ha sido publicado.

R. J. Hougham - 1967 298 pp.

**CAPITULO III:
DATOS ANALITICOS
DEL PRINCIPIO ACTIVO**

CAPÍTULO III

3. DATOS ANALÍTICOS DEL PRINCIPIO ACTIVO

Los datos analíticos del principio activo incluyen los datos analíticos de pureza de este, así como los datos analíticos cualitativos y cuantitativos. En los siguientes subtemas se explica como obtener algunos de estos datos, así también se presentan métodos analíticos para identificar el principio activo, en nuestro caso la Sulfametazina.

3.1 DATOS ANALÍTICOS DE PUREZA

Los datos analíticos de pureza nos muestran que tan libre va nuestro principio activo de materia extraña, para ello se realizan pruebas como la pérdida por secado, residuos de ignición, elementos inorgánicos y metales pesados, así como impurezas ordinarias.

La USP 24 indica que la Sulfametazina debe contener no menos del 99% y no más del 100.5% de $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, calculado sobre base seca. (USP 24 NF 19 2000 (569 pp))

3.1.1 PÉRDIDA POR SECADO

Para realizar esta prueba la USP 24 indica pesar exactamente 1g de sulfametazina, secada a 105 ° C por 2 horas: donde la pérdida no debe ser más del 0.5% de este peso. (USP 24 NF 19 2000 (569 pp))

3.1.2 RESIDUOS DE IGNICIÓN

Los residuos de ignición no deben ser más del 0.1% según lo indicado en la USP 24

Para determinar los residuos de ignición se pesan de 1 a 2 gramos del activo, en un crisol adecuado que ha sido previamente calentado, enfriado y pesado. Posteriormente se calienta gentilmente hasta que la sustancia es completamente carbonizada, se enfría y luego se

humedece con 1 ml de ácido sulfúrico, luego se calienta gentilmente hasta que el humo blanco no lo envuelva. Por último se enfría en un desecador, se pesa y se calcula el porcentaje de residuo.

(USP 24, NF 19 - 2000 1569, 1867 pp)

3.1.3 ELEMENTOS INORGÁNICOS Y METALES PESADOS

La Sulfametazina no debe contener más del 0.002% de metales pesados según lo indicado en la USP 24.

Para realizar esta prueba se utilizan dos tubos de vidrio uno que contiene la preparación estándar y otro la preparación prueba (ver detalles USP 24), a cada tubo se le adiciona posteriormente 2 ml de buffer de acetatos pH 3.5, luego se le adiciona 1.2 ml de base glicerina-tioacetamida, diluyendo con agua a 50 ml, se mezclan y se dejan reposar 2 minutos, posteriormente se observa contra una superficie blanca: el color de la solución de la preparación prueba no debe ser más oscuro que la solución de la preparación estándar.

24, NF 19 - 2000 1569 1870 pp)

3.1.4 IMPUREZAS ORDINARIAS

Esta prueba evalúa el perfil de impurezas de una sustancia y se realiza por cromatografía en capa fina (ver USP 24 páginas 1569 y 1876).

(USP 24, NF 19 - 2000 1569 1876 pp)

3.2 DATOS ANALÍTICOS CUALITATIVOS

Los datos analíticos cualitativos de la Sulfametazina son dados por las reacciones de identificación, la espectroscopia de infrarrojo, la espectroscopia ultravioleta, la resonancia magnética nuclear, la espectroscopia de masas, el análisis termal diferencial y el ensayo de identidad y pureza por cromatografía en capa fina por destacar los más importantes

3.2.1 REACCIONES DE IDENTIFICACIÓN

La USP 24 indica dos reacciones de identificación para la Sulfametazina. Las cuales son:

A: por absorción infrarroja (ver punto 3.2.2.).

B: a 0.10 g de sulfametazina se adicionan 10 ml de agua y solución de hidróxido de sodio suficiente (1 en 250) para dar una ligera mancha rosa sobre papel fenol-ftaleína. Adicionar 5 gotas de sulfato cúprico TS: se forma un precipitado de amarillo a verde, y esta llega a café manteniéndose.

(USP 24, NF 14, 2000, 1566 pp)

3.2.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO

El espectro infrarrojo de un estándar de referencia USP de la Sulfametazina se expone en la figura 3.1. El espectro, fue obtenido en un espectrofotómetro Perkin Elmer Modelo 621 como un comprimido de KBr, este espectro indica la presencia de las absorciones que se muestran en la tabla 3.1.

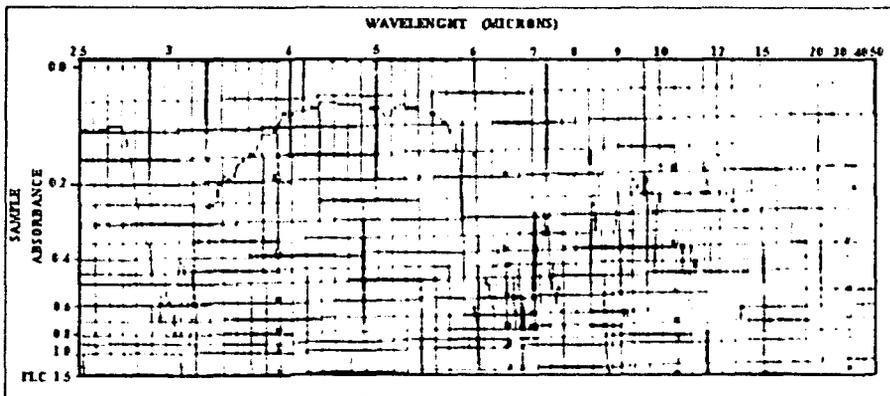


Figura 3.1 Espectro IR de la Sulfametazina.

Tabla 3.1 Picos característicos de la Sulfametazina en el espectro de Infrarrojo.

Frecuencia (cm ⁻¹)	Pico característico de:
3420	
3320	N-H stretch (NH ₂ + NH)
3220	
1635	Aromatic C = C y
1590	C = N stretch
1505	
1500	
1475	
1300	
1140	SO ₂
860	Anillo p-fenil sustituido

3.2.3 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA

La figura 3.2 muestra el espectro de ultravioleta de soluciones acuosas de Sulfametazina en agua (pH 6.6), HCl 0.01N e NaOH 0.01N.

A pH 6.6, se observa un pico a 241 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 670$). La sulfametazina en NaOH 0.01 N expone 2 picos a 243 y 257 nm con $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ de 765 y 776 respectivamente.

Cuando el activo es disuelto en HCl 0.01N, se observan 2 picos a 241 y 297 nm con $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ de 561 y 266 respectivamente.

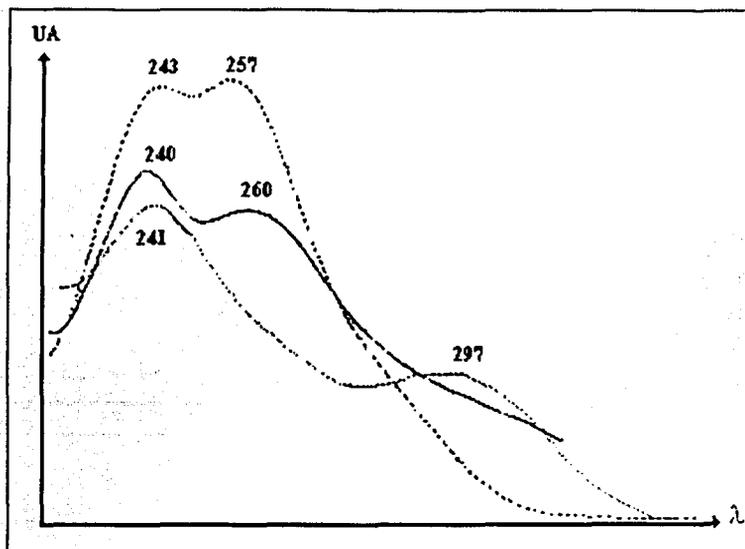


Figura 3.2 Espectro ultravioleta de soluciones acuosas de Sulfametazina en agua (—) en HCl 0.01N (.....) y en NaOH 0.01 N (-----) (Lopez, 1971, 68 pp).

3.2.4 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)

La figura 3.3 muestra el espectro de (RMN) obtenido a 60 Mhz, en dimetil sulfóxido- d_6 , utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer R12B se indica la presencia a δ 6.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H orto-para- NH_2) y 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz 2H orto-para- SO_2) designado para los protones del anillo benzenico p-substituido, δ 6.70 s (1H) designada para el proton heterociclico, la resonancia de los protones de la amina esta en δ 5.90, la resonancia del próton de SO_2 NH en δ 11.05 y la resonancia de los protones del metil en δ 2.15. Los datos son consistentes con la estructura

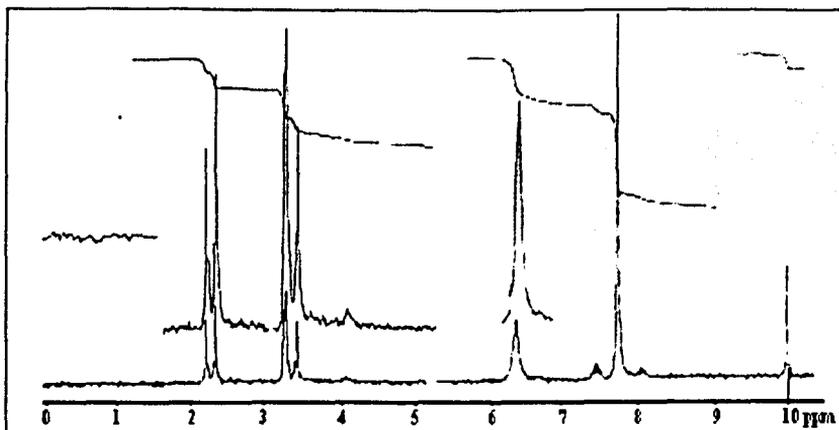


Figura 3.3 Espectro de RMN de la Sulfametazina. (Lacey, E. (Ed.). 1978. 404. pp.)

La comparación de los datos RMN de la sulfametazina, estructura 1 con respecto a la estructura 2, indica la ausencia de resonancia de 2 protones heterocíclicos aparejados como el resultado de la sustitución del metilo en el compuesto formado. La presencia de la resonancia del metil en δ 2.15 (6H) es indicativa de una sustitución simétrica con respecto a la estructura 1 (Figura 3.4). El cambio químico del resto de los protones del anillo heterocíclico es solo ligeramente afectado por la presencia de un grupo metilo adicional (δ 6.70 (1) sulfametazina contra δ 6.86 de la estructura 2). (Lacey, E. (Ed.). 1978. 404. pp.)

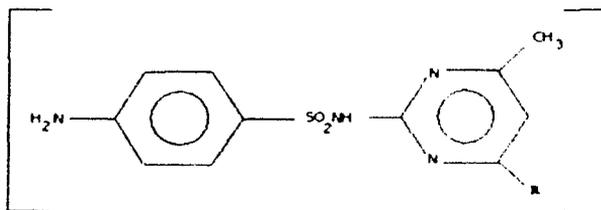


Figura 3.4 Estructura 1.-Sulfametazina R=CH₃; Estructura 2.-Sulfamerazina R=H.

3.2.5 ESPECTROSCOPIA DE MASAS

El espectro de masas, (figura 3.5) fue obtenido en un espectrofotómetro de masas AEI-MS902 a 165°C. El espectro se registró en una cinta magnética y fue procesada en una computadora PDP-11.

(JERRY KLAUS 1978 407-408 pp)

El espectro de masas muestra un ion no molecular, pero un interesante rearrreglo del ion a m/z 214 es originado desde la pérdida de SO_2 del ion molecular.

(JERRY KLAUS 1978 407-408 pp)

Los principales picos a m/z son: 214, 213, 92, 65, 215, 108, 39, 42.

(Clarke & 1986 984-985 pp)

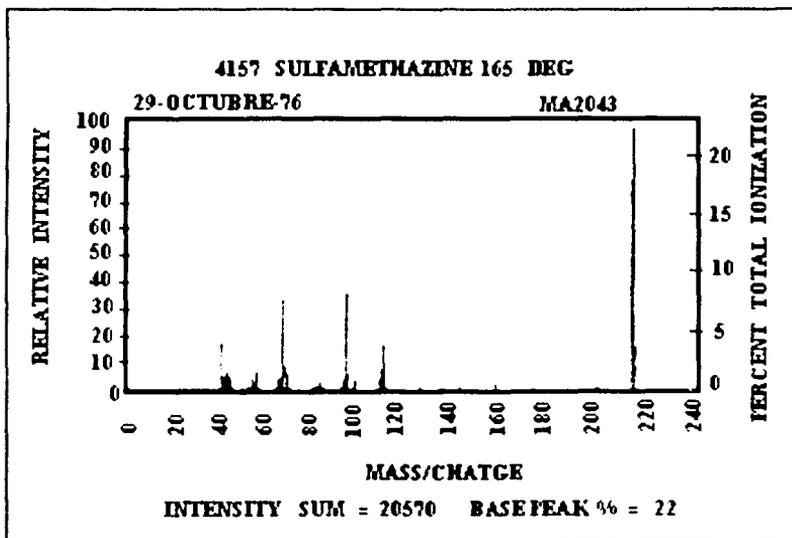


Figura 3.5 Espectro de Masas de la Sulfametazina. (JERRY KLAUS 1978 407-408 pp)

3.2.6 ANÁLISIS TERMAL DIFERENCIAL

El único evento termal en la curva de análisis termal diferencial de este compuesto es una aguda endoterma a 197°C.

(Liberty Klass -1978 410 pp)

3.2.7 ENSAYO DE IDENTIDAD Y PUREZA POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA.

La Sulfametazina presenta un R_f de 0.65 cuando las manchas sobre platos de sílica gel son desarrolladas con una mezcla de etilacetato y metanol (90:10). La mancha puede ser localizada usando los siguientes reactivos: (1) acetato de cobre en metanol (saturado): color verde amarillo; (2) sulfato de cobre al 5% en agua: color naranja; (3) sulfato cérico al 2% en agua usando 5 ml de ácido clorhídrico concentrado: amarillo púrpura.

(Liberty Klass 1978 410 pp)

Un sistema TLC basado sobre capas de poliamida o sílica gel G y una fase acuosa móvil se usó para la separación de una serie de sulfonamidas. La fase móvil fue un buffer de acetatos pH 7.4, sólo o mezclado con diferentes cantidades de acetona. La localización fue obtenida por rocío con p-dimetilaminobenzaldehído (0.1% en etanol): ácido clorhídrico concentrado(99:1). La sulfametazina dio un valor de R_{M1} de -0.18 sobre platos de sílica gel G (0% acetona) y R_{M2} 0.26 y 0.13 sobre platos de poliamida (0% acetona y 10% acetona respectivamente). ($R_{M1} = \log [1/R_f - 1]$).

Cieri (1976), describe un método para la determinación de sulfametazina y otras sulfonamidas a partir de comidas de animales. Las sulfonamidas son extraídas desde muestras de la comida del animal con alcohol o acetona y limpiadas utilizando la técnica de cromatografía usando celita en la columna. La elusion se desarrolla en una placa de Absorbosil-1 neutral desarrollandose posteriormente con clorotorno-metanol (95:5), posteriormente se realiza una aspersion con una solución alcoholica de p-dimetilaminobenzaldehído.

(Liberty Klass -1978 418 419 pp)

En las tablas 3.2 y 3.3 se muestran sistemas específicos mediante los cuales la Sulfametazina sódica ha sido estudiada para su identificación. (C. López, 1986, 984 pp.)

Tabla 3.2 Sistemas de elución para separar Sulfametazina sódica. (C. López, 1986, 984 pp.)

SISTEMAS DE ELUCIÓN PARA LA SULFAMETAZINA SÓDICA	R _f
Metanol: solución de amonio concentrado (100:1:5)	62
Cloroformo-acetona (4:1)	23
Acetato de etilo:metanol:solución de amonio concentrado (85:10:5)	13
Acetato de etilo	45
Hexano	50
Acetona:solución de amonio 25% (80:15)	27
Cloroformo:metanol (70:30)	62

Tabla 3.3 Revelador utilizado para la detección de Sulfametazina sódica. (C. López, 1986, 984 pp.)

REACTIVO	COLOR DE LA MUESTRA ELUIDA
Cloridifenilcarbazona mercurico	azul
Permanganato de potasio acidificado	positivo
UrK Van	amarillo

3.3 DATOS ANALITICOS CUANTITATIVOS

Este tipo de datos nos dan información sobre la cantidad de activo que tenemos presente en la muestra. Las pruebas más comunes para obtenerlos son el ensayo analítico y los métodos analíticos para detectar los productos de degradación.

3.3.1 ENSAYO ANALÍTICO

El ensayo analítico de la Sulfametazina se realiza directamente por titulación de esta con nitrito de sodio. Cada ml de nitrito de sodio 0.1 M es equivalente a 27.83 mg de $C_{12}H_{14}N_4O_2S$ (ver USP 24). (USP 24, NF 19, 2000, 1369 pp)

3.3.2 METODOS ANALITICOS PARA DETECTAR PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN

Existen numerosos métodos analíticos para detectar los productos de degradación de un principio activo, pero finalmente se escoge aquel que cuente con los requisitos de precisión y especificidad. Para la Sulfametazina sódica en especial se ha utilizado la cromatografía de líquidos de alta resolución (ver capítulo 7), mediante la cual se ha logrado la cuantificación de la Sulfametazina en presencia de sus productos de degradación. (Aguilar Sanchez, María Dikiera, 1998)

3.4 OTROS MÉTODOS DE ANÁLISIS

Entre otros métodos analíticos que se han utilizado para determinar la presencia de la sulfametazina tenemos a los métodos volumétricos, las pruebas colorimétricas, la cromatografía de gases, la cromatografía de líquidos de alta resolución, etc. En seguida se aborda cada uno de ellos.

3.4.1 MÉTODOS VOLUMÉTRICOS

Varios métodos titrimétricos pueden ser usados para el ensayo de rutina de las sulfonamidas de importancia farmacéutica. El procedimiento que ha sido más ampliamente utilizado es la titulación con solución de nitrito de sodio para determinar la función amina aromática.

Agarwal y colaboradores (1972), describe un procedimiento de titulación espectrofotométrica para un gran número de activos de sulfonamidas. El activo se disuelve en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y ácido acético glacial (2:8), posteriormente la mezcla es titulada con una mezcla de bromato-bromuro. El punto final es determinado espectofotométricamente a 345 nm.

(f. Kary, K. Iwas, 1978, 415 pp.)

Los métodos de titulación termométrica han sido utilizados para la determinación de sulfonamidas en soluciones acuosas. Las reacciones empleadas incluyen diazotación con nitrito de sodio 0.1M, oxidación con hipoclorito de sodio 0.5M, la formación de derivados de plata con nitrato de plata 0.3M, y titulación termométrica catalítica en la cual la función ácida de la sulfametazina es determinada titulando una solución del activo en dimetilformamida con hidróxido de tetra-n-butilamonio. El calentamiento envuelto durante la polimerización aniónica alcali-catalizada de acrilonitrilo (indicador) es utilizado para establecer el punto final.

(f. Kary, K. Iwas, 1978, 415 pp.)

3.4.2 PRUEBAS COLORIMÉTRICAS

Uno de los métodos ampliamente utilizados para la determinación de la Sulfametazina es la prueba de Bratton y Marshall la cual es basada en la diazotación y copulación con N-(1-naphthyl ethylenediamina dihidrocloruro).

Davis y colaboradores (1974), describieron un método para la determinación de sulfonamidas por la formación de indofenol y medición de la absorbancia a 725 nm.

(K. Iwas, 1978, 415 pp.)

Reactivos específicos para la sulfametazina sódica se muestran en la tabla 3.4.

(f. Kary, K. Iwas, 1978, 415 pp.)

(f. Kary, K. Iwas, 1978, 415 pp.)

Tabla 3.4 Pruebas colorimétricas de la sulfametazina sódica. (J. Barry & L. Lee, 1978, 984 pp.)

REACTIVO	COLOR DE LA REACCION
Alcohol clorfenilico	naranja
Sulfato de cobre (Método 1)	Verde a café
Prueba de Zwikker Koppanyi	Rosa-violeta
Nitrato mercurico	negro
Ácido nítrico	amarillo

3.4.3 CROMATOGRAFÍA DE GASES

Las sulfapirimidinas han sido analizadas por cromatografía de gases después de una hidrólisis ácida para obtener ácido sulfanílico y sus respectivas aminas heterocíclicas usando una columna empacada con 5% SE-30 y 5% Carbowax 20M sobre cromosorb W con una temperatura de columna de 150°C. (J. Barry & L. Lee, 1978, 417 pp.)

Se ha encontrado que con nitrógeno (N₂) a una velocidad de elución de de 45 ml/min el tiempo de retención del derivado metilo es de 0.71 relativo a griseofulvina.

3.4.4 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

Sharma y colaboradores (197), describieron un método para la separacion y determinación cuantitativa de la Sulfametazina, sulfamerazina, sulfatiazol, y sus metabolitos N⁴-acetilados sobre una columna en fase reversa unión-amino. Este metodo es adecuado para la determinación de estos compuestos en soluciones puras así como también en orina de ganado vacuno. (J. Barry & L. Lee, 1978, 418 pp.)

Por otro lado, con un sistema de solventes orgánicos: ciclohexano etanol ácido acético (85:7:11:4:2:9) se determinó un k' = 7.1, pero se ha cuantificado en plasma o sangre completa las siguientes sustancias: sulfadimidina y metabolitos de acetilo con una sensibilidad de 6 µg/ml. (J. Barry & L. Lee, 1978, 984 pp.)

3.4.5 CROMATOGRAFIA EN PAPEL

La Sulfametazina y otras sulfonamidas han sido analizadas por cromatografía en papel en cinco sistemas de solventes y las manchas han sido localizadas con una gran variedad de reactivos de visualización.

Los sistemas de solventes utilizados fueron:

A: Metil isobutil cetona-ácido fórmico-agua (10 partes de cetona saturadas con una parte de ácido fórmico al 4%).

B: Cloroformo-metanol-ácido fórmico-agua (10 partes de cloroformo saturadas con una mezcla de una parte de metanol y una parte de ácido fórmico al 4%).

C: Benceno-metil etil cetona- ácido fórmico-agua (Una mezcla de 9 partes de benceno y una parte de cetona saturada con una parte de ácido fórmico al 2%).

D: Benceno- ácido fórmico-agua (10 partes de benceno saturado con una parte de ácido fórmico al 2%).

E: Metil etil cetona- acetona-ácido fórmico-agua (40:2:1:6).

Las manchas fueron localizadas con el uso de:

- 1) Luz UV
- 2) Reactivo de permanganato de potasio en spray (solución acuosa al 1%)
- 3) Reactivo de bromofenol azul en spray (0-05% en etanol)
- 4) Reactivo de Ehrliche en spray (p-dimetilaminobenzaldehído al 1% en HCl 1N)
- 5) Reactivo de p-dimetilaminocinamaldehído en spray (0.1% en HCl 1N)

CAPITULO IV:
CARACTERIZACION FISICA, QUIMICA Y
FUNCIONAL DE LA
SULFAMETAZINA SODICA

CAPÍTULO IV

4. CARACTERIZACIÓN FÍSICA, QUÍMICA Y FUNCIONAL DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA DE LOS PROVEEDORES DISPONIBLES EN EL MERCADO NACIONAL.

En el presente capítulo se analizan las características físicas, químicas y reológicas de 4 lotes de Sulfametazina sódica de tres proveedores en México, mediante estudios de espectroscopia, de microscopia, de distribución de tamaño de partícula, del comportamiento en cromatografía de líquidos, de calorimetría, de humedad, de flujo, para el posterior desarrollo de bolos de liberación controlada. (Jiménez Lugo Thania 1997) (8pp)

4.1 CARACTERIZACIÓN FÍSICA

Jiménez Lugo Thania (1997), realizó la caracterización física de 4 lotes de Sulfametazina sódica de tres proveedores en México. Para llevar a cabo esta caracterización se realizó una microscopia electrónica de barrido, una espectroscopia de ultravioleta, una espectroscopia de infrarrojo, una calorimetría diferencial de barrido y una distribución del tamaño de partícula. (Jiménez Lugo Thania 1997) (8pp)

4.1.1 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM)

Para realizar este método de análisis se utilizó un microscopio electrónico de barrido JEOL modelo JSM-25 SH. Las ampliaciones van desde 200X a 3000X, tales aumentos permitieron analizar y comparar la morfología y textura de la Sulfametazina sódica

Las muestras se prepararon de la siguiente forma: la superficie de un portamuestras de latón se cubre con tintura de plata, sobre de este se coloca una pequeña porción de cinta adhesiva de carbono y en esta se esparce una muestra, por último se cubre con un baño de oro.

En la continuación se muestran las fotografías obtenidas por SEM para la Sulfametazina sódica a los aumentos de 200X, 700X, 1000X y 3000X

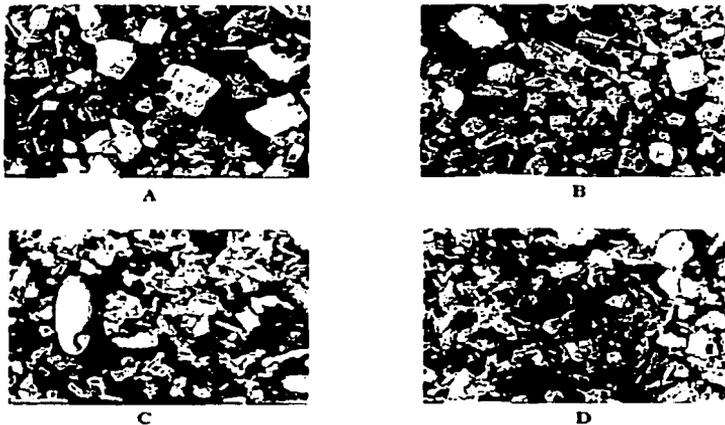


Figura 4.1-a Fotografías de SEM a un aumento de 200X de Sulfametazina sódica: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2

(Fuente: Lago Thana, 1997, 35, 39pp)

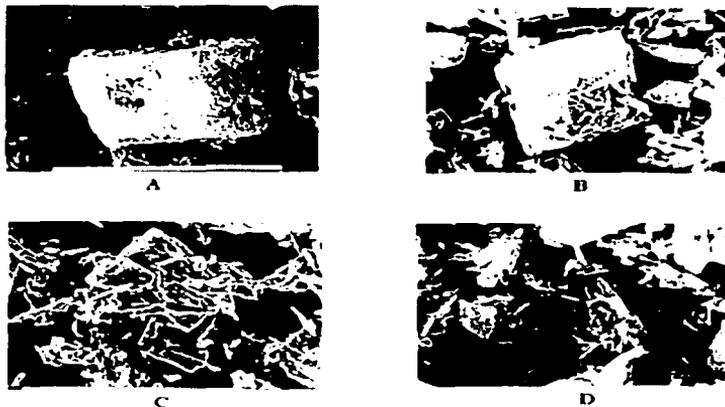


Figura 4.1-b Fotografías de SEM a un aumento de 700X de Sulfametazina sódica: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2

(Fuente: Lago Thana, 1997, 35, 39pp)

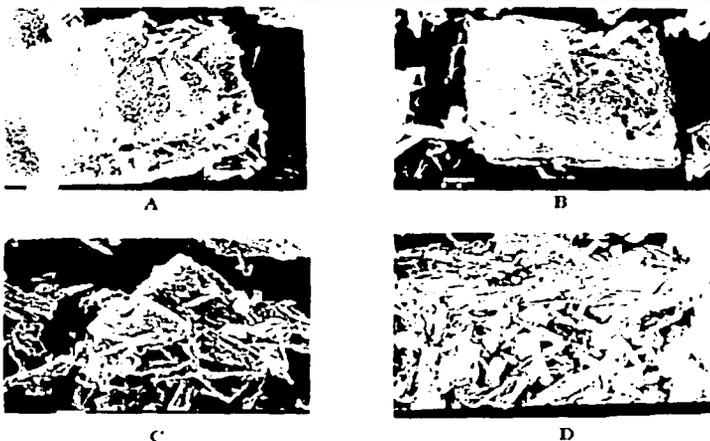


Figura 4.1-c Fotografías de SEM a un aumento de 1000X de Sulfametazina sódica: A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2. (Jarama, Lago, Thana, 1997:35-39pp)

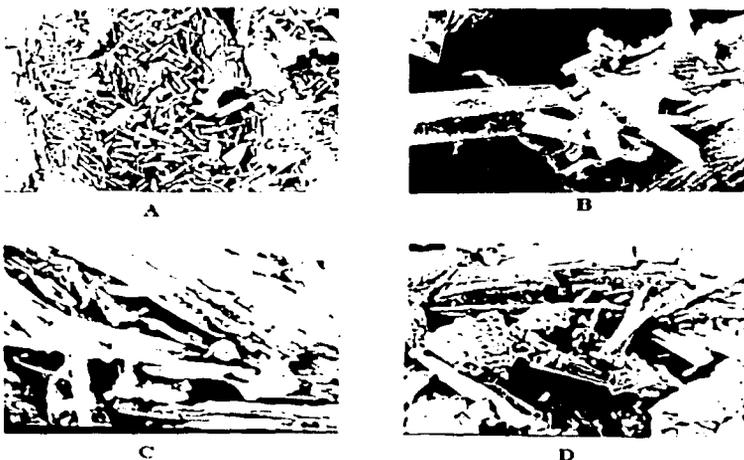


Figura 4.1-d Fotografías de SEM a un aumento de 3000X de Sulfametazina sódica: A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2. (Jarama, Lago, Thana, 1997:35-39pp)

Los resultados revelan que en los cuatro lotes de Sulfametazina sódica se observaron aglomerados de forma irregular y de superficie rugosa, resultado del apilamiento de cristales en forma de aguja diferenciándose por la presencia de formas cúbicas en los lotes HELM e IQC.

(Jaramaz Lago Thana - 1997) (80pp)

4.1.2 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (UV)

En este método de análisis el equipo utilizado fue un espectrofotómetro de Ultravioleta/Visible Varian, modelo Cary 1E, el equipo de computo acoplado al espectrofotómetro es una computadora Digital Venturis 433sx y se utilizó un programa integrado a esta computadora llamado Varian Cary 13E Applications Available versión 5.0. Los espectros se realizaron en un intervalo de $\lambda = 200-320$ nm y con una velocidad de barrido = 900 nm/min. Para la preparación de la muestra se pesaron aproximadamente 225.5 mg de cada lote de Sulfametazina sódica, los cuales se diluyeron con 100 ml de agua, posteriormente se tomó un mililitro de esta solución y se llevó al aforo de 100 ml con HCl 0.01 N, obteniéndose una concentración final de 0.02255 mg/ml aproximadamente. Cada prueba se realizó por triplicado de cada lote.

(Jaramaz Lago Thana - 1997) (80pp)

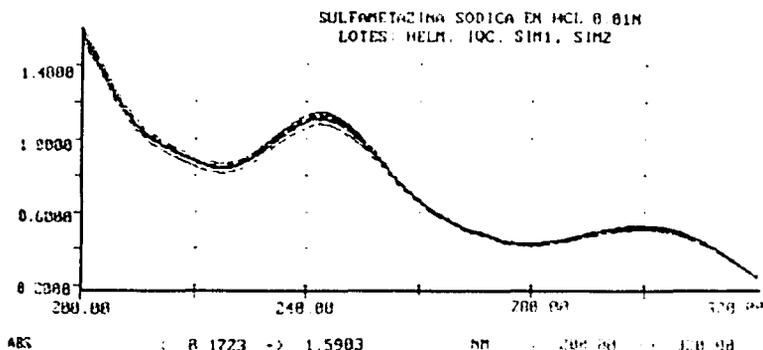


Figura 4.2 Espectros de Ultravioleta (UV) para los cuatro lotes de Sulfametazina Sódica: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.

(Jaramaz Lago Thana - 1997) (80pp)

Tabla 4.1 Coeficientes de extinción a dos longitudes de onda: $\lambda_1 = 300 \text{ nm}$ y $\lambda_2 = 243 \text{ nm}$.

(Jimenez Lago, Thana - 1997, 41 pp)

LOTE	$E^{1\%}_{1\text{cm}}$ λ_1	$E^{1\%}_{1\text{cm}}$ λ_2
HELM	221, 4159	477, 3009
HELM	226, 7023	487, 4499
HELM	232, 6950	501, 7282
IQC	229, 9477	496, 1203
IQC	234, 0576	503, 9911
IQC	224, 5699	484, 9581
SIM1	233, 9223	505, 4329
SIM1	228, 2734	492, 6320
SIM1	227, 6699	491, 1739
SIM2	227, 0752	490, 3086
SIM2	227, 9335	490, 9807
SIM2	227, 6643	489, 8313

En la figura 4.2 se presentan los espectros por triplicado de los 4 diferentes lotes de Sulfametazina sódica, así como las absorbancias cuando fueron sometidos a los rayos ultravioleta en un rango de $\lambda = 200\text{-}300 \text{ nm}$, el cálculo del coeficiente de extinción se presenta en la tabla 4.1. En los coeficientes de extinción se puede observar que no existe diferencia significativa entre los picos observados en la figura 4.2, para corroborar esto la autora realizó una prueba de Tukey y un Análisis de varianza sobre el coeficiente de extinción ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$) para ($\lambda = 1$) y ($\lambda = 2$) mostrados por cada señal.

Los resultados obtenidos para la prueba de Tukey se muestran en la tabla 4.2 y para el Análisis de varianza en la tabla 4.3.

4.1.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR)

Para llevar a cabo el estudio de Espectroscopia de Infrarrojo, se utilizó el equipo de espectrofotometría de Infrarrojo Perkin Elmer modelo 1600 serie FTIR de un solo haz y una prensa hidráulica Osyma. Los espectros se hicieron en un intervalo de $500\text{-}2000\text{cm}^{-1}$ y de $1000\text{-}4000\text{cm}^{-1}$ para cada lote y la presión utilizada para formar las pastillas fue de 240 kg/cm^2 . La preparación de las muestras consistió en una dispersión de Bromuro de Potasio (KBr) con Sulfametazina sódica, para ello se pesó aproximadamente 4 mg de muestra y 100 mg de KBr, posteriormente se fabricó una pastilla muy fina, la cual permitió hacer el barrido correspondiente a cada lote.

Los espectros de Infrarrojo de los cuatro lotes de Sulfametazina sódica, figura 4.3-a, se muestra que en la región que va de 2000 cm^{-1} a 500 cm^{-1} , aparecen las bandas de absorción de los grupos funcionales característicos de la Sulfametazina sódica: aproximadamente a 1140 cm^{-1} se aprecia una banda de fuerte intensidad característica para el grupo de $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; también pueden observarse bandas de absorción respectivas para el grupo $\text{C}=\text{N}=\text{C}$ a 1505 cm^{-1} y $\text{C}=\text{C}$ a 1590 cm^{-1} , pero se observan tres diferencias en esta figura: 1) en la región de 1418 cm^{-1} a 1376 cm^{-1} , las bandas de absorción de los lotes IQC y SIM1 son ligeramente más intensas que la absorción mostrada por los lotes HELM y SIM2; 2) en la región de 1000 cm^{-1} aproximadamente, la banda de absorción es de mayor intensidad para el lote HELM que para el resto de los lotes, y 3) en la región de 650 cm^{-1} a 600 cm^{-1} , los lotes IQC, SIM1 y SIM2, muestran tres picos de baja intensidad y uno de mayor intensidad, pero el lote HELM sólo muestra dos picos de baja intensidad y el pico de mayor intensidad es de menor absorción que el resto de los lotes. En la figura 4.3-b, la banda que se observa a 3426 cm^{-1} , indica la presencia del grupo $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$, el lote HELM presenta un pico de absorción a 3565 cm^{-1} , el cual no se observa en el resto de los lotes, se aprecia también una banda de $3500\text{ a }3000\text{ cm}^{-1}$, la cual representa el grupo OH- de la molécula de agua presente en cada lote, es conveniente mencionar que para el lote IQC la intensidad así como la banda de absorción de dicho grupo, es ligeramente menor a los lotes SIM1 y SIM2, mas sin embargo la banda de absorción en estos tres es menor a la que presenta el lote HELM, esto sugiere que la cantidad de agua presente en cada lote es diferente y secuencialmente mayor según su intensidad de absorción.

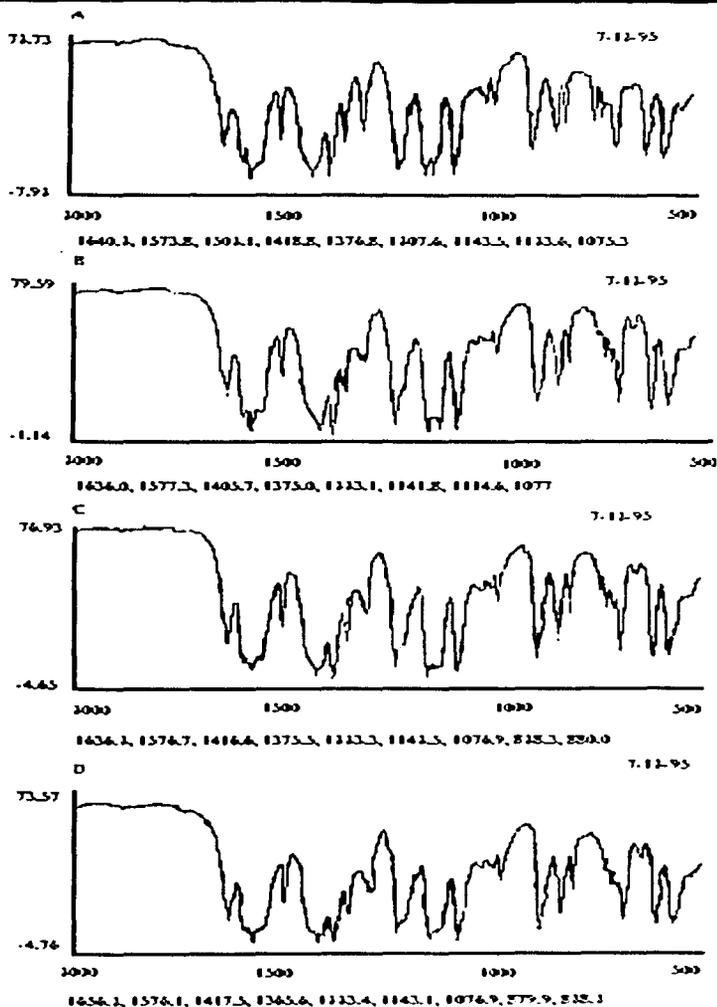


Figura 4.3-a Espectro de IR de la Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 2000 cm^{-1} a 500 cm^{-1} : A) JHELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.

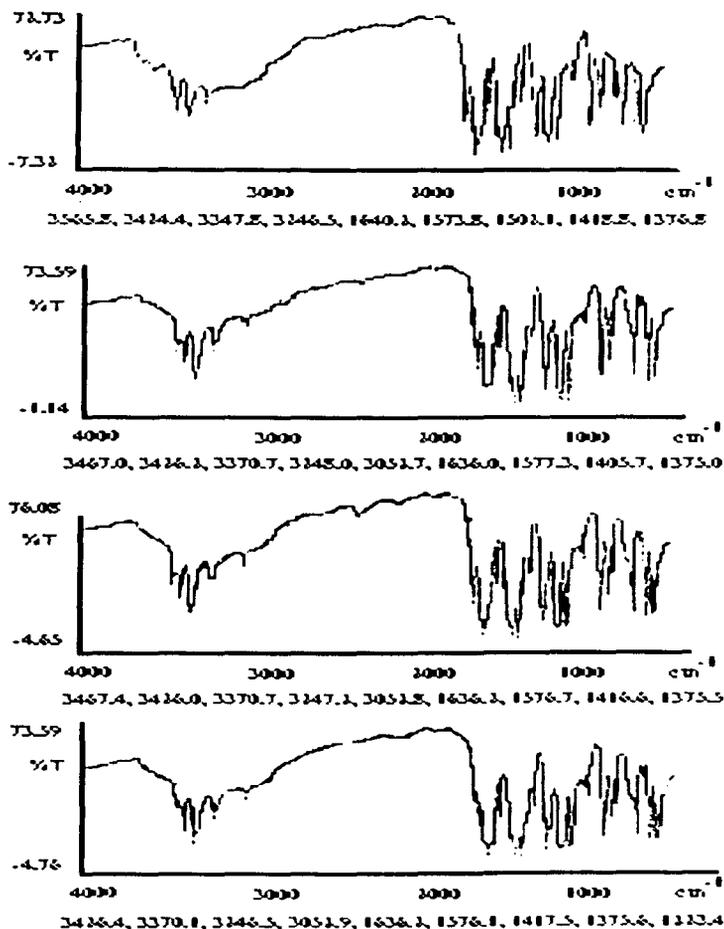


Figura 4.3-b Espectro de IR de la Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 4000 cm^{-1} a 500 cm^{-1} : A)JHELM, B) IQC, C) SIMI, D)SIM2.

4.1.4 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)

Para caracterizar el comportamiento de las materias primas, Jiménez Lugo utilizó un Analizador Térmico Diferencial Mettler modelo 40 y una balanza microanalítica Mettler modelo MT5.

En la primera instancia se realizó la calibración de flujo de calor así como de la temperatura, en todos los casos se trabajó con una atmósfera de nitrógeno, con un flujo de 20-30 ml/min y con una tasa de calentamiento de 10°C/min, siguiendo un rango de temperatura de 30-500 °C.

El tamaño de la muestra fue de 2.85 a 3.1 mg para la materia prima, los cuales fueron colocados en porta muestras de aluminio de 40 μ l para Calorimetría Diferencial de Barrido, para muestras volátiles.

En la calorimetría se demostró mediante los termogramas resultantes del comportamiento térmico aplicado a los 4 lotes de Sulfametazina sódica, tres aspectos fundamentales: 1) En la figura 4.4-a se aprecia, en la región de temperatura de 100-130 °C, cuatro pequeñas endotermas respectivas de cada lote, debidas a la presencia de agua, es importante resaltar que el lote HELM presenta la mayor endoterma indicando mayor cantidad de agua (ver ampliación en la figura 4.4-c y el porcentaje de agua en la tabla 4.9), esto se confirma con los ΔH requeridos para llevar a cabo el proceso de desolvatación del agua presente en la muestra de Sulfametazina sódica, tabla 4.4; 2) Se puede observar en las imágenes A, B, C y D en la figura 4.4-b, a las temperaturas de 305.2 °C, 304.4 °C, 303.8 °C y de 303.0 °C el punto de fusión respectivamente para cada lote de Sulfametazina sódica (ver la ampliación figura 4.4-d y la tabla 4.4), 3) a una región de 400-450 °C en la figura 4.4-a, se presenta la descomposición de los 4 lotes de Sulfametazina sódica.

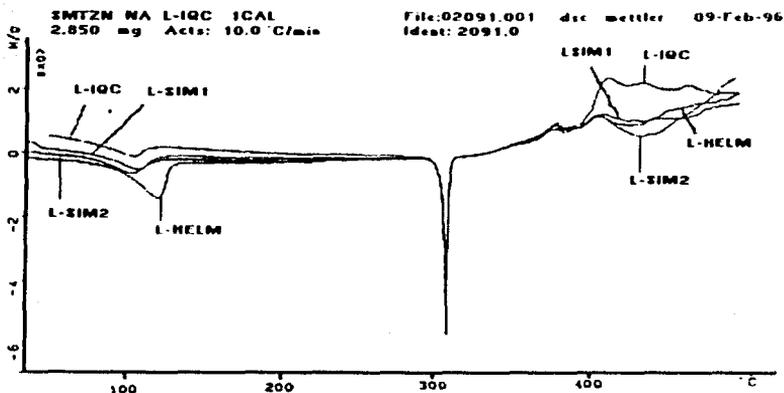


Figura 4.4a Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes la región de 40-500 °C: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2. (Jimenez Lugo Thania 1997 45pp)

Tabla 4.4 Datos Térmicos del Hidrato y Sulfametazina Sódica. (Jimenez Lugo Thania 1997 46pp)

LOTE	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	ΔH (J/ g)	TEMPERATURA DE EVAPORACIÓN (°C)	ΔH (J/ g)
Sulfametazina sódica			Agua	
HELM	305.2	108.7	90	154.3
IQC	304.4	123.8	83.8	38
SIM1	303.8	117.4	83.6	57.2
SIM2	303.9	117.1	78.4	54.7

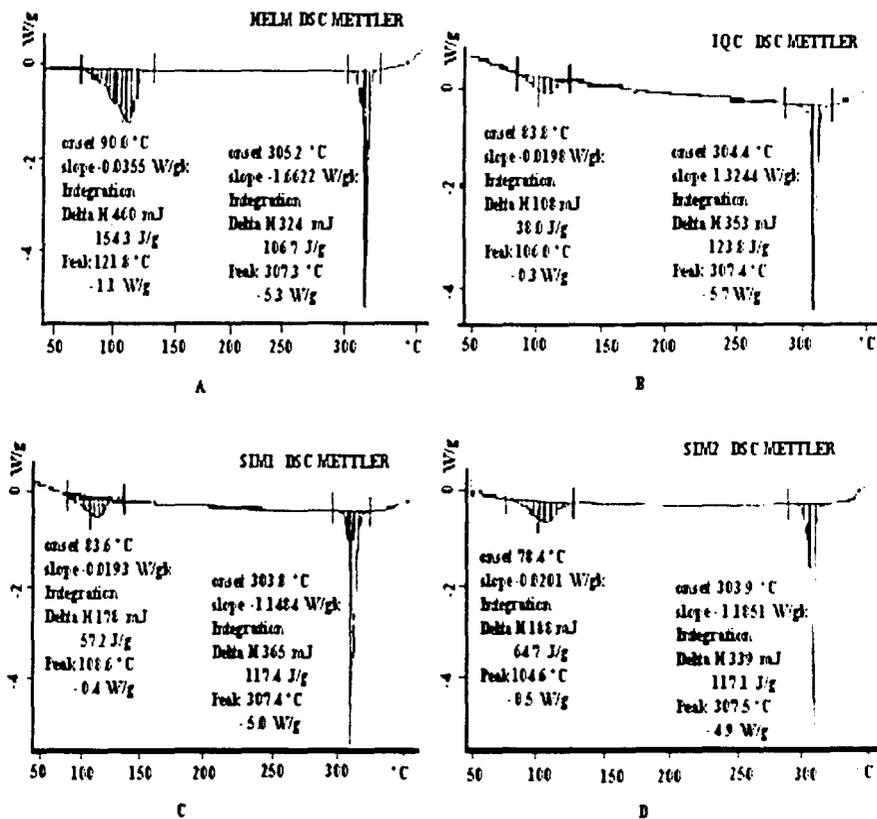


Figura 4.4b Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 50-340 °C: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2. (Chávez, Eugé, Thania, 1997, Anup)

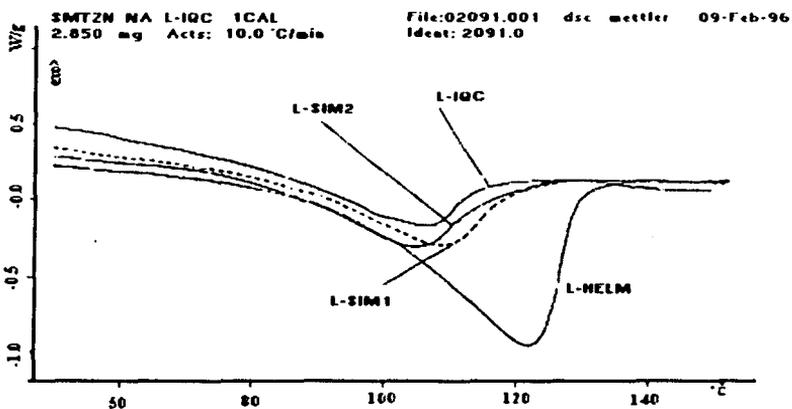


Figura 4.4c Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 50-150 °C: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2. (Jimenez Lago, Thana, 1997) (3pp)

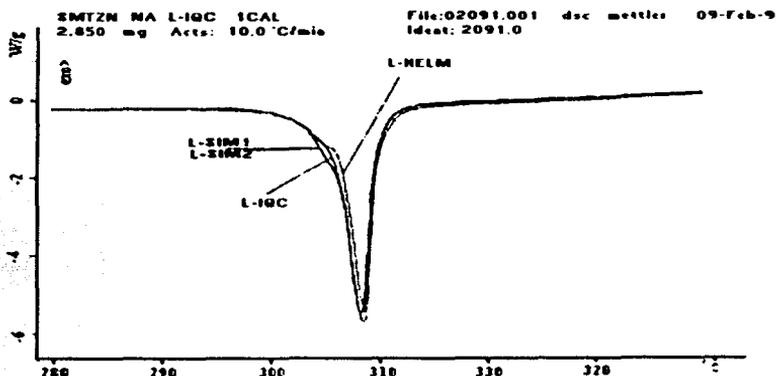


Figura 4.4d Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondientes a la región de 280-340 °C: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2. (Jimenez Lago, Thana, 1997) (3pp)

4.1.5 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

La distribución del tamaño de partícula se realizó en un equipo Determinador de Tamaño de Partícula por Rayo Láser marca microtac, modelo SRA150. Primeramente se colocaron 275 ml de Isopar G, para determinar el aire en tuberías, posteriormente se procedió a la determinación del tamaño de partícula mediante la realización de corridas por muestra a 60 seg., imprimiendo el tabulador e histograma.

La preparación de la muestras para determinar el tamaño de partícula de los diferentes lotes de Sulfametazina sódica consistió en pesar 80 mg de polvo, a estos se le adicionaron 5 ml de Isopar G (solvente) y 1 gota de tween 80 al 0.15% en agua y se mezcló durante 3 min.

Los resultados obtenidos muestran que las partículas de los 4 lotes se clasifican como finas, ya que tienen un diámetro menor a 200 μm . El resumen de los resultados se muestra en la tabla 4.5.

Tabla 4.5 Resultados de la Determinación y Distribución del Tamaño de partícula de la Sulfametazina sódica. (Jiménez Lugo Thania -1997 48 pp)

PARAMETRO	LOTE			
	HELM	IQC	SIM1	SIM2
Valor al 10%	4.39	4.33	7.16	3.36
Valor al 50%	14.90	15.53	31.13	13.74
Valor al 90%	28.22	31.94	101.90	31.92
Diámetro volumen medio	15.71	17.05	44.14	15.87
Desviación estándar	9.55	11.11	35.41	11.26

Por otro lado, en la Curva de distribución de frecuencia del tamaño de partícula, se observa que la distribución para cada lote es muy amplia, y también se infiere que las partículas no se distribuyen homogéneamente. Ver la figura 4.5.

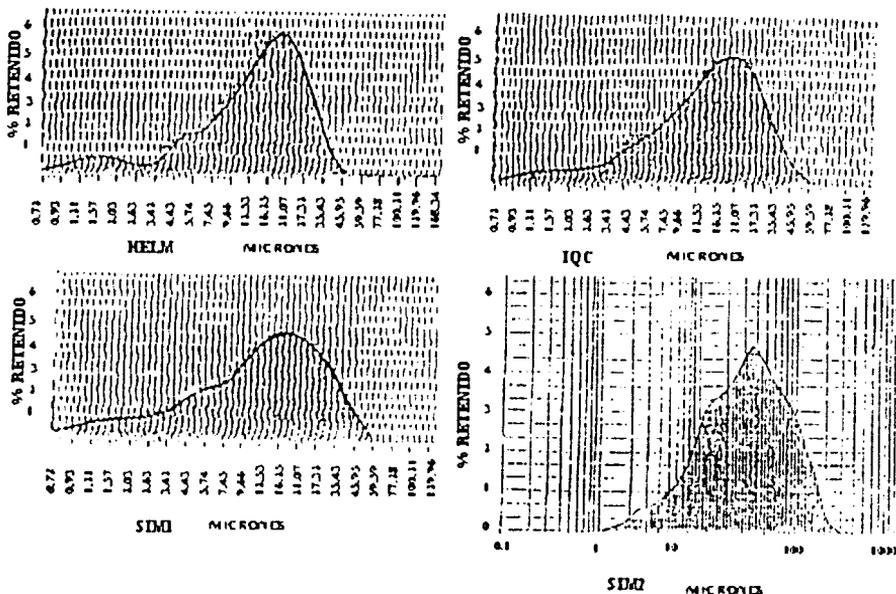


Figura 4.5 Curva de distribución de Frecuencia del Tamaño de Partícula. Jiménez Lugo, Thania - 1997 49 pp1

4.2 CARACTERIZACIÓN QUÍMICA

Jiménez Lugo, para llevar a cabo la caracterización química de los 4 lotes de Sulfametazina sódica antes expuestos, realizó una espectroscopia de absorción atómica, la determinación de la cantidad de agua y una cromatografía de líquidos de alta resolución

4.2.1 ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA (E.A.A.)

Los metales determinados fueron el Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Na, Pb y Zn, de los cuales se preparó una solución estándar, para ello se pesó 50 mg de cada metal y se diluyeron a 50 ml de agua respectivamente para tener soluciones stock de 1000 ppm/ml, a partir de estas soluciones se tomaron alícuotas para preparar una curva patrón con la finalidad de tener las siguientes concentraciones de los metales 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y 8.0 ppm/ml; de manera que durante su determinación en el equipo de absorción atómica, lo que se hizo fue cambiar la lámpara y la longitud de onda (λ), para determinar cada metal en la misma muestra, constituyéndose así las curvas correspondientes de calibración para cada metal.

Las muestras fueron preparadas pesando aproximadamente 100 mg de cada lote por triplicado, se digirieron las muestras con ácido nítrico concentrado durante 24 horas con la finalidad de que los metales se expusieran para su detección.

Las condiciones y el equipo utilizado fueron las siguientes: las lámparas así como el equipo de Espectroscopia de Absorción Atómica (Espectrofotómetro de Absorción Atómica Urobora SP492), se calientan previamente durante 30 minutos ajustando la presión del equipo con 5 cm³ de aire y 1 cm³ de acetileno, se ajusto la longitud de onda para cada metal, con el blanco se calibró a cero, y con la solución estándar más concentrada se ajusto la altura del quemador, posteriormente se realizó un barrido con la solución estándar más concentrada, para obtener las lecturas correspondientes.

Se colocó agua para eliminar contaminantes, después se colocó blanco (HNO₃) concentrado y posteriormente se colocó la muestra para así obtener la lectura. Al final de las lecturas de cada metal, se cambió la lámpara así como la longitud de onda. Ver la tabla 4.6.

Tabla 4.6 Longitud de onda de cada metal y elemento analizado en Absorción Atómica. (Jaramer Lago Thana - 1997 29 pp)

ELEMENTO	LONGITUD DE ONDA (nm)
Ca	423.2
Cd	328.8
Cu	324.8
Fe	248.3
Hg	*REACCIÓN CON DIMETIZONA
Na	589
Pb	217
Zn	213.9

* Hg + Dzna $\xrightarrow{\text{test}}$ precipitado azul

Los resultados muestran que a partir del estudio de Espectroscopia de Absorción Atómica para el análisis cuantitativo de ocho posibles elementos (Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Na, Pb y Zn) presentes en cada lote de Sulfametazina sódica, únicamente se detectó y se cuantificó sodio (Na) en los cuatro diferentes lotes: HELM 47.66 mg/kg, IQC 49 mg/kg, SIM1 48 mg/kg, SIM2 52.66 mg/kg como se muestra en la tabla 4.7, por otra parte el análisis de varianza cuya hipótesis propone que la concentración de sodio es diferente en los cuatro lotes es rechazada, mostrando así que no existe diferencia significativa en el contenido de sodio de cada lote de Sulfametazina sódica (ver tabla 4.8).

(Jaramer Lago Thana - 1997 - 31pp)

Tabla 4.7 Contenido de sodio determinado mediante la Espectroscopia de Absorción Atómica en los cuatro lotes de Sulfametazina sódica. (James, Lago Thana, 1997, 56 pp)

LOTE	MUESTRA N°	CONTENIDO DE SODIO (ppm)
HELM	1	42
	2	43
	3	58
	x	47.6667
	cv	18.80
IQC	1	50
	2	47
	3	50
	x	49
	cv	3.5347
SIM1	1	49
	2	49
	3	46
	x	48
	cv	3.0684
SIM2	1	47
	2	54
	3	57
	x	52.6667
	cv	9.7435

Tabla 4.8 Análisis de Varianza aplicada para la concentración de sodio en la Espectroscopia de Absorción Atómica. (James E. Lego Thoma, 1997, 37 pp.)

SOURCE	G.L.	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADO MEDIO	F CALCULADO	P>F
Model	3	47.33	15.77	0.56	0.6561
Error	8	225.33	28.166667		
Total	11	272.67			

4.2.2 DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE AGUA

La determinación del porcentaje de humedad para los cuatro lotes de Sulfametazina sódica se hizo en un equipo de Karl Fisher-automático Metrohm modelo 633.

Para realizar esta determinación se requirió en primera instancia, neutralizar el metanol con el reactivo de Karl-Fisher, posteriormente se colocó la muestra de Sulfametazina sódica en el metanol neutralizado y se prosiguió con su titulación, según los mililitros gastados del reactivo de Karl-Fisher se determina la humedad.

En esta determinación los resultados muestran que el lote que presenta mayor porcentaje de agua es el de HELM = 5.59% con respecto a los otros lotes, y el lote que presenta menor cantidad de agua es el lote IQC (ver figura 4.6), estos resultados se relacionan con la fecha de recepción de cada lote (ver tabla 4.9) y por lo tanto las condiciones de almacenamiento, con lo anterior también se explica el comportamiento explicado en la espectroscopia de infrarrojo en la región 3000 cm^{-1} a 3500 cm^{-1} , figura 4.3-b y en la calorimetría diferencial de barrido en la región de $100\text{-}130^\circ\text{C}$.

PORCENTAJE DE AGUA EN CADA LOTE DE SULFAMETAZINA SÓDICA

Figura 4.6 Porcentaje de agua en los 4 lotes de Sulfametazina sódica. (Jiménez Lago-Thana, 1997, 33 pp.)

Tabla 4.9 Fecha de recepción y porcentaje de humedad promedio para los 4 lotes de Sulfametazina sódica. (Jiménez Lago-Thana, 1997, 34 pp.)

LOTE	FECHA DE RECEPCIÓN	PROVEEDOR	PORCENTAJE DE HUMEDAD
HELM	26-noviembre-1992	HEL DE MÉXICO, S.A.	5.5900
IQC	1-noviembre-1995	INTERNACIONAL QUÍMICA CARTE, S.A. de C.V.	2.5300
SIM1	1-noviembre-1995	SINBIOTIK, S.A.	3.0226
SIM2	1-noviembre-1995	SINBIOTIK, S.A.	3.1733

4.2.3 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

Las condiciones y el equipo utilizado para realizar esta prueba son las siguientes. La fase móvil se preparó con acetonitrilo y buffer de fosfatos (10/90), la fase estacionaria es una columna Novapac C18, el detector de arreglo de fotodiodos marca Waters modelo 996 y la bomba modelo 410 Waters, la velocidad de flujo fue de 1 ml/min con un volumen de 20 μ l, el detector estaba conectado a un procesador Acer 486

Para la preparación de las muestras se pesaron 6 muestras de 50 μg de cada lote, cada muestra se llevo al aforo con 100 ml de agua (purificada mediante osmosis inversa), de esta solución se tomó una alícuota de 3 ml y se llevó al aforo de 10 ml con agua, obteniéndose una concentración de 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Sulfametazina sódica.

Los resultados de la cromatografía de líquidos aplicada a los diferentes lotes de Sulfametazina sódica, mostraron que cada uno de los lotes de principio activo tiene la misma pureza, esto se observa en la figura 4.7 que presenta los cromatogramas correspondientes a cada muestra de Sulfametazina sódica, se presenta una señal bien definida y un tiempo de retención, es por ello que cada cromatograma no puede ser distinguido de los restantes. La tabla 13 muestra los datos correspondientes a las respuestas proporcionadas por cada cromatograma de los cuatro lotes de Sulfametazina sódica.

Logo Thermo 1997 (10pp)

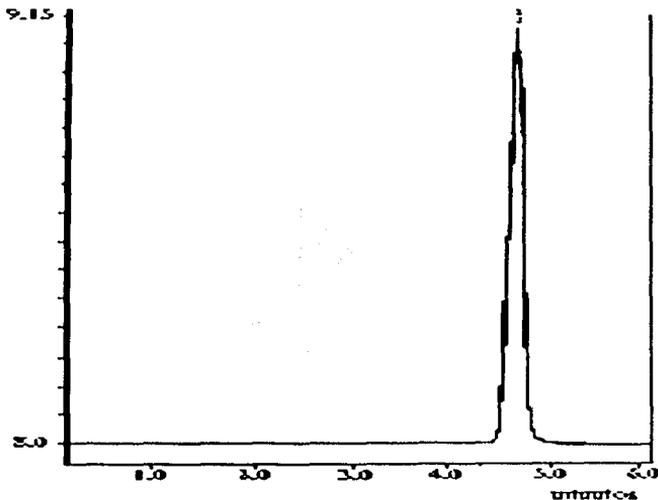


Figura 4.7 Cromatograma correspondiente a las 6 eluciones de cada lote de Sulfametazina Sódica superpuestos en una sola señal.

Tabla 4.10 Datos correspondientes a las respuestas proporcionadas por cada cromatograma de los 4 lotes de sulfametazina sódica. (Jiménez López, 1997, p. 51, pp.)

Nº.	LOTE	VIAL	INY.	CANAL	NOMBRE	RT (min)	AREA	g	
1	HELM	1	1	996	Sulfametazina sódica	4.637	7788167	0.0555	
2	HELM	1	2	996	Sulfametazina sódica	4.650	9183358	0.0529	
3	HELM	1	3	996	Sulfametazina sódica	4.642	6917528	0.514	
4	HELM	1	4	996	Sulfametazina sódica	4.645	7336690	0.0658	
5	HELM	1	5	996	Sulfametazina sódica	4.638	7377667	0.0491	
6	HELM	1	6	996	Sulfametazina sódica	4.648	7772667	0.0561	
						media	4.643	7729346	0.05513
						cv	0.1136	10.1152	0.1058
7	SIM_2	2	1	996	Sulfametazina sódica	4.635	7936702	0.0512	
8	SIM_2	2	2	996	Sulfametazina sódica	4.645	7804837	0.0494	
9	SIM_2	2	3	996	Sulfametazina sódica	4.647	6782633	0.0562	
10	SIM_2	2	4	996	Sulfametazina sódica	4.647	7371618	0.0591	
11	SIM_2	2	5	996	Sulfametazina sódica	4.633	7560528	0.051	
12	SIM_2	2	6	996	Sulfametazina sódica	4.632	7551655	0.0583	
						media	4.6398	7501328	0.0538
						cv	0.1556	5.4020	0.7938

CONTINUACION								
13	SIM_1	3	1	996	Sulfametazina sódica	4.650	8488294	0.05
14	SIM_1	3	2	996	Sulfametazina sódica	4.635	6739577	0.0597
15	SIM_1	3	3	996	Sulfametazina sódica	4.637	7786257	0.0489
16	SIM_1	3	4	996	Sulfametazina sódica	4.647	7970687	0.0552
17	SIM_1	3	5	996	Sulfametazina sódica	4.642	7292929	0.0527
18	SIM_1	3	6	996	Sulfametazina sódica	4.638	6827141	0.0513
media						4.6415	7517480	0.0529667
cv						0.1283	9.1239	7.4814
19	IQC	4	1	996	Sulfametazina sódica	4.642	6959002	0.0518
20	IQC	4	2	996	Sulfametazina sódica	4.645	7265448	0.0576
21	IQC	4	3	996	Sulfametazina sódica	4.643	7969507	0.05
22	IQC	4	4	996	Sulfametazina sódica	4.655	7891791	0.054
23	IQC	4	5	996	Sulfametazina sódica	4.633	7083665	0.0489
24	IQC	4	6	996	Sulfametazina sódica	4.643	7834014	0.0563
media						4.6435	7500571	0.0531
cv						1.1551	5.9818	0.6536

4.3 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA

Las propiedades reológicas de la materia prima, permiten al formulador, predecir las propiedades de flujo de esta y su posible comportamiento en la tableteadora así como la influencia de estas dos características en la calidad final de la tableta. Para llevar a cabo la caracterización reológica de la Sulfametazina sódica, Jiménez Lugo realizó la cinética de consolidación, la diferencia de volúmenes, la determinación del ángulo de reposo estático y la determinación del ángulo de reposo dinámico, así como la determinación de la velocidad de flujo con y sin vibración para este principio activo.

(Jiménez Lugo, Thana, 1997) 80pp

4.3.1 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN

La cinética de consolidación es un proceso por el cual se incrementa el esfuerzo mecánico del material, resultado de las interacciones entre las partículas, pero comúnmente se le confunde con el proceso de compresión, que es la reducción del volumen del material como resultado del desplazamiento de la fase gaseosa. En cualquiera de los dos casos, se involucra el reacomodo de las partículas, el cual es obviamente muy importante en la formación de una tableta, si el grado con que se rearregla un polvo es demasiado lento entonces la compresión dará como resultado la fractura y un flujo plástico en ciertas regiones antes de que el rearreglo total se lleve a cabo. El flujo plástico involucra una ruptura de las partículas debida a su falta de elasticidad cuando se le aplica una fuerza. Además se asume que si el reacomodo no es lo suficientemente rápido y existe la formación de un vacío, llevará eventualmente a la formación de tabletas con un sustancial espacio de aire, ocasionando una inestabilidad física de la tableta.

(Jiménez Lugo, Thana, 1997) 80, 100, 107

210-233 pgs

Para llevar a cabo la cinética de consolidación se utilizó una probeta de vidrio graduada de 100 ml en un Volumenómetro -Erwecca SVM1/1Z, de cada lote se pesaron 40 g y cada prueba se realizó por triplicado. Se estudio así la cinética promedio, registrandose volúmenes particulares antes de la prueba (V_0) y posteriormente con 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 asentamientos

El comportamiento de los lotes de Sulfametazina sódica en cuanto al reacomodo interparticular, se aprecia en las figuras 4.8 y 4.9. En ambas figuras se puede apreciar que el reacomodo interparticular requiere de un alta fuerza externa para que sea constante, el lote que se reacomoda más rápidamente fue el de HELM, y requirió por lo menos de 99 golpes, de tal manera que se presenta la constante de velocidad más alta ver la figura 4.10 y la tabla 4.11.

(Joumey, Lago Thana, 1997: 83pp)

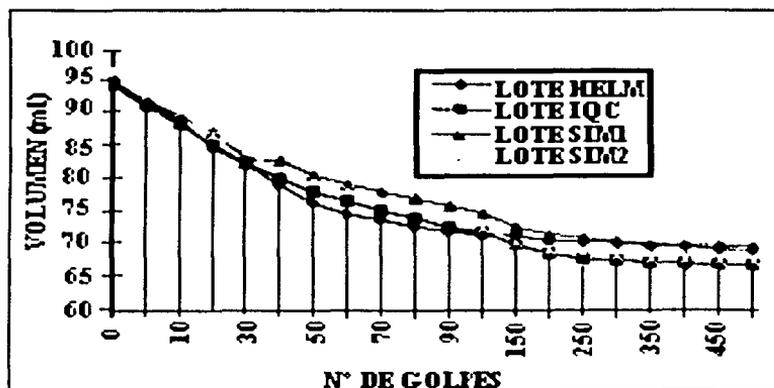


Figura 4.8 Cinética de consolidación de la Sulfametazina sódica. (Joumey, Lago Thana, 1997: 83 pp)

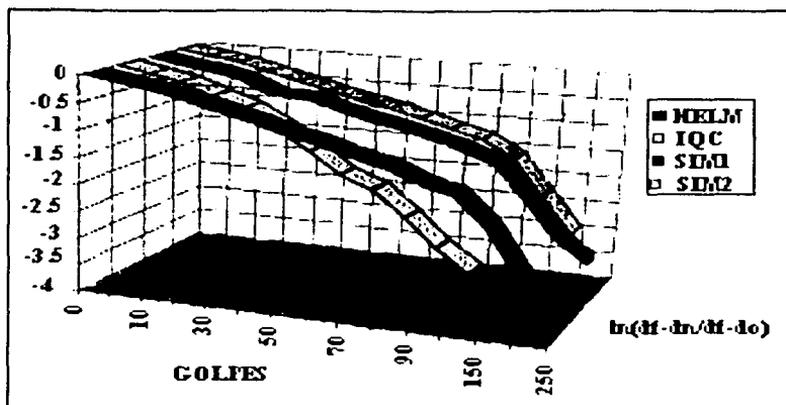


Figura 4.9 Cinética de consolidación de la Sulfametazina sódica. (Díaz Lipinova, 1978, p. 11)



Figura 4.10 Constantes de velocidad. (Díaz Lipinova, 1978, p. 11)

Esto obedece a la siguiente ecuación: $\rho_f \cdot \rho_n = (\rho_f \cdot \rho_0) e^{k \cdot n}$ ó $df \cdot dn = (df \cdot d_0) e^{k \cdot n}$ donde:

df : es la densidad del polvo a un número infinito de asentamientos

dn : densidad a n número de asentamientos,

d_0 : densidad del polvo a 0 asentamientos

k es la constante de velocidad de asentamiento

Tabla 4.11 Constante de Velocidad de consolidación para la Sulfametazina sódica.

(Limañez Lago Ibañez - 1997, 67 pp.)

LOTE	K_n^{-1}	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN MÚLTIPLE (r)	R ² AJUSTADO
HELM	0.02695	0.9426	0.8607
IQC	0.02274	0.9597	0.8925
SIM1	0.01348	0.9518	0.8827
SIM2	0.01870	0.9812	0.9365

4.3.2 DIFERENCIA DE VOLÚMENES

La diferencia de volúmenes proporciona una predicción del comportamiento de la materia primera durante el fenómeno de compresión.

El estudio del volumen antes y después de los tasamientos permiten apreciar el comportamiento de las partículas que constituyen al polvo. Una diferencia de $V_{10} - V_{500}$ inferior a 20 ml predice una alimentación regular de la matriz en la tableteadora, la eliminación de aire será rápida y será mejor el reacomodo del polvo; si ésta diferencia es mayor a 20 ml la materia prima será incapaz de alimentar correctamente una máquina de compresión.

(Delacoste Thibaut - 1974, 191 pp. Delacoste Thibaut - 1974, 112 pp.)

Los datos requeridos para realizar la diferencia de volúmenes V_{10} y V_{500} a partir de 40g de materia prima, provienen de la Cinética de consolidación. Los resultados de la diferencia de volúmenes ($V_{10} - V_{500}$) obtenida a los 10 y 500 golpes utilizando 40g de materia prima, debe ser menor a 8 ml para que exista una alimentación adecuada de la matriz (este volumen es una relación de 100g = 20 ml), pero ninguno de los lotes de Sulfametazina sódica presentó valores inferiores a 8 ml. HELM con 17.6, IQC con 19.33, y SIM1-SIM2 con 22.6 ml y 26.3 ml respectivamente, esto indica que tanto el reacomodo como la eliminación de aire interparticular de los 4 lotes de Sulfametazina sódica es deficiente (ver tabla 4.12). El valor de la diferencia de volúmenes de cada lote representa el volumen que ocupaba el aire en el polvo antes de la consolidación.

(Limañez Lago Ibañez - 1997, 67 pp.)

4.3.3 DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO ESTÁTICO

Para realizar esta prueba Jiménez Lugo, colocó 40g de Sulfametazina sódica en un cilindro hueco metálico con diámetro con un diámetro de 6 cm y una longitud de 9.3 cm cerrado por uno de sus extremos con un tapón de hule, posteriormente se retiró el cilindro quedando el cúmulo de polvo sobre el tapón, es importante resaltar que las fuerzas que actúan sobre el polvo son la gravitacional y la interacción particular.

Posteriormente el ángulo de reposo fue medido en tres posiciones diferentes con un transportador adaptado a una base, esta prueba, se realizó por triplicado

Los resultados muestran que ningún valor de los ángulos de reposo determinados en condiciones estáticas para cada lote de Sulfametazina sódica, se caracteriza dentro de las características de buen flujo ver tabla 4.13.

(Jiménez Lugo Thesis - 1997) P:99

4.3.4 DETERMINACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO DINÁMICO

Para esta prueba se pesaron 50 g de materia prima, los cuales se hicieron deslizar a través de un embudo cayendo posteriormente en una charola de acero el orificio de entrada del embudo tiene un diámetro de 10 cm y el diámetro del orificio de salida es de 1 cm, este orificio se colocó a una altura de 10 cm con respecto a la charola que recibe el material, posteriormente se realizó la medición de los ángulos con un transportador adaptado a una base.

El ángulo de reposo dinámico determinado para los cuatro lotes de Sulfametazina sódica muestra que existe ausencia de velocidad de flujo para estos (ver tabla 4.12)

(Jiménez Lugo Thesis - 1997)

(1997) P:100

4.3.5 DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO SIN VIBRACIÓN

En esta prueba, una cantidad de materia prima pasa a través de un embudo simulando una tolva, midiendo con un cronometro el tiempo de caída de la materia prima a través del embudo hacia una superficie plana, manteniendo una distancia constante de 10 cm entre estos dos últimos. Se reporta la velocidad como g/seg., g/min.

La determinación de la velocidad de flujo sin vibración para los cuatro lotes de Sulfametazina sódica tiene por resultado la ausencia de velocidad de flujo, esto se confirma con los valores de ángulo de reposo estático y con los valores de índice de consolidación de Carr, e índice de Haussner, que indican la nula o escasa fluidez por parte de la materia prima, ver las tablas 4.14 y 4.15 respectivamente.

4.3.6 DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO CON VIBRACIÓN

La única diferencia con respecto a la anterior prueba, es que el material pasa a través de un embudo metálico, el cual es influenciado por una vibración automática, deteniendo su mecanismo cuando el material deja de caer por medio de un detector de haz luminoso.

Esta prueba presenta como resultado ausencia de velocidad de flujo en los cuatro lotes de Sulfametazina sódica (ver tabla 4.12).

Tabla 4.12 Valores resultantes de las pruebas reológicas de la Sulfametazina sódica (Jarama y Lago Thana - 1997: 57-58)

LOTE /	HELM	IQC	SIM1	SIM2
PROPIEDAD				
Angulo de reposo estático	70° 67.66° 66.66°	72.33° 67° 67°	74.66° 72.66° 71.66°	66.33° 69.66° 60.66°
\bar{x}	68.11°	68.77°	73°	65.55°
C.V.	2.5114	4.4743	2.0924	6.9408
Angulo de reposo dinámico	S.F	S.F	S.F	S.F
Velocidad de flujo con y sin vibración	S.F	S.F	S.F	S.F
Densidad aparente	0.4283	0.4536	0.4417	0.4268
ρ_a	0.4195	0.4388	0.4434	0.4298
(g/ml)	0.4112	0.4417	0.4422	0.4226
\bar{x}	0.4196	0.4447	0.4424	0.4264
C.V.	2.0376	1.7636	0.1974	0.8481
Densidad compactada*	0.5592	0.5985	0.5931	0.5831
ρ_c	0.5614	0.6090	0.5692	0.5895
(g/ml)	0.5502	0.6105	0.5835	0.5904
\bar{x}	0.5569	0.6060	0.5819	0.5876
C.V.	1.0654	1.0789	2.0666	0.6773
Indice de Carr (%)	23.4084	24.2105	25.5268	26.2990
$[(\rho_c - \rho_a) / \rho_c] [100]$	25.2760	27.9474	22.1011	27.0907
	25.2635	27.6494	24.2159	28.4214
\bar{x}	24.6493	26.7017	23.9479	27.2703
C.V.	4.3694	7.8069	7.2177	3.9330
Indice de Hausner	1.3056	1.3194	1.3427	1.3662
(ρ_c / ρ_a)	1.3382	1.3878	1.2837	1.3715
	1.3380	1.3821	1.3195	1.3970
\bar{x}	1.3272	1.3631	1.3153	1.3782
C.V.	1.4137	2.7842	2.2598	1.1947
$V_{10} - V_{300}$ (ml)	17	18	24	26
	18	20	21	26
	18	20	23	27
\bar{x}	17.6666	19.3333	22.6666	26.3333
C.V.	3.2680	5.9725	6.7390	3.1924

Tabla 4.13 Relación entre el ángulo de reposo y el flujo. (Wehrli J., 1988: 211 pp.)

ÁNGULO DE REPOSO (θ) GRADOS	FLUJO
< 25	Excelente flujo
25-30	Bueno
*30-40	Suficiente
>40	Escaso flujo

* Adicionando 2% de deslizante puede mejorar el flujo.

Tabla 4.14 Interpretación del índice de Carr. (Jachman J., 1966: 184; Wehrli J., 1988: 210 pp.)

INDICE DE CONSOLIDACION (%)	FLUJO
5-15	Excelente
12-16	Bueno
*18-21	Suficiente
*23-35	Pobre
33-38	Escaso
>40	Nulo

* Adicionando 2% de deslizante puede mejorar el flujo.

Tabla 4.15 Relación de Haussner. (Wehrli J., 1988: 210 pp.)

RELACION DE HAUSNER = ρ_c/ρ_a		
Valores <1.25	Buen flujo	~20% con respecto a Carr
1.25-1.5	Escaso flujo	
Valores >1.5	Pobre fluidez	~33% con respecto a Carr

CAPITULO V:
EXCIPIENTES UTILIZADOS EN
LOS BOLOS

CAPÍTULO V

5. EXCIPIENTES (LUBRICANTES, DENSIFICADORES Y RETARDADORES DE LA VELOCIDAD).

Una formulación para tabletas contiene un cierto número de excipientes en adición a los principios activos. Cada excipiente es seleccionado para cumplir las necesidades del proceso y el uso del producto. (Amador Gonzalez Carvajal 1995 14 pp). En el presente capítulo se expone cada uno de los excipientes utilizados en la producción de bolos de Sulfametazina sódica y sus principales características y usos.

5.1 LUBRICANTES

Uno de los componentes más importantes de las tabletas es el material empleado para lubricar el sistema con el objeto de disminuir las fuerzas friccionales que operan durante la formación de una tableta y la eyección de la misma. En otras palabras, los lubricantes mejoran el deslizamiento de la masa para comprimir disminuyendo el rozamiento que puede ser entre dos partes de la máquina (punzón y matriz) o entre el granulado o tableta y partes de la máquina. (Llor Añel 1979 300-301pp). Es importante señalar que los lubricantes son utilizados para cubrir los gránulos y por ello deben adicionarse a la granulación en el mezclado final

La función de los lubricantes es interponer una película de baja fuerza de corte como interfase entre la masa tableteada y la pared de la matriz. (Llor Añel 1979 300-301 pp)

Los lubricantes pueden ser divididos ampliamente en dos categorías:

- A. Lubricantes hidrofóbicos: como grasas y aceites los cuales son los más ampliamente usados
- B. Lubricantes solubles: los cuales son usados ampliamente para tabletas destinadas a disolverse por efervescencia

5.1.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS LUBRICANTES

Ventajas:

- ayudan a disminuir las fuerzas de fricción compacto-piezas metálicas, obteniéndose un comprimido de mejor apariencia.
- mejoran el flujo de polvo hacia el interior de la matriz.

Desventajas:

- un exceso de lubricante reduce la dureza de la tableta, lo cual se debe a una película formada en la superficie de los granúlos que impide la formación de uniones entre las partículas.
- La mayoría de los lubricantes son hidrófobos al encontrarse sobre la superficie de la tableta o del gránulo impide la penetración del medio de disolución lo que da un aumento en el tiempo de disolución.
- un alta lubricación puede ocasionar una desintegración inefectiva. (Perez Alvarez y Ramirez (1997) 21pp.

5.1.2 TIPOS DE LUBRICANTES UTILIZADOS EN LOS BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA

Entre los lubricantes más utilizados en las formulaciones de bolos de sulfametazina sódica tenemos al Estearato de Magnesio, el Talco y el Aerosil®. A continuación se presentan las principales características de cada uno de ellos.

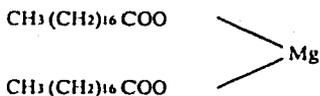
ESTEARATO DE MAGNESIO

Descripción: El *estearato de magnesio*, también conocido como "estearato metálico, sal de magnesio o ácido octadecanoico", es un polvo impalpable, fino, blanco y de baja densidad de bulto. Su sabor y olor es débil pero característico. El polvo es untuoso y fácilmente adherible a la piel.

Peso Molecular: 591.3 g/mol

Fórmula Condensada: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Estructura Química:



Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter, ligeramente soluble en alcohol caliente y en benceno.

Formas polimórficas: Se ha aislado un trihidrato de forma acicular y un dihidrato de forma laminar.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento: Es estable y debe almacenarse en lugares secos y frescos en contenedores bien cerrados.

Incompatibilidades: Es incompatible con sustancias ácidas y sustancias alcalinas

Aplicaciones Farmacéuticas: Es utilizado como lubricante, deslizante o antiadherente en tabletas o cápsulas.

Comentarios: Es necesario recalcar que el estearato de magnesio es de naturaleza hidrofóbica, lo cual puede retardar la liberación del principio activo desde una forma de dosis sólida y por tanto se debe de ser prudente usando concentraciones tan bajas como sea posible.



Figura 5.1 Fotografía del Estearato de Magnesio obtenida por SEM a un aumento de 360X. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1996, 174 pp)

TALCO

Descripción: El *talco*, también conocido como “silicato de magnesio hidratado” y que puede contener una pequeña cantidad de silicato de aluminio, es un polvo impalpable, cristalino, fino, blanco o grisáceo e inoloro. Suave al tacto y adherible a la piel

Peso Molecular: ---

Fórmula Condensada: $Mg_3(Si_2O_5)_4(OH)_2$

Solubilidad: Insoluble en agua, solventes orgánicos, ácidos fríos y álcalis diluidos

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento: Es estable y debe almacenarse en contenedores bien cerrados.

Incompatibilidades: Es incompatible con compuestos de amonio cuaternario.

Aplicaciones Farmacéuticas: Es utilizado como lubricante o deslizante en tabletas y cápsulas. También es usado como diluyente en tabletas y cápsulas.

Comentarios: La contaminación de tejidos por talco es probable que cause granulomas.

(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1996, 321-326 pp)

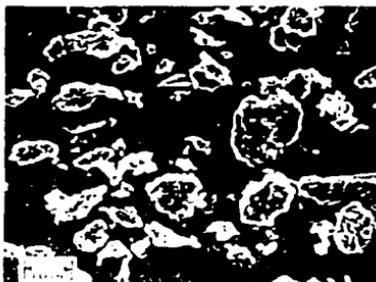


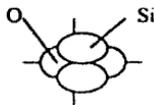
Figura 5.2 Fotografía del talco obtenida por SEM a un aumento de 1200X. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1997, 321 pp.)

DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL

Descripción: El dióxido de silicio coloidal, es también conocido como "silica coloidal, Aerosil[®], Cab-O-Sil[®] y Syloid[®].

Peso Molecular: 60.08 g/mol

Fórmula Condensada: SiO₂



Fórmula Estructural:

Solubilidad: Insoluble en agua purificada; forma una dispersión coloidal; soluble en soluciones calientes de hidróxido, insoluble en ácidos e insoluble en solventes orgánicos.

Fluidez: 35.52%.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento: Es higroscópico. Almacenar en un contenedor cerrado.

Incompatibilidades: El uso de este material como excipiente puede traer consecuencias clínicas solamente para preparaciones de dietilstilbestrol.

Aplicaciones Farmacéuticas: Agente secante para materiales higroscópicos. Absorbente dispersante para líquidos en polvos o supositorios. Deslizante y antiadherente en procesos de tableteo y encapsulación (0.1 - 0.5%). Espesante tixotrópico y agente suspensor en geles y preparaciones semisólidas (2.0 - 10.0 %). El grado de viscosidad aumenta dependiendo de la polaridad del líquido (en líquidos polares generalmente requiere de una concentración mayor que para líquidos no polares). Estabilizador de emulsiones (1.0 - 5.0

90) (Guía de Farmacología y Terapéutica, 1996, 253-256pp.)

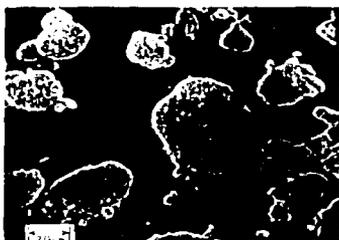


Figura 5.3 Fotografía del dióxido de silicio coloidal obtenida por SEM a un aumento de 600X. (Guía de Farmacología y Terapéutica, 1996, 253-256pp.)

5.2 DENSIFICADORES

Una característica muy importante de las formas farmacéuticas elaboradas para animales rumiantes (bolos) es que permanezcan dentro del rumen, para ello se utilizan los excipientes denominados densificadores. Un densificador es un material lo suficientemente denso y pesado que permite que el bolo sea retenido en el saco rumeno-reticular por largos periodos de tiempo, mientras que el principio activo es liberado lentamente ya sea por difusión o erosión dentro del saco rumino-reticular. (Guía de Farmacología y Terapéutica, 1996, 253-256pp.)

Es necesario señalar que existen dos formas de incrementar la densidad de los RRDs (Dispositivos retículo-rumen), la primera que es implementando un elemento de densidad independiente del sistema matriz (vea capítulo X) y la segunda que es mediante la dispersión del densificador dentro del sistema matriz. (Vandermeer Th F - 1996: 153-163 pp)

Los densificadores que se dispersan en un sistema matriz son metales pesados que pueden adicionarse solos o como mezclas. Como ejemplos tenemos al óxido de zinc, al óxido de cobre, al trióxido de bismuto y al hierro reducido estos últimos empleados ampliamente en la elaboración de bolos de sulfametazina sódica. (Vandermeer Th F - 1996: 153-163 pp)

5.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS DENSIFICADORES

Ventajas:

- la principal ventaja de los densificadores es que ayudan a la tableta (bolo) a permanecer en el rumen.
- Son usados para densificar no solo tabletas con principios activos, sino también con sustancias benéficas biológicamente a los rumiantes.

Desventajas:

- No son compatibles con todos los principios activos.
- Se limitan al uso veterinario.

5.2.2 TIPOS DE DENSIFICADORES UTILIZADOS EN LOS BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA

Entre los densificadores más utilizados en las formulaciones de bolos de sulfametazina sódica tenemos al trióxido de bismuto y el hierro reducido. A continuación se presentan las principales características de cada uno de estos.

TRIÓXIDO DE BISMUTO

Descripción: Cristales amarillos monoclinicos. Estables al aire. Prácticamente insoluble en agua, soluble en ácido clorhídrico o ácido nítrico. (The Merck Index, 1976, 1304 pp. II., Arpe II I, 1984, 184 pp)

Peso Molecular: 465.96 g/mol

Fórmula Condensada: Bi₂O₃

Densidad: 9.32 g/cm³

HIERRO REDUCIDO

Descripción: Aspecto blanco o gris, suave, dúctil- maleable, metal un poco magnético. Es estable en aire seco, pero se oxida en presencia de aire húmedo. Es atacado por ácidos minerales diluidos o disuelto por ácidos minerales. (The Merck Index, 1976, 4942-4943 pp)

Peso Molecular: 55.85 g/mol

Fórmula Condensada: Fe⁰

Densidad: 7.87 g/cm³

5.3 RETARDADORES DE LA VELOCIDAD

Los retardadores de la velocidad son excipientes cuya función es controlar la velocidad de liberación del principio activo ya sea por el mecanismo de difusión, erosión o ambos. Entre este tipo de materiales se encuentran los lípidos y las ceras.

Entre las técnicas más utilizadas para dispersar un principio activo en una base retardante tenemos la granulación por fusión, la evaporación y el secado por spray. Por otro lado, entre los retardantes más estudiados para activos solubles e insolubles en agua tenemos la mezcla (1:1) de castor oil hidrogenado (cutina) y monoestearato de propilenglicol y la mezcla (1:1) de cera carnauba y ácido esteárico o alcohol estearílico. Tales estudios revelan que tanto la cera carnauba, como el castor oil hidrogenado proveen las características físicas necesarias para formar una matriz estable fácilmente comprimible. Es importante señalar que si el retardante es usado sólo, este puede demorar excesivamente la liberación del activo. (Lambertson *et al.*, 1996, 433-435 pp.)

El retardante utilizado en la fabricación de bolos de sulfametazina sódica es la cutina, a continuación se presentan sus principales características.

CUTINA

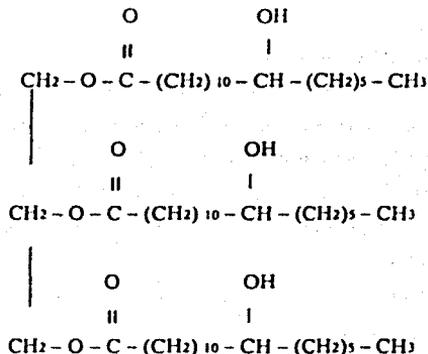
Descripción: El *Gliceril-ins 1 2-hidroxiestearato* mejor conocido como hydrogenated castor oil o cutina, puede presentarse en forma de hojuelas cerosas blancas, como hojuelas o pastillas blancas o ligeramente amarillas o como polvo fino blanco o ligeramente amarillo.

- Punto de fusión 85-88°C
- Valor ácido < al 5%
- Índice de saponificación 176-182
- Contenido de humedad +0.1%

Peso Molecular: aproximadamente 934 g/mol (aproximadamente)

Fórmula Condensada: C₅₇O₉H₁₁₀

Estructura Química:



Solubilidad: Es insoluble en agua y soluble en acetona, tetracloruro de carbono y cloroformo al 10%.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento: Almacenar en lugares frescos.

Incompatibilidades: La cutina es compatible con la mayoría de las ceras vegetales y animales. No se ha citado ninguna incompatibilidad conocida en la literatura.

Aplicaciones Farmacéuticas: Como agente para impartir dureza, agente de recubrimiento (para retardar la liberación), así como también para retardar la liberación de activo en una matriz.

Comentarios: Hay variación en los productos por diferentes manufacturas.

**CAPITULO VI:
ESTUDIOS
DE
COMPATIBILIDAD**

CAPÍTULO VI**6. ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD**

Por incompatibilidades se entiende las alteraciones degradativas de un preparado farmacéutico que pueden ser provocadas por interacciones entre dos o más componentes.

(Dr. Alred. 1979: 344-345 pp). En otras palabras, la incompatibilidad de un medicamento se define como "una interacción entre dos o más componentes produciendo cambios en las propiedades químicas, físicas o terapéuticas de la formulación". (Martínez Pacheco, Claudia Lorena. 1994: 11-61 pp).

Es importante resaltar que son interacciones no intencionadas que afectan a la acción o que hacen que no pueda garantizarse una dosificación exacta o que influyen el aspecto tan negativamente que el preparado farmacéutico vaya a ser rechazado por razones estéticas. (Dr. Alred. 1979: 344-345 pp).

Las interacciones que conducen a incompatibilidades se producen entre:

- Principios activos entre sí
- Principios activos y excipientes
- Excipientes entre sí
- Principios activos y excipientes con los materiales del envase o del cierre. (Dr. Alred. 1979: 344-345 pp).

La seguridad de una formulación estable y una forma de dosis efectiva depende de la adecuada selección de los excipientes usados para facilitar la administración, promover una liberación consistente del activo y la biodisponibilidad del activo y proteger a este de la degradación. (Wells, James F. 1987: 73pp).

El análisis termal puede ser usado para investigar y predecir algunas interacciones fisicoquímicas entre los componentes en una formulación y por tanto pueden ser aplicados para la selección adecuada de excipientes compatibles químicamente. Entre las técnicas más utilizadas del análisis termal tenemos a la Calorimetría Diferencial de barrido (DSC) y el Análisis Térmico Diferencial (DTA). (Wells, James F. 1987: 73pp).

6.1 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD EN FARMACIA POR DSC Y DTA

Los primeros trabajos de compatibilidad en el área farmacéutica se remontan al año de 1967 y fueron llevados a cabo por Simón empleando la técnica de análisis térmico diferencial DTA. Desde entonces un largo número de modificaciones han sido implementadas. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena - 1994 11-63 pp)

En 1967 Simmon publicó un artículo donde se mostraba la incompatibilidad entre el sulfato de triampizine y estearato de magnesio determinada por DTA. Mas tarde diferentes trabajos en la industria farmacéutica abordaron el tema y pronto Squibb indicó la compatibilidad de penicilinas y ácido esteárico. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena - 1994 11-63 pp)

La técnica fue empleada para estudiar mezclas de los componentes bajo estudio, comprimirlos y reducir su tamaño para su análisis térmico. Mezclas binarias, algunas ternarias o mezclas cuaternarias simulaban la formulación. Estos ejemplos del empleo del análisis térmico para pruebas de compatibilidad demostraron un planteamiento común e incluye correlación con datos químicos. En 1982 Smith planteó algunas generalidades que pueden ser aplicadas en el tratamiento de las muestras como son manejar muestras de pocos miligramos de cada excipiente y del fármaco candidato, empleando en el analisis tasas de calentamiento estándares como 5 y 10 ° C / min y generalmente bajo una atmósfera de nitrógeno. Mezclas binarias del fármaco con cada uno de los excipientes en la formulación son analizados. Para aumentar la observacion de las posibles interacciones entre los componentes de las mezclas se plantean proporciones 1:1 de la mezcla fármaco excipiente correspondiente. El rango de temperatura empleado se determina de manera que se involucren todos los eventos térmicos de los excipientes o farmacos empleados, ya sea desolvatación, fusión, descomposición. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena - 1994 11-63 pp)

Las interacciones en las mezclas fueron deducidas del DSC por cambio en los eventos térmicos, tales como la eliminación o aparición de un pico endotérmico o exotérmico, cambios en la forma de los picos, temperaturas de inicio del pico o temperatura máxima y altura relativa de este, son cambios que pueden ser considerados, sin embargo, hay que

tener cuidado en el manejo de esta información. Las temperaturas de inicio o las temperaturas de pico son simplemente debido a la mezcla de los componentes sin indicar una interacción. Siempre que todas las características térmicas sean más o menos permanentes en la muestra, la compatibilidad puede ser aceptable. (Martinez Pacheco, Claudia Lorenza - 1994 11- 63 pp)

6.2 EL ANÁLISIS TÉRMICO EN ESTUDIOS DE INTERACCIÓN

El análisis térmico es útil en la investigación de interacciones del estado sólido. Los termogramas son generados por los componentes puros. En ausencia de una interacción los termogramas de las mezclas muestran un patrón correspondiente a los termogramas de los componentes individuales. En aquellos eventos donde ocurre interacción, se aprecia en el termograma de la mezcla la aparición de uno o más nuevos picos o la desaparición de uno o más picos correspondientes a los componentes de la mezclas. (Martinez Pacheco, Claudia Lorenza - 1994 11- 63 pp)

La ventaja principal de las técnicas de análisis térmico es la rapidez con las que se pueden obtener resultados confiables y son en muchas situaciones capaces de detectar interacciones físicas y químicas; además permite el análisis de diferentes muestras en un solo día. (Martinez Pacheco, Claudia Lorenza - 1994 11- 63 pp)

6.2.1 ANALISIS TERMICO

Existen numerosos instrumentos para llevar a cabo un análisis térmico. Las técnicas con las que se cuenta son:

- Análisis térmico diferencial (DTA),
- Calorimetría diferencial de Barrido (DSC),
- Análisis termogavimétrico (TG),
- Microscopia en caliente (HSM),
- Análisis termomecánico (TMA),
- Analisis dinámico mecánico (DMA), etc.

La información de interés farmacéutico que podemos obtener de estas técnicas se resume en la tabla 6.1.

Tabla 6.1 Resumen de la información farmacéutica derivada del análisis térmico.

(Martínez Pacheco, Claudia Lorenz, 1994, 17, pp.)

DETERMINACIÓN DE:	DSC	DTA	HSM	TG	TMA	DMA
Puntos de fusión	+	+	+	-	++	++
Desolvatación						
-Enlazada	+	+	+	+	-	-
-Adsorbida	+	+	+	+	-	-
Transición vítrea	+	+	-	-	+	+
Calor de transición	+	++	-	-	-	-
Determinación de pureza	+	++	++	-	-	-
Compatibilidad	+	+	++	++	++	-
Cinética de descomposición	+	+	-	+	-	+
Transiciones polimórficas	+	+	+	-	-	+

+ Aplicable

No aplicable

++ Solo para polímeros

++ Aplicable potencial

Tanto en la técnica de DTA como la de DSC, las diferentes temperaturas que caracterizan un evento pueden ser empleadas para describir una exoterma o una endoterma. Ver figura 6.1. La temperatura inicial de transición, es aquel punto justo cuando la transición abandona la línea base. La temperatura del máximo es aquella representada por la cima del pico. La temperatura de recuperación es aquella donde el pico retorna a la línea a base (definido por Bratton y Ferrari en 1966). Adicionalmente, la temperatura de transición extrapolada corresponde a la intersección entre la base de la pretransición con el extremo principal de la endoterma o exoterma de transición. En el inicio de un experimento, la energía de la muestra y la referencia no son idénticas debido a la diferencia en el tamaño de la muestra, capacidad calorífica o conductividad térmica. Consecuentemente se observa un pequeño desplazamiento, ya sea endotérmico o exotérmico, en el comienzo de cualquier experimento.

(Martínez Pacheco, Claudia Lorenz, 1994, 17, 43, pp.)

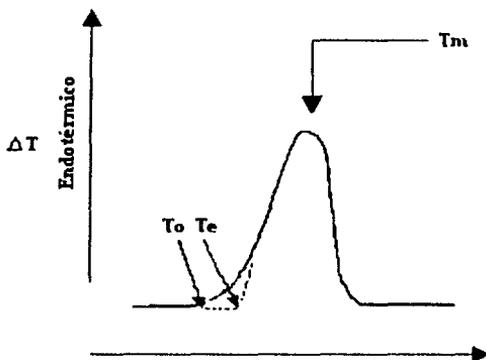


Figura 6.1 Endoterma: T_o Temperatura de inicio de transición, T_e Temperatura de inicio de transición extrapolada, T_m Temperatura pico. (Martinez, Pacheco, Ciudad Lerma, 1994, 17 pp.)

La caracterización de los materiales generalmente involucra propiedades tales como puntos de fusión, puntos de ebullición y temperaturas de transición tales como deshidratación, Desolvatación y descomposición y sus calores de transición correspondientes. (Martinez, Pacheco, Ciudad Lerma, 1994, 11-15 pp.)

TEMPERATURAS DE TRANSICIÓN

Para alcanzar mayor exactitud se considera un tamaño de muestra pequeño, un encapsulamiento adecuado de la muestra, tasas de calentamiento bajas y una correcta calibración del equipo. La temperatura de transición es generalmente citada como la cima de la exoterma o de la endoterma. (Martinez, Pacheco, Ciudad Lerma, 1994, 11-15 pp.)

PUNTO DE FUSIÓN

En principio, una transición de fusión de un compuesto puro, aparecería en un rango de temperatura estrecho. Un ensanchamiento en el pico de DSC es una medición muy sensible de la presencia de impurezas. (Martinez, Pacheco, Ciudad Lerma, 1994, 11-15 pp.)

CALOR DE TRANSICIÓN

El calor de transición puede ser determinado ya sea por DSC o DTA. El prerrequisito para la exactitud es un pesado exacto de la muestra y una estimación exacta del área bajo la curva. Lo anterior depende de la calidad del balance analítico empleado. La exactitud del operador para determinar el área bajo la curva por planimetría o por peso, siendo automático con el uso de un microprocesador para el aparato termoanalítico. La planimetría puede incluir un valor tan alto como 5%. (Martínez Pacheco, Claudia Llerena - 1994 11 65 pp)

El método requiere calibración con materiales de calor de fusión conocido. El área de transición de un material de masa conocida, frecuentemente se utiliza la fusión de indio, y es comparado con el área de transición de la muestra de peso conocido bajo prueba. El calor de fusión es calculado de la ecuación. (Martínez Pacheco, Claudia Llerena - 1994 11 65 pp)

$$H = \frac{H_r W_r A C_r R}{A_r C W R_r}$$

H = Calor de transición de la muestra

W = Peso de la muestra

A = Área de transición de la muestra

C = Velocidad de la carta

R = Rango manejado para la muestra

Siendo los mismos parámetros para la referencia identificados con el subíndice r. Esta expresión puede simplificarse si la velocidad del papel y el rango elegidos son los mismos para la muestra y la referencia. Una constante de calibración K (- H_r W_r A_r R_r) puede ser derivada sumando todos los parámetros de calibración. En algunos de los primeros instrumentos K depende de la temperatura y puede utilizarse como un instrumento calibrador cuya temperatura de transición esta cercana a la muestra. (Martínez Pacheco, Claudia Llerena - 1994 11 65 pp)

Observando la tabla no. 6.1 tenemos que los estudios de compatibilidad por análisis térmico pueden ser llevados a cabo por las técnicas de:

- Análisis Térmico Diferencial (DTA)
- Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

6.2.2 ANÁLISIS TÉRMICO DIFERENCIAL

Como su nombre lo indica el análisis térmico diferencial (DTA), es una técnica térmica en la cual la temperatura de la muestra es comparada con la temperatura de un material inerte, siendo registrada esta como una función de la muestra, material inerte, o temperatura del horno debido a que la muestra es calentada o enfriada a una tasa constante (Figura 6.1). Los cambios de temperatura en la muestra son debidos a entalpías de transición endotérmicas o exotérmicas o reacciones tales como las causadas por cambios de fase, fusión, sublimación y vaporización, reacciones de deshidratación, reacciones de reducción y otras reacciones químicas. Generalmente, hablar de fases de transición, deshidratación, reducción y algunas reacciones de descomposición producen efectos endotérmicos, mientras que la cristalización, oxidación, y algunas reacciones de descomposición producen efectos exotérmicos. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena, 1994, 11-65 pp.)

Los cambios de temperatura que ocurren durante estos cambios químicos o físicos son detectados por un método diferencial. Si la muestra y la temperatura de referencia son T_s y T_r respectivamente, entonces la diferencia en temperatura es la función registrada. En el análisis térmico se registra como una función del tiempo y se registra una curva de calentamiento o enfriamiento.

El DTA (Figura 6.2) era considerado como una técnica menor que la técnica de DSC debido a que solo podía proveer datos cualitativos. Actualmente la diferencia entre las dos técnicas es insignificante. Los primeros instrumentos de DTA fueron incapaces de dar resultados que pudieran ser transformados en valores calorimétricos, sin embargo, la

disminución en el tamaño de la muestra de 100 a menos de 2 mg con instrumentos modernos, permite una fácil conversión. (Martínez Pacheco, Claudia Lorna, 1994, 11, 65 pp)

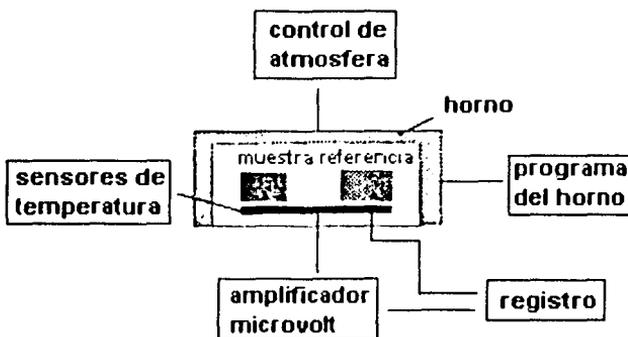


Figura 6.2 Diagrama esquemático de un DTA típico. (Martínez Pacheco, Claudia Lorna, 1994, 20 pp)

6.3 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Existen dos tipos de instrumentos comercialmente disponibles, el DSC basado en el flujo de calor característico del sistema Dupont (Figura 6.3) y el DSC basado en la compensación de energía, característica del sistema Perkin Elmer. (Martínez Pacheco, Claudia Lorna, 1994, 11, 65 pp)

SISTEMA DE FLUX DE ENERGÍA

Provee un disco constante que es el medio principal de transferencia de calor para la muestra y la referencia, aunque también funciona como un elemento de empalme termoelectrónico midiendo temperatura. Durante un barrido la muestra y la referencia están contenidas en un platillo, colocadas en una plataforma elevada sobre el disco de constante.

El calor es transferido a través del disco y el platillo a la muestra y la referencia. El flujo de calor diferencial es seguido por un área de acoplamiento térmico formada por la unión del disco constante y el sello de cromo (el sello de cromo cubre la parte inferior de la plataforma debajo de ambos platillos de la muestra y la referencia). La temperatura de la muestra es directamente seguida via termopar cromo-aluminio formados por cables de cromo y aluminio conectado a la parte inferior de sello de cromo (Figura 6.3).

Ciencia y Tecnología 1994 11: 63 pp.

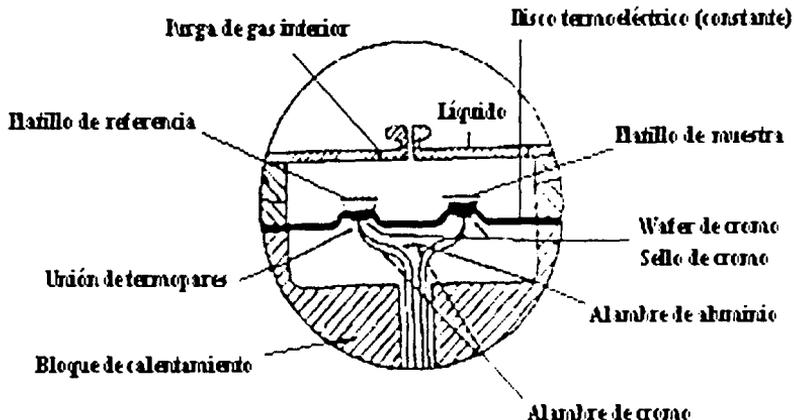


Figura 6.3 Sección transversal de un DSC (Dupont 910).

Las celdas tienen un volumen de 2 ml y pueden utilizarse con atmósferas inertes no corrosivas, así como con atmósferas no oxidativas o reductoras. Los portamuestras disponibles (hermético, abierto o sellado) permite tamaños de muestras desde 0.1 ml hasta 10 mg dependiendo de la densidad de la muestra.

Las entalpías pueden ser determinadas con una precisión calorimétrica de $\pm 1\%$. El analizador térmico 9900 (Sistema controlador compatible con computadora IBM) puede proporcionar tasas de calentamiento de 0.001 a 200 °C/minuto en incrementos de 0.01 °C cuando se utiliza con celdas de 910.

El sistema Mettler (DSC20, DSC30 y TA3000) utiliza una única unión de 5 termopares, depositando el vapor en una matriz de cerámica para detectar las diferencias de temperaturas. El DSC-20 opera en el rango desde temperatura ambiente hasta 600 °C y el DSC30 en el rango de -170 a 600°C, finalmente acoplado a la región de interés del farmacéutico. La reproducibilidad de la temperatura es de ± 0.2 °C.

(1994, 11-63) pp.

SISTEMA DE COMPENSACIÓN DE POTENCIA

Los ingenieros de Perkin Elmer diseñaron y patentaron el primer calorímetro diferencial de barrido compensador de energía, siendo el más reciente el DSC-7, que además de utilizar el sistema de compensación de energía incorpora avances recientes en microcomputadora y tecnologías microeléctricas incluyendo una computadora PE 3700.

El principio básico de la construcción de celdas del DSC es que tanto la muestra como la referencia tienen el calentador separado. La muestra y la referencia mantenidas a la misma temperatura via el sistema que opera a través del termómetro de resistencia de platino resultando en diferentes cantidades de calor siendo suministrada a cada espécimen (figura 6-4). La diferencia en la salida de energía a los calentadores es monitoreada.

(1994, 11-63) pp.

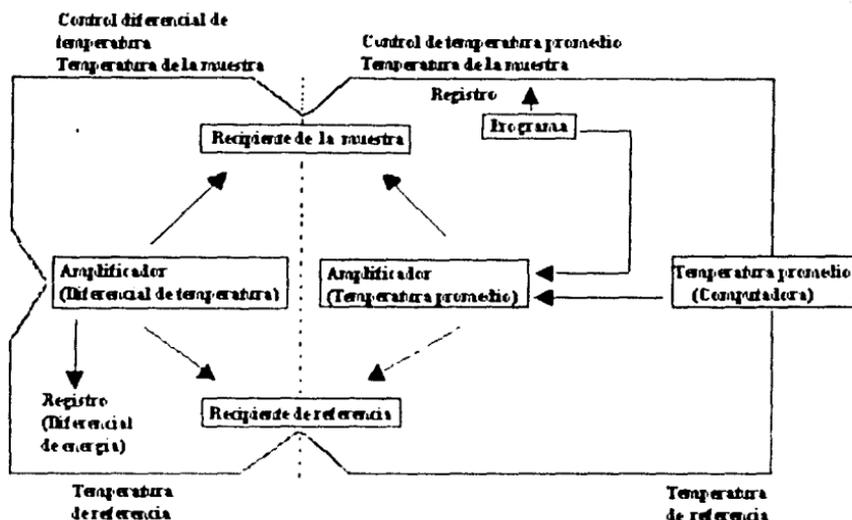


Figura 6.4 Diagrama esquemático de un DSC Perkin Elmer, Martínez Pacheco, I. Ibañeta Correa, 1984, 21 pp.

La exactitud y la precisión del equipo es de $\pm 1\%$ y 0.1% respectivamente (Perkin Elmer, 1986). Las tasas de calentamiento van de 0.1 a 220 $^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ con aumentos de 0.1°C en un rango de temperatura de -170 a 725°C . Puede emplearse una atmósfera inerte o activa.

6.4 ANÁLISIS TERMOGRAVIMETRICO

El TG utiliza una termobalanza, la cual permite seguir en el curso de un experimento la masa de la muestra como una función de la temperatura. Este puede incluir un programa que controle el calentamiento o enfriamiento o que mantenga una temperatura constante. Los instrumentos son típicamente una balanza con algunos tipos de energía para registrar la masa, ejemplo una tira de papel indicadora o un sistema de adquisición de datos. Un horno rodea el soporte de la muestra y los controles secundarios para modular la temperatura del horno y la atmósfera en la que operan están disponibles (Figura 6.5). La constitución actual del equipo puede variar con algunas aplicaciones, por ejemplo, la temperatura de operación

máxima y el tamaño de la muestra, pero para estudios farmacéuticos temperaturas superiores a 350 °C y tamaños de muestra de 5-20 mg son generalmente adecuados. (Martinez)

Pacheco Claudia Erena. 1994 11-61 pp1

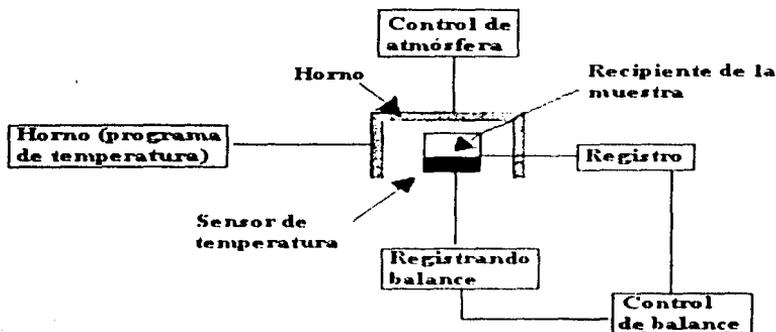


Figura 6.5 Diagrama esquemático de un TG. (Martinez Pacheco Claudia Erena. 1994 11-61 pp1)

6.5 FACTORES QUE INFLUYEN EL BARRIDO EN DSC Y DTA

En algunas publicaciones se han estudiado los factores que afectan las curvas de DSC. En el comienzo de una corrida, el paso del modo isotérmico al modo dinámico, la deflexión de la línea base inicial depende de la masa, calor específico de la muestra, tasa de calentamiento y la sensibilidad del instrumento. El tamaño de partícula parece no afectar este fenómeno. La temperatura de inicio de transición depende frecuentemente de

1. El ajuste del aparato: sensibilidad calorimétrica y tasa de calentamiento
2. La muestra: naturaleza y masa, tamaño de partícula, empaque y porosidad, pretratamiento y dilución
3. El material de referencia: naturaleza, masa y pretratamiento
4. La atmósfera: oxidativa o inerte, conductividad térmica, flujo o condiciones estáticas. (Martinez Pacheco Claudia Erena. 1994 11-61 pp1)

6.6 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD DE LA MEZCLA DE SULFAMETAZINA EXCIPIENTES PARA UNA FORMULACIÓN DE BOLOS PARA CABRAS.

Martínez Pacheco Claudia (1994), evaluó la compatibilidad de una formulación de 4 componentes propuesta para el tratamiento de coccidiosis en cabras por calorimetría diferencial de barrido. Los objetivos de este estudio eran determinar mediante un análisis estadístico la influencia que tienen los factores de estudio en la temperatura de inicio de transición y el área bajo la curva de los materiales que presentan respuesta térmica, así como también determinar mediante una evaluación cualitativa y cuantitativa la compatibilidad de los componentes de la formulación. Los factores de estudio y los factores físicos se muestran en las tablas 6.2 y 6.3. (Martínez Pacheco Claudia Teresa, 1994, 113 ppi)

Tabla 6.2 Factores de estudio. (Martínez Pacheco Claudia Teresa, 1994, 113 ppi)

VARIABLES	NIVELES	VARIABLES CODIFICADAS	PORCENTAJE EN LA FORMULACION (%)
X ₁	AEROSIL [®]	+1	0.05
	TALCO	-1	0.05
X ₂	TRIOXIDO DE BISMUTO	+1	c. b p. 100.00
	HIERRO REDUCIDO	-1	c. b p. 100.00

Tabla 6.2 Variables codificadas y su valor real dentro de la formulación

X₁: cambio de deslizante

X₂: cambio de densificador

Tabla 6.3 Factores fijos. (Martínez Pacheco Claudia Teresa, 1994, 113 ppi)

PRINCIPIO ACTIVO	SULFAMETAZINA BASE	39.75%
	SULFAMETAZINA SÓDICA	42.99%
CONCENTRACION DE CUTINA [®]		15%
TAMANO DEL LOTE (experimento)		10 g
TASA DE CALENTAMIENTO EN EL DSC		(10 °C/min)
TAMANO DE LA MUESTRA A EVALUAR EN EL DSC		(4.00 - 4.15 mg)
RANGO DE TEMPERATURA A EVALUAR EN EL DSC		(30 - 250 °C)
PORTAMUESTRAS DE ALUMINIO PARA MUESTRAS VOLATILES DE FONDO		
PLANO PERKIN ELMER DE 40 ^µ		

La estrategia experimental elegida fue un diseño factorial completo 2^2 (Tabla 6.4) para la evaluación de las mezclas planteadas, con la finalidad de detectar el efecto de cada una de las variables estudiadas sus posibles interacciones sobre las variables de respuesta.

Tabla 6.4 Diseño Factorial. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena, 1994, 14 pág)

FARMACOS	TRATAMIENTOS	MEZCLAS	DESGLIZANTE (X ₁)	DENSIFICADOR (X ₂)
SM	1	M1	+1	+1
	2		+1	+1
	3		+1	+1
	4		-1	+1
	5		-1	+1
	6		-1	+1
	7	M3	+1	-1
	8		+1	-1
	9		+1	-1
	10	M4	-1	-1
	11		-1	-1
	12		-1	-1
SMNa	1	M5	+1	+1
	2		+1	+1
	3		+1	+1
	4	M6	-1	+1
	5		-1	+1
	6		-1	+1
	7	M7	+1	-1
	8		+1	-1
	9		+1	-1
	10	M8	-1	-1
	11		-1	-1
	12		-1	-1

Con tres repeticiones para determinar el error experimental. Las primeras cuatro mezclas o tratamientos (M1- M4) corresponden al primer diseño experimental, el cual maneja como principio activo a la sulfametazina base, las cuatro mezclas restantes (M5 - M8) pertenecen al segundo diseño cuyo principio activo es la sulfametazina sodica. De acuerdo al diseño factorial y a los factores que se mantienen fijos, en la tabla 6.5 se describe la composición real de cada una de las mezclas. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena, 1994, 14 pág)

Tabla 6.5 Composición real de cada una de las mezclas de acuerdo al diseño factorial.

(Martínez Pacheco, Claudia Lorenza, 1994, 15, pp.)

MEZCLA	FORMULACIÓN	PORCENTAJE (%)
M1	Sulfametazina	39.75
	Cutina®	15.00
	Aerosil®	0.05
	Trióxido de Bismuto	c b p 100.00
M2	Sulfametazina	39.75
	Cutina®	15.00
	Talco	0.05
	Trióxido de Bismuto	c b p 100.00
M3	Sulfametazina	39.75
	Cutina®	15.00
	Aerosil®	0.05
	Hierro reducido	c b p 100.00
M4	Sulfametazina	39.75
	Cutina®	15.00
	Talco	0.05
	Hierro reducido	c b p 100.00
M5	Sulfametazina sódica	42.99
	Cutina®	15.00
	Aerosil®	0.05
	Trióxido de Bismuto	c b p 100.00
M6	Sulfametazina sódica	42.99
	Cutina®	15.00
	Talco	0.05
	Trióxido de Bismuto	c b p 100.00
M7	Sulfametazina sódica	42.99
	Cutina®	15.00
	Aerosil®	0.05
	Hierro reducido	c b p 100.00
M8	Sulfametazina sódica	42.99
	Cutina®	15.00
	Talco	0.05
	Hierro reducido	c b p 100.00

El procedimiento seguido fue: El mezclado de cada una de las formulaciones (10 g) se realizó en un mortero siguiendo un método estandarizado (el cual fue evaluado cualitativamente hasta observar un color amarillo homogéneo en una mezcla de prueba)

La preparación de las muestras se efectuó de la siguiente manera:

1. Se peso en una balanza analítica OHAUS (con una precisión de décimas de mg) el fármaco y los excipientes (el equivalente al porcentaje marcado de acuerdo con la mezcla que se vaya a preparar) considerando una masa total de 10g
2. Agregándose en un mortero en el siguiente orden: fármaco, densificador, matriz lipídica y deslizante. (Martínez Pacheco, Claudia Lorena. 1994. 11-65 pp)

ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD

Los estudios de compatibilidad se realizaron en un calorímetro diferencial de barrido DSC 7 Perkin Elmer que incluye un programa de computadora para el análisis. El equipo fue calibrado con un estándar de indio. Se analizaron muestras completas de cada una de las mezclas propuestas. Realizando un análisis previo de cada uno de los excipientes a utilizar, así como de los fármacos, para determinar sino habría problemas en la interpretación del termograma generado por las mezclas (considerando que no existiera incompatibilidad) Tanto los excipientes puros como los fármacos se les aplicó el mismo tratamiento estandarizado (el mezclado en el mortero) que recibieron las mezclas para el análisis calorimétrico

El tamaño de las muestras fue de 4.00 a 4.15 mg, estos se pesaron en una microbalanza Perkin Elmer AD 4 que tiene una precisión de milésima de mg, utilizando portamuestras de aluminio para muestras volátiles, procediendo con un sellado hermético. El rango de temperatura que se evaluó fue de 30 a 250 °C utilizando una tasa de calentamiento de 10 °C/min con un flujo de nitrógeno de 90 cm³/min

Para caracterizar el evento térmico que se estaba registrando por los materiales que presentaban respuesta térmica se procedió a:

1. Una vez realizada la corrida de 30 – 250 °C, se le aplicó a la misma muestra un segundo calentamiento (considerando que si se trataba de una endoterma de fusión, debía de ser reproducible el evento a la misma temperatura obteniendo la misma entalpía de fusión).
2. Para confirmar este dato la autora se auxilió de una técnica térmica adicional, el TG (análisis termogravimétrico - utilizando el equipo Mettler TG - 50-) Considerando que esta técnica registra pérdidas de peso en función de la temperatura, podemos decir que se trataba de una transición de fusión no debía registrarse ningún cambio en la línea base del termograma generado por el TG.

Primero se caracterizó cada uno de los activos y excipientes en su estado puro y una vez analizados en estado puro cada uno de los activos y excipientes para determinar el termograma de cada una de las mezclas (considerando que si no existía incompatibilidad debía ser la suma de los eventos térmicos de cada uno de los componentes) se procedió a la evaluación térmica de las ocho formulaciones, incluyendo sus repeticiones

La investigadora llegó finalmente a la conclusión de que no existe incompatibilidad en la primeras 4 mezclas M1-M4 ya que los eventos térmicos registrados para cada uno de estas mezclas resultaron definidos en su forma. Por otro lado, en las últimas cuatro mezclas M5-M8 se presentaba interacción entre los componentes. (Martínez Pacheco, J. *Unidad Educativa*, 1996, 122 pp)

Más sin embargo, es importante resaltar que ninguna de las mezclas analizadas por Martínez Pacheco corresponden con la que se utiliza actualmente para fabricar el bolo (ver capítulo 12), más sin embargo este estudio está sirviendo de base para el que se está realizando en la mezcla actual, también por DSC.

**CAPITULO VII:
ESTUDIOS DE
ESTABILIDAD
DE LA
SULFAMETAZINA**

CAPÍTULO VII

7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LA SULFAMETAZINA

La prueba de estabilidad es una parte integral del desarrollo de las formulaciones. Genera información en la cual basar las propuestas para la vida de anaquel de sustancias y productos farmacéuticos y sus condiciones de almacenamiento recomendadas. Los datos de estabilidad también forman parte de la presentación de expedientes a las agencias regulatorias para la aprobación de licencias. De lo anterior la importancia de esta prueba (SAGAR, 2009, p. 10). En este capítulo se abordan a continuación las generalidades de estabilidad (definición, estudios, tipos) y algunos métodos de análisis para identificar la sulfametazina en presencia de sus productos de degradación.

7.1 ESTABILIDAD Y ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Según la norma 073 emitida por la SSA la estabilidad 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. (SAGAR, 2009, p. 10)

La estabilidad también se puede definir como el lapso de tiempo desde la preparación inicial y envase, durante el cual la forma dosificada continua cumpliendo con las especificaciones presentadas en la monografía con respecto a la identidad, pureza, calidad y potencia. (SAGAR, 2009, p. 10)

Otra definición muy completa señala que la estabilidad de los medicamentos significa la constancia en el contenido de principio activo y ausencia de cambios en la presentación de formas farmacéuticas, durante su almacenamiento y transporte, en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas, así como durante un periodo de tiempo establecido. (SAGAR, 2009, p. 10)

Por otro lado, los estudios de estabilidad son 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 la temperatura, humedad y luz. (NORMA 073.5541.199) Estabilidad de Medicamentos)

Es muy importante considerar dentro de estos estudios el periodo de vida útil o fecha de expiración, el cual es la fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario de un medicamento, para designar el tiempo estimado durante el cual el lote del producto permanecerá dentro de las especificaciones si se conserva bajo las condiciones normales o particulares. (NORMA 073.5541.199) Estabilidad de Medicamentos)

Así, la estabilidad y la fecha de caducidad de una forma farmacéutica dependerá de su formulación y de los resultados de los estudios de estabilidad realizados por el fabricante durante la etapa de desarrollo del producto y no pueden determinarse mediante sencillos análisis del producto terminado.

Los estudios de estabilidad se pueden clasificar en:

- a) *estudios de estabilidad acelerada.*
- b) *Estudios de estabilidad a largo plazo*

a) Estudios de estabilidad acelerada: son aquellos estudios realizados en circunstancias que incrementan la velocidad de degradación química, física y biológica de un fármaco o medicamento, utilizando condiciones exageradas de almacenamiento con el fin de observar las reacciones de degradación así como predecir el tiempo de conservación en condiciones determinadas

b) Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real) son aquellos estudios en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. (NORMA 073.5541.199) Estabilidad de Medicamentos.

7.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO

Los factores que más pueden influir en la intensidad y velocidad de deterioro del producto farmacéutico son los siguientes:

- Factores ambientales como: calor, humedad, luz, oxígeno y otras condiciones físicas (por ejemplo, vibraciones o congelación). Ver figura 7.1.

-Por ejemplo, la luz, así como también el calor pueden activar las partículas de los activos o excipientes induciendo reacciones químicas. La condición para iniciar estas reacciones es la absorción de la luz.

- Factores relacionados con el producto (ver figura 7.2), entre los que pueden figurar:
 - a) Las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa del medicamento y de los elementos auxiliares (como excipientes) utilizados (por ejemplo, la presencia de ciertas impurezas, la forma particular polimórfica o cristalina, el tamaño de las partículas y la posible presencia de agua u otro solvente).
 - b) La forma farmacéutica y su composición.
 - c) El proceso de fabricación utilizado (inclusive condiciones ambientales y procedimientos tecnológicos).
 - d) La naturaleza del contenedor o de los envases con los que el producto puede entrar en contacto directo o que de cualquier otra forma puede influir sobre la estabilidad.

Así, se debe tener en cuenta todos los factores mencionados cuando se determine el periodo de conservación de un producto.

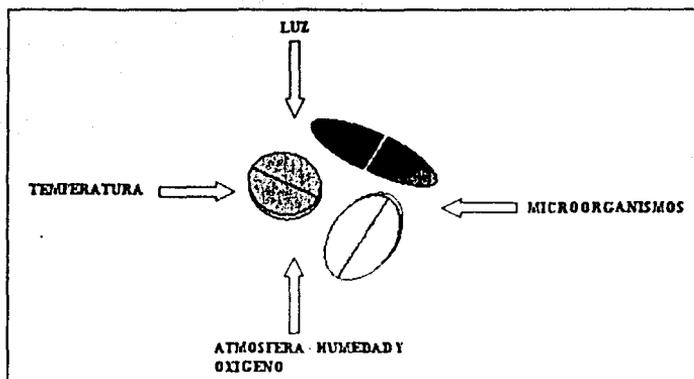


Figura 7.1 Factores ambientales que influyen en la transformación o envejecimiento de los productos farmacéuticos.

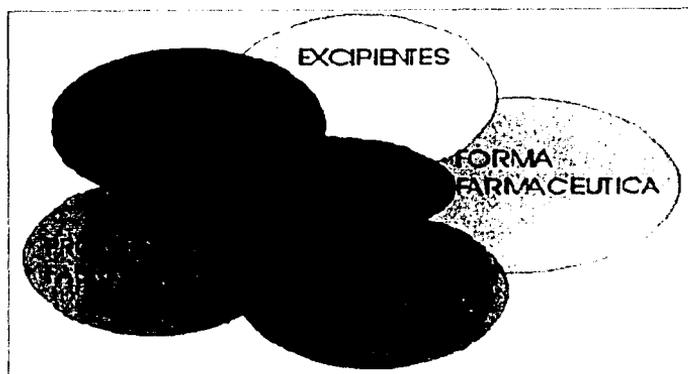
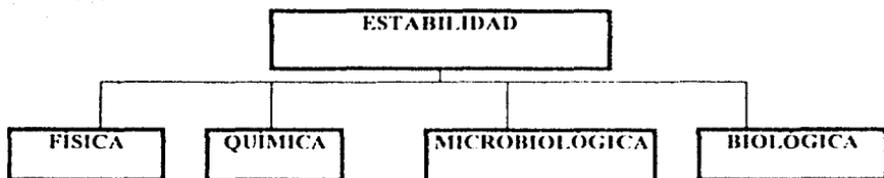


Figura 7.2 Factores relacionados con el producto que pueden inducir la transformación del mismo.

7.3 TIPOS DE ESTABILIDAD

La estabilidad se puede clasificar tal como se expone en el siguiente diagrama:



En los siguientes puntos se explica brevemente cada uno de estos tipos de estabilidad.

R 29 pp)

7.4 ESTABILIDAD FÍSICA, QUÍMICA, MICROBIOLÓGICA Y BIOLÓGICA

Estabilidad Física: En este caso se estudia si ha ocurrido algún cambio en las propiedades físicas tales como color, uniformidad, resuspendibilidad, transparencia, solubilidad, etc

(Valdez R 29 pp)

Estabilidad Química: Es la más estudiada, se basa en la determinación a través del tiempo del mantenimiento de la integridad durante el tiempo de vida útil señalado, empleando para ello métodos de análisis fisicoquímicos específicos. Pueden contemplar el aislamiento, purificación y determinación de productos de descomposición.

Estabilidad microbiológica: Estudia si la esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano establecida en una formulación es efectiva durante el periodo útil especificado. Puede incluir la determinación de la potencia en el caso de los antibióticos a fin de comprobar su caducidad.

Estabilidad Biológica: Está relacionada principalmente con aquellos productos de fuerte actividad biológica tales como enzimas y hormonales, etc.

Puede relacionarse también con la estabilidad química en el estudio de la toxicidad de determinados productos de descomposición a fin de establecer los límites adecuados para los mismos. (Valdes, R. 2009)

7.5 OBTENCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LA SULFAMETAZINA Y LA SULFAMETAZINA SÓDICA.

Existen numerosos métodos analíticos para determinar la Sulfametazina (véase capítulo 3). Pero para evaluar la estabilidad de la Sulfametazina en presencia de sus productos de degradación se han utilizado métodos cromatográficos como la cromatografía en capa fina (TLC), la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR/HPLC) estos acompañados a su vez de otros métodos como la espectrofotometría UV o IR.

Zanjac Maria (1977) realizó un estudio que tenía por objetivo identificar los productos de hidrólisis de la sulfadimidina (Sulfametazina), para determinar las constantes de velocidad aparentes y catalíticas, así como los parámetros termodinámicos de los procesos para investigar el efecto de los iones H^+ y la temperatura sobre el mecanismo de reacción. (Zanjac, Maria 1977, 133-134 pp.)

Para realizar este estudio, Zanjac, tomó 5 g de sulfadimidina (SDMP, Sulfametazina) los cuales fueron refluados en 50 ml de HCl 1M durante seis horas y así mantenidos a 4-6°C por 2 días. Los productos aislados e identificados de la hidrólisis ácida de la sulfadimidina fueron los siguientes ácido sulfámico (Sac), sulfamilamida (SA), 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (ADMP) y 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina (HDMP) Ver figura 7.3.

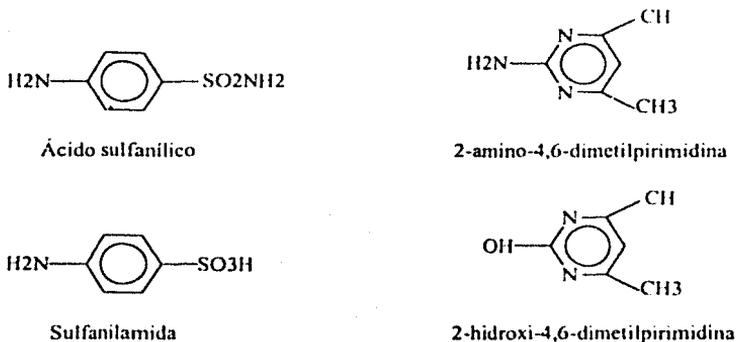


Figura 7.3 Productos de degradación de la Sulfametazina.

Las manchas de los compuestos investigados vistos bajo la luz ultravioleta expusieron absorción oscura o fluorescencia violeta (HDMP sobre platos de silica gel sin un reactivo fluorescente). El reactivo de Ehrlich dio manchas amarillas para SDMP, SA y Sac y después de calentar a 100 °C manchas violetas para HDMP y ADMP. Ver Figura cromatograma en capa fina de la separación de los productos de la hidrólisis ácida catalizada de la sulfadimidina. (Zamora, 1997)



Figura 7.4 Separación por cromatografía en capa fina de los productos de hidrólisis ácida-catalizada de la sulfadimidina (1), 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (8) y de sustancias estándares apropiadas: (2) sulfadimidina, (3) ácido sulfanílico, (4) sulfanilamida, (6) 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina, (7) 2-amino-4,6-dimetilpirimidina. (Zamora, 1997)

Por otro lado los resultados de la identificación cualitativa de los productos y análisis cromato-gráficos expusieron que la hidrólisis ácida de SDMP procede acorde al esquema presentado en la figura 7.5.

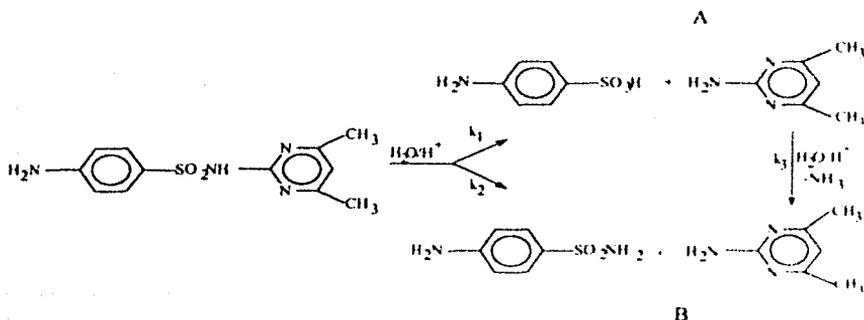


Figura 7.5 Mecanismo simplificado de la hidrólisis ácida catalizada de sulfadimidina.

(Zemur, Marín - 1977 159 pp)

La hidrólisis de SDMP catalizada por los iones H^+ consisten de 3 procesos A, B y C.

En las soluciones donde se completaron las degradaciones de SDMP la suma de las concentraciones molares de SA y Sac fue igual a la concentración molar de SDMP. Esto prueba, que la presente reacción paralela de la hidrólisis de SDMP a SA y Sac no pueden degradarse en reacciones consecutivas.

Análisis cuantitativo de SA y Sac después de la separación cromatográfica Las muestras de 10, 20, 30, 40 y 50 μg de SA y Sac y también 0.02 cm^3 de soluciones al 5% de SDMP degradadas por arriba del 80-100% fueron cromatografiadas. Las manchas de SA y Sac fueron visualizadas con el reactivo de Ehrlich, la raspadura fue puesta en un matraz y eluida a 10 cm^3 con el reactivo de Ehrlich por 30 minutos. Las muestras fueron centrifuga-

das y la absorbancia determinada a $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$ en celdas de 1 cm contra un blanco preparado similarmente pero sin la sustancia de investigación. (Zamora, Marín - 1977: 355-363 pp)

Ambas SA y Sac obedecieron a la ley de Lambert-Beer.

Procedimiento cinético: Las constantes de primer orden ($k = k_1 + k_2$) fueron tomadas de estudios previos.

Para determinar la razón de las concentraciones molares Sac/SA en las soluciones degradadas $1.80 \times 10^{-2} \text{ mol/dm}^3$ muestras de soluciones SDMP en 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 mol/dm^3 fueron calentados a 333, 343, 355 y 363 K (± 0.2). Después del tiempo t, cuando la degradación alcanza 80-100%, las concentraciones molares de SA y Sac fueron determinadas por el método descrito arriba.

Las constantes de velocidad k_1 (ADMP k_1 H) fueron estimadas por calentamiento soluciones $8.13 \times 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$ de ADMP en 0.2-1.0 mol/dm^3 de HCl a las mismas temperaturas y trazando la relación $A = f(t)$. Las mediciones espectrofotométricas fueron hechas en celdas de 1 cm y contra concentraciones adecuadas de HCl como blanco.

La fuerza iónica de todos los compuestos investigados ajustada a uno con una solución de NaCl. Las soluciones fueron calentadas en ampulas de vidrio oscuro de 2 ml con muestras de 2ml. (Zamora, Marín - 1977: 355-363 pp)

Las constantes de velocidad de primer orden aparentes ($k = k_1 + k_2$) (tabla 7.1) fueron calculadas desde los cambios de absorción a 243 nm como el declive de los trazos $\log(A_{243} - A_{\infty}) = f(t)$, acorde a la ecuación de primer orden $\log(A_{243} - A_{\infty}) = \log(A_0 - A_{\infty}) - kt/2.303$ donde:

A_{243} - Absorbancia a 243 nm después del tiempo t

A_{∞} - Absorbancia a 243 nm después del tiempo $t \rightarrow \infty$

A_0 - Absorbancia a 243 nm después del tiempo $t = 0$

Tabla 7.1 Constantes de velocidad aparentes de primer orden ($10^6 k_i$, s^{-1}) de la hidrólisis ácida catalizada 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidina (k , k_1 , k_2) y 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (k_3). (Zapp, Marz, 1977, 561 pp)

[HCl]		Temperatura			
		333 K	343 K	355 K	363 K
0.20	k	0.74	1.55	7.02	14.99
	$[S_{ac}]/[SA]$	0.48	0.89	1.00	1.43
	k_1	0.24	0.73	3.51	8.84
	k_2	0.50	0.81	3.51	6.15
	k_3	0.27	0.68	1.20	4.07
0.40	k	1.50	4.50	14.14	29.00
	$[S_{ac}]/[SA]$	0.52	0.90	1.16	1.46
	k_1	0.52	2.13	7.59	17.22
	k_2	0.98	2.37	6.55	11.78
	k_3	0.47	1.16	2.15	7.11
0.60	k	2.51	7.03	18.97	43.28
	$[S_{ac}]/[SA]$	0.51	0.83	1.02	1.39
	k_1	0.85	3.19	9.60	25.17
	k_2	1.66	3.84	9.37	18.11
	k_3	0.65	1.70	3.33	9.99
0.80	k	3.45	9.55	27.08	57.55
	$[S_{ac}]/[SA]$	0.49	0.83	1.06	1.49
	k_1	1.14	4.33	13.94	34.45
	k_2	2.31	5.22	13.14	23.10
	k_3	0.81	2.13	4.21	14.22
1.0	k	4.63	11.16	33.55	73.33
	$[S_{ac}]/[SA]$	0.47	0.73	1.25	1.40
	k_1	1.47	4.73	18.62	42.83
	k_2	3.16	6.43	14.93	30.50
	k_3	0.95	2.56	5.98	18.28

La razón de las concentraciones moleculares $[S_{ac}]/[SA]$ fue determinada por estimación de las constantes de velocidad k_1 y k_2 para la reacción paralela. Las determinaciones de S_{ac} y SA fueron hechas por el método espectrofotométrico después de la separación cromatográfica usando la reacción con el reactivo de Ehrlich. Las lecturas fueron tomadas a $\lambda_{max} = 450$ nm. (Zapp, Marz, 1977, 561 pp)

Las constantes de velocidad de primer orden aparentes k_1 y k_2 fueron calculadas desde las ecuaciones:

$$k = k_1 + k_2 \quad k_1/k_2 = [S_{ac}]/[SA]$$

la razón de las constantes de velocidad incrementa marcadamente con el incremento de la temperatura, así en el rango de concentración de HCl 0.2 - 1.0 mol/dm³ las diferencias k_1/k_2 son pequeñas. En consecuencia de la influencia de la temperatura sobre la razón k_1/k_2 a altas temperaturas el proceso A predomina, así a bajas temperatura el proceso B juega un mayor rol.

Las constantes de velocidad de primer orden aparente k_1 fueron calculadas desde los cambios de absorción a 302 nm como los declives de los trazos $\log (A_x - A_{302}) = f(t)$, acorde a la ecuación de primer orden $\log (A_x - A_0) = \log (A_x - A_0) - k_1/2.303$ donde:

A_x - Absorbancia a 302 nm después del tiempo $t = \infty$

A_{243} - Absorbancia a 302 nm después del tiempo t

A_0 - Absorbancia a 302 nm después del tiempo $t = 0$

Los trazos de líneas rectas $k_1 = f([H^+])$ (figura 7.6 y 7.7) exponen, que estas reacciones son de primer orden en relación a la concentración de iones $[H^+]$. Los declives de los trazos $k_1 = f([H^+])$ son las constantes de velocidad catalítica de la reacción catalizada por los iones hidrógeno (tabla 7.2).

Tabla 7.2 Constantes de velocidad catalítica específicas (mol⁻¹ s⁻¹) y parámetros termodinámicos de la hidrólisis ácida catalizada de 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidina (k_1, k_2) y 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (k_3).

	$10^4 k_1 H^+$	$10^4 k_2 H^+$	$10^4 k_3 H^+$
333 K	1.85	3.74	1.51
343 K	6.75	8.11	3.96
355 K	24.78	22.64	7.88
363 K	61.77	43.01	26.08
ΔH_a (J mol ⁻¹) ^a	116060	82543	98205
ΔH^{\ddagger} (J mol ⁻¹) ^a	113209	79691	95353
Log A ^a	12.50	7.48	9.55
ΔS^{\ddagger} (J K ⁻¹ mol ⁻¹) ^a	-15.09	-111.29	-71.59
ΔG^{\ddagger} (J mol ⁻¹) ^a	118385	117865	119908

^a a 343 K

^b a 353 K, donde $\Delta H^{\ddagger} = \Delta H_a - RT$, $\log A = \log k + \Delta H_a/2.303 RT$.

$\Delta S^{\ddagger} = 2.303 R (\log k - \log k_1 + \frac{\Delta H^{\ddagger}}{h} - \frac{\Delta G^{\ddagger}}{h} - \Delta H^{\ddagger} - 1) \Delta S^{\ddagger}$

$h = 2.303 RT$

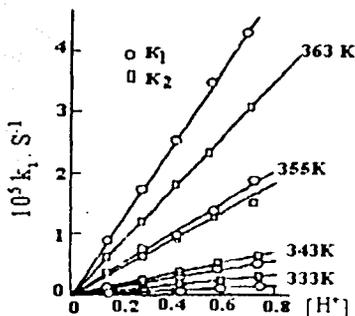


Figura 7.6 Constantes de velocidad de primer orden aparentes contra la concentración de iones hidrógeno, $[H^+]$, para hidrólisis de sulfadimidina. (Zahradnicek y Klimes, 1987, p. 107)

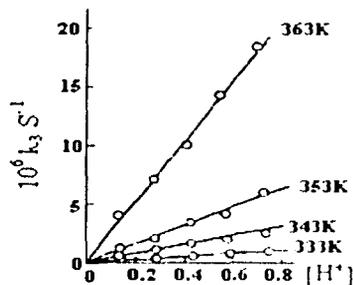


Figura 7.7 Constantes de velocidad de primer orden aparentes contra la concentración de iones hidrógeno, $[H^+]$, para hidrólisis de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (ADMP). (Zahradnicek y Klimes, 1987, p. 107)

La concentración de iones hidrógeno fue calculada desde la expresión $[H^+] = \frac{[HCl]}{\gamma}$, los coeficientes de actividad γ son tomados de la literatura o calculados por la extrapolación de estos valores. Usando las constantes de velocidad catalítica y las ecuaciones apropiadas pudieron calcularse los parámetros termodinámicos de la reacción. El proceso A es caracterizado por valores más altos de estos parámetros que el proceso B. (Zahradnicek y Klimes, 1987, p. 107)

J. Klimes y M. Zahradnicek (1987) también identificaron por medio de TLC los productos de descomposición hidrolítica de sulfamidinas selectas entre ellas la Sulfametazina. (Zahradnicek y Klimes, 1987, p. 107). Estos autores en un estudio anterior (1986) examinan la estabilidad de la Sulfametazina en HCl y utilizando como método de análisis HPLC el cual dio una ilustrativa vista del curso del proceso de descomposición. (Zahradnicek y Klimes, 1986, p. 107)

Aguilar Sánchez, María Dolores (1998), en su trabajo de tesis obtuvo e identificó los 4 productos de degradación de la Sulfametazina sódica. Para ello la Sulfametazina sódica fue hidrolizada en medio ácido y de la solución obtenida se tomó 1 ml y se diluyó en un matraz volumétrico de 100 ml, con agua destilada. De esta solución se tomó 1 ml y se diluyó con

agua de ósmosis inversa en un matraz volumétrico de 10 ml, de esta última dilución se filtro 1 ml y se analizó por CLAR (HPLC) bajo las siguientes condiciones:

- ⇒ Velocidad de flujo: 1 ml/min
- ⇒ Volumen de inyección: 20 μ l
- ⇒ Fase Móvil: KH_2PO_4 (0.012 M)/ CH_3CN 90:10

En donde la velocidad de flujo y el volumen de inyección se mantuvieron constantes durante el desarrollo del método. (Aguiar Sanchez Maria Dolores, 1998: 41-42 pp.)

En un primer experimento la autora utilizó como fase móvil acetronitrilo pero sólo logro identificar dos productos de degradación ácido sulfanílico y sulfadimidina, por lo que decidió cambiar dicha fase móvil por metanol, logrando separar los 4 productos de degradación de la Sulfametazina sódica. En la figura 7.8 se observa que la fase móvil KH_2PO_4 (0.012 M)/ MeOH 90:10 separa los cuatro productos de degradación de la Sulfametazina sódica. (Aguiar Sanchez Maria Dolores, 1998: 41-42 pp.)

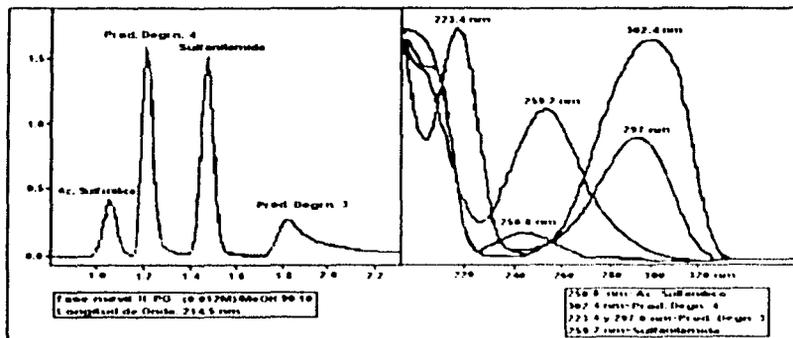
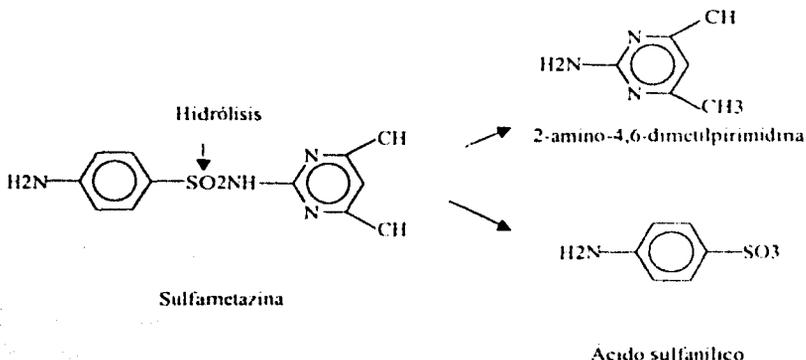


Figura 7.8 Cromatogramas y espectro de los productos de degradación de la Sulfametazina sódica. (Aguiar Sanchez Maria Dolores, 1998: 41-42 pp.)

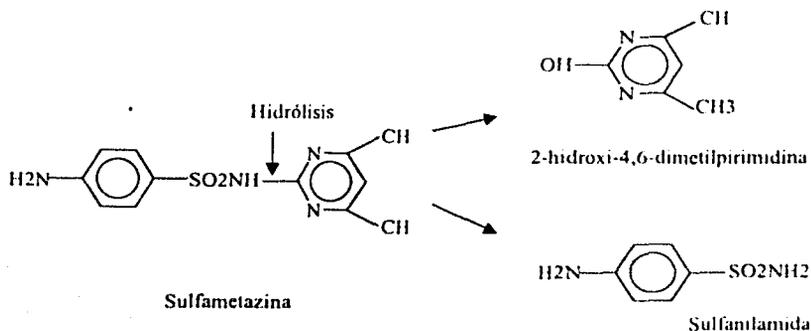
Como se observa en el cromatograma el pico 1 y 3 corresponden al ácido sulfanílico y a la sulfanilamida respectivamente (estos fueron comparados contra sus respectivos estándares), los otros dos picos son identificados como producto de degradación 3 y como producto de degradación 4 (no se compararon contra el estándar ya que no se encontraron disponibles comercialmente). El producto de degradación 3 se analizó por espectrofotometría de masas con la finalidad de conocer su peso molecular y su composición atómica correspondiendo este al 2-amino-4,6-dimetilpirimidina. (Aguilar Sanchez, María Dolores, 1998, 41 de pp.)

A lo largo de la etapa de identificación de los productos de degradación de la Sulfametazina, se observó que el ácido sulfanílico y el 2-amino-4,6-dimetilpirimidina se encontraban presentes en mayor proporción que los otros dos productos de degradación sulfanilamida y producto de degradación 4.

Por lo anterior, la autora señala que es más factible que la hidrólisis de la sulfametazina se lleve a cabo en el grupo sulfanido entre el azufre y el nitrógeno (figura 7.9), que entre el grupo sulfanido y el carbono heterocíclico (figura 7.10)



*Figura 7.9 Hidrólisis de la Sulfametazina en el Grupo Sulfanido. (Aguilar Sanchez, María Dolores, 1998 de pp.)



***Figura 7.10 Hidrólisis de la Sulfametazina entre el Grupo Sulfamido y el carbono del heterocíclico.** (Aguilar Sánchez María Dolores, 1998: 66 pp)

Por tanto, la autora señala que a pesar de no haber identificado el producto de degradación 4 plenamente, se puede decir que probablemente corresponde al 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina, puesto que es el único que se forma junto con la sulfanilamida (figura 7.10), cuando la ruptura de la sulfametazina se presenta entre el grupo sulfamido y el carbono heterocíclico, cuando la ruptura de la sulfametazina se presenta entre el grupo sulfamido y el carbono heterocíclico. (Aguilar Sánchez María Dolores, 1998: 41-42 pp)

*Nota: Compárense las figuras 7.9 y 7.10 de Aguilar Sánchez contra la 7.5 dada por Zanjac.

Aguilar Sánchez, mediante el análisis cromatográfico de muestras de sulfametazina sódica sometidas a estudios de estabilidad acelerada, logró determinar también que la Sulfametazina sódica no presenta degradación cuando se almacena 8 meses a una temperatura de 100 °C. (Aguilar Sánchez María Dolores, 1998: 78 pp)

7.6 ESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN MECANISMO DE SOLVOLISIS DE LA SULFADIMIDINA

En trabajos posteriores Zanjac (1977) aisló e identificó los productos de la hidrólisis espontánea de SDMP (sulfametazina) para estabilizar el mecanismo de degradación y para comparar estos con el mecanismo de hidrólisis catalizada por los iones H^+ .

Los resultados obtenidos de este trabajo mediante análisis cromatográficos exponen que los productos remanentes de la hidrólisis espontánea de SDMP son SA y HDMP, estos experimentan una futura degradación. Estas observaciones son confirmadas por una determinación cuantitativa de SDMP y SA en las soluciones degradadas. Las sales de las soluciones sujetan la presencia de SA (sulfanilamida), AN (anilina), ADMP (2-amino-4,6-dimetilpirimidina), HDMP (2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina) y $(NH_4)_2CO_3$ (carbonato de amonio). (Zanjac, María, 1977: 683-688 pp.)

Los productos de hidrólisis fueron identificados por sus materias primas por TLC, IR y UV y por sus reacciones químicas. Los resultados obtenidos fueron comparados con los datos de la literatura y con aquellos para los estándares. (Zanjac, María, 1977: 683-688 pp.)

El espectro UV de ADMP, SA y HDMP medidos en soluciones acuosas y en 0.1 mol/litro de HCl y para SA también en 0.1 mol/litro en solución de NaOH tuvieron una excelente concordancia con el espectro de las sustancias estándares y con los datos publicados en estudios previos.

El espectro UV de AN medido en una solución de 0.1 mol/litro de HCl fueron idénticas con la muestra auténtica del espectro.

El espectro IR (1 mg/200mg KBr) de los productos aislados estuvieron en concordancia con los datos de la literatura. (Zanjac, María, 1977: 683-688 pp.)

Para elucidar el mecanismo de la hidrólisis espontánea de SDMP, se investigó también la estabilidad de los productos intermediarios de hidrólisis, nombrado SA, ADMP, HDMP y también Sac, los cuales no fueron trazados cromatográficamente en medio de los productos de hidrólisis de SDMP. Las soluciones acuosas al 10% de estos compuestos con pH ajustado a 10.8, con 1 mol/litro de solución NaOH fueron calentados a 418 K por 24 días. Se fundamentó que bajo estas condiciones:

- SA no degrada a Sac o a AN.
- Sac degrada a AN
- ADMP es hidrolizado a HDMP
- HDMP degrada a $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, una metil cetona y un compuesto X no identificados.

La degradación de Sac a AN evidenciada por TLC y análisis espectrofotométrico del destilado desde la solución degradada de Sac. Este destilado envuelve la sal de AN. Después del TLC este da una mancha común con un $R_f = 0.95$ el cual expone la absorción en UV y color amarillo cuando son rociados con el reactivo de Ehrlich, similarmente como AN. El espectro UV del destilado en una solución de NaOH 0.01 mol/dm^3 expone máximos y mínimos así como también un valor medio característico para AN.

La hidrólisis de ADMP a HDMP ($R_f = 0.50$) fue probada por TLC. La degradación de HDMP a $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y metil cetona fue cotejada con las siguientes reacciones químicas: con amonio con reactivo de Nessler-un precipitado amarillo y ion carbonato con HCl (evolución de CO_2) para el carbonato y la metil cetona con nitroprusiato sódico, dio un medio alcalino con color rojo, cambiando después de la adición de ácido acético al 30% a rojo cereza.

El compuesto X ($R_f = 0.00$, 0.1069 g) depositado en la solución como un precipitado negro el cual no funde arriba de los 360°C .

El espectro IR del compuesto X no es característico y no permitió determinar esta estructura. Sin embargo, es posible que durante la hidrólisis de HDMP junto con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ se forme también 4-amino-3-penten-2-ona. Este compuesto puede existir en forma de isómeros *cis* y *trans* pudiendo formar agregados poliméricos, además el compuesto 4-amino-3-penten-2-ona presenta propiedades similares a las descritas arriba para el compuesto X. (Zangarín, 1977, 683, 684 pp)

Desde estos resultados seguidos por la hidrólisis espontánea de SDMP tenemos que proceden de acuerdo a la figura 7.11.

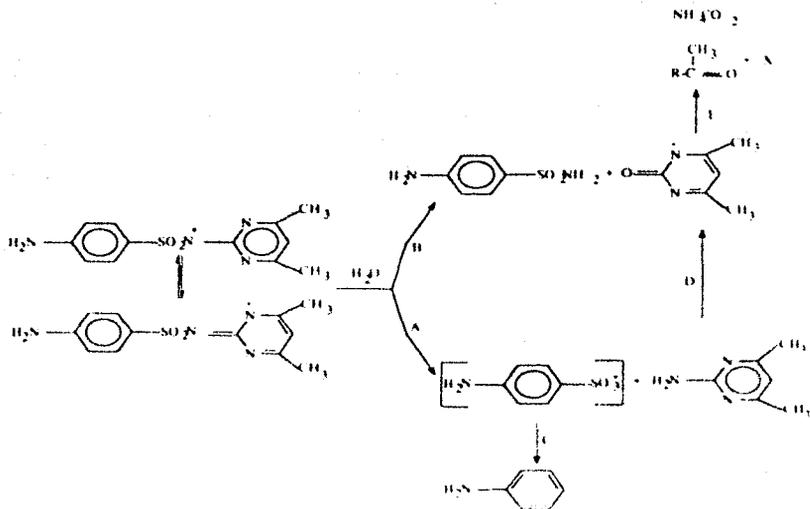


Figura 7.11 Mecanismo simplificado de la solvolisis de la sulfametazina.

La degradación es un resultado de reacciones paralelas A y B y reacciones consecutivas C, D, E. SA y HDMP son formados como un resultado del proceso B. En la reacción paralela A es formado ADMP y Sac pero no fueron trazados como un producto de hidrólisis. Esto puede ser debido a el factor de Sac y AN (reacción C), bajo las condiciones de reacción empleadas. Si la velocidad del proceso A es más baja que la del proceso C, la detección de Sac puede ser imposible. La reacción D es un proceso consecutivo de hidrólisis de ADMP a HDMP cuando el proceso E es la reacción consecutiva de degradación de HDMP a $(NH_4)_2CO_3$, la metil cetona y el compuesto X no son completamente identificados. (J. Pharm. Med. 1977 683-688 pp.)

(J. Pharm. Med. 1977 683-688 pp.)

La degradación de SDMP procede principalmente como un resultado del proceso B, porque la suma de las concentraciones molares de SDMP y SA en las soluciones degradadas es cerrada para la concentración inicial de SDMP. La velocidad de la reacción paralela A es del mismo orden como un error del aplicado método cromatográfico-espectrofotométrico. Si el proceso A tiene sólo un menor efecto sobre la velocidad de toda la reacción, las reacciones consecutivas C y D tienen también una menor significancia. Esta es una diferencia básica entre el mecanismo de reacción espontánea y catalizada, porque para la reacción catalizada a altas temperaturas predomina el proceso A. Además, El proceso C y E no son fundamentados para la reacción catalizada. (J. Pharm. Med. 1977 683-688 pp.)

**CAPITULO VIII:
IMPORTANCIA
DE LA COCCIDIOSIS
EN LA CABRA**

CAPITULO VIII

8. IMPORTANCIA DE LA COCCIDIOSIS EN LA CABRA

La cabra es uno de los pequeños rumiantes domésticos que tempranamente es muy útil al ser humano. Las cabras son manejadas para la producción de leche, carne y lana, particularmente en países áridos, semitropicales o montañosos. Es importante mencionar que existen más de 460 millones de cabras actualmente produciendo más de 4.5 millones de toneladas de leche y 1.2 millones de toneladas de carne. En países como Francia, Grecia e Italia la producción de queso de leche de cabra es de gran importancia económica (Smith et al., 1992: 112-119 pp). Por otro lado, el 60 % de la población mundial toma leche de cabra. La leche de cabra tiene mas proteínas, menos lactosa, más grasa pero menos colesterol que la de vaca y no obstruye las arterias del corazón ni del cerebro. La gota de grasa es 15 veces más pequeña que la de vaca, por eso se absorbe mejor. Es mas blanca por tener mas vitamina A, calcio, potasio y fósforo, es mejor para los problemas de úlceras y gastritis. Su sabor es suave y casi indistinguible de la de vaca. Es naturalmente homogeneizada por lo pequeño de sus gotas de grasa. Por esta razón no se separa la grasa de la leche misma. Es ideal por su fácil digestibilidad para niños, ancianos, enfermos crónicos y debilitados. Produce menos gases, pesantez y distensión del abdomen que la leche de vaca por lo que se absorbe más fácil por el sistema digestivo, tiene más fácil penetración intestinal. Se absorbe en solo 20 minutos en el intestino delgado, en cambio la leche de vaca se tarda hasta 4-6 horas para hacerlo llegar hasta el colon y se fermenta en exceso produciendo gases y flatulencia. La leche de cabra es ideal para los niños con alergias, eczemas, diarreas y asma. Para aquellos que sufren de intolerancia a la lactosa, comprobada o no, también es mejor y más tolerable. Buena para la osteoporosis y la hipertensión arterial que también dependen del correcto contenido de calcio en la dieta (Smith et al., 1992: 112-119 pp). Por lo antes expuesto es de suma importancia prevenir la coecidiosis caprina ya que las pérdidas en los rumiantes debido a esta enfermedad son significativas y representan una limitante en la producción animal.

8.1 COCCIDIOSIS

La coccidiosis también conocida como esteritis o diarrea sanguinolenta es una enfermedad infecciosa parasitaria que alrededor del mundo afecta principalmente a las cabras jóvenes. La enfermedad es causada aproximadamente por 12 especies de protozoarios del género *Eimeria* (Tabla 8.1a, 8.1b y 8.1c), las cuales parasitan y destruyen las células del tracto gastrointestinal de las cabras.

Tabla 8.1a. Especies de *Eimerias* caprinas más comunes. (Sokal y Sneath, 1974; Gordon y Haldop, 1980).

EIMERIAS CAPRINAS.	EIMERIAS OVINAS.	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS OOCISTES. FORMA Y TAMAÑO OOO. (µm) FORMA Y TAMAÑO ESPOROBLASTO (µm)	
<i>E. arloingi</i>	<i>E. bukuenstii</i> (<i>E. ovina</i>)	Elipsoidal o ligeramente ovoide 25-33 x 16-21 (28 x 19)	Alargados y ovoides. Extremos ligeramente truncados 13-17 x 6-10
<i>E. christensenii</i>	<i>E. ahsata</i>	Ovoide a elipsoidal 27-44 x 17-31 (41 x 26-3)	Anchos y ovoides 14-16 x 8-10
<i>E. hirsi</i>	<i>E. crandallii</i>	Subesféricos o elipsoidales anchos. Ligeramente estrechos en el extremo del micropilo 18-23 x 14-19 (21.8 x 18)	Anchos y ovoides 8-13 x 5-9
<i>E. jolchijevi</i>	<i>E. granulosa</i>	Piriforme, ovoide, elipsoidal o en forma de una con un extremo ancho 22-37 x 17-26 (29.3 x 22)	Ovoides o alargados, redondeados en los extremos 12-18 x 6-10
<i>E. aljevi</i>	<i>E. parva</i>	Esféricos o subesféricos, algunas veces ovoides y elipsoidales 15-23 x 12-22 (16 x 14)	Ovoides o alargados 6-13 x 4-9
<i>E. apsheronica</i>	<i>E. faurei</i>	Ovoides. El extremo del micropilo estrecho y ligeramente aplanado 24-37 x 18-23 (29 x 21)	Anchos y ovoides o piriformes 11-17 x 7-11
<i>E. minakohljakimovae</i>	<i>E. ovinoidalis</i>	Ovoide, esférico o elipsoidal 16-28 x 13-23 (23 x 18)	Alargados y ovoides 9-14 x 4-10 (5-6.5 x 3.4-5)
<i>E. caprina</i>		Elipsoidal a ligeramente ovoide, con el extremo del micropilo aplanado 27-40 x 19-26 (32 x 23)	Alargados y ovoides 13-17 x 7-10 (15 x 8.5)
<i>E. caprovina</i>	<i>E. caprovina</i>	Elipsoidales, subesféricos o ligeramente ovoide, con el extremo del micropilo aplanado 26-36 x 23-28 (30 x 24)	Alargados y ovoides 13-17 x 8-9 (14 x 8)
<i>E. kochari</i>	<i>E. intricata</i>	Elipsoidal a ligeramente ovoide 39-59 x 27-47 (47 x 32)	Alargados y ovoides con un extremo aplanado 17-22 x 9-14

<i>E. pallida</i>	<i>E. pallida</i>	Elipsoidales. 12-20 x 8-15 (14 x 10-11).	Alargados y ovoides. 6-9 x 4-6.
<i>E. punctata</i>	<i>E. punctata</i>	Subesféricos a esféricos, también pueden ser elipsoidales u ovoides. Ligeramente aplanado en el extremo del micrópilo con depresiones en la capa externa dándole aspecto de ondulaciones. 18-26 x 16-21 (21 x 17).	Alargados y ovoides. 12-15 x 7-9.
<i>E. gilruthi</i>	<i>E. gilruthi</i>	Desconocido	Desconocido

Tabla 8.1b. Especies de *Eimerias* caprinas más comunes. (Smith y Sherman, 1981; Cordero y Hidalgo, 1986)

EIMERIAS CAPRINAS.	CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS OOQUISTES.						
	CAPA POLAR	MICR ÓPILO	MEMBRANA DEL OOQUISTE	CPO. RES. OOQ.	CPO. RES. ESPOR.	CPO. STIDAE	GRANULO POLAR
<i>E. arloingi</i>	+	+	EXTERNA INCOLORA INTERNA PARDA	-	+	-	+
<i>E. christensenii</i>	+	+	PARDA	-	+	-	+
<i>E. hirci</i>	+	+	AMARILLENTA	-	+	-	+
<i>E. jolchijevi</i>	+	+	EXTERNA INCOLORA A PARDO AMARILLENTA. INTERNA PARDA OBSCURA A MARRÓN AMARILLENTA.	-	+	TENUE	-
<i>E. alpevi</i>	-	-	PARDA- AMARILLENTA	-	+	PEQUEÑO	-
<i>E. apsheronica</i>	-	+	VERDE A PARDA AMARILLENTA	-	+	-	+
<i>E. mnakohlyakim ovise</i>	-	+	VERDE GRISACEA A ROSA GRISACEA.	-	+	-	+
<i>E. caprina</i>	-	+	PARDA OBSCURA	-	+	-	+
<i>E. caprovina</i>	-	+	EXTERNA INCOLORA INTERNA PARDO- AMARILLENTA	-	+	-	+
<i>E. kochartii</i>	-	+	PARDA	-	+	FINO	-
<i>E. pallida</i>	-	+	VERDE AMARILLENTO	-	+	-	+

Continuación tabla 8.1.b							
<i>E. punctata</i>	+	+	VERDOSO.	+	+	POCO PERCEPTIBLE	+
<i>E. gilvathu</i>	?	?	SOLO HAN SIDO DESCRITOS ESQUIZONTES Y MEROZOITOS.	?	?		?

INTERPRETACION DE SIGNOS (+) PRESENTE, (-) AUSENTE, (?) ASUENTE O PRESENTE, (?) DESCRIBIDO

Tabla 8.1c. Especies de *Eimeria* caprinas más comunes. (Ogden, 1964; Haldipur, 1964; 1965; 1985a, 1985b, 1986)

EIMERIAS CAPRINAS	PATOGENICIDAD	PERIODO DE PREPATENCIA (DÍAS)	LOCALIZACION	HISTORIA (DESCUBRIDORES)*
<i>E. arloingi</i>	Moderado a severo	Desconocido	INT. DEL GADO	Marotel, 1905; Martin, 1909; Musaeux, 1970
<i>E. christensenii</i>	Moderado a severo	17 o 18-21	PORCIÓN MEDIA INT. DEL GADO	Honeys, 1942; Levine, Ivens & Fritz, 1962; Levine & Lima, 1982.
<i>E. hirci</i>	No patógeno	Desconocido	INT. DEL GADO	Honeys, 1942; Chevalier, 1966
<i>E. jolchijevi</i>	Desconocido	Desconocido	DESCONOCIDO	Christensen, 1938; Musaeux, 1970
<i>E. aljevi</i>	Ligero	16-17	INT. DEL GADO, CIEGO Y COLON	Kotlan, Moesly & Vajda, 1929; Musaeux, 1970
<i>E. apsheronica</i>	Ligero	20-30	INT. DEL GADO (DUODENO)	Moussy & Marotel, 1902; Martin, 1909; Musaeux, 1970
<i>E. ninakohlyaki moxae</i>	Muy severo	15-17	INT. DEL GADO, CIEGO Y COLON	Yakimoff & Rastegareff, 1930
<i>E. caprina</i>	Moderado a severo	Desconocido	INT. DEL GADO	Lima, 1979
<i>E. caprovina</i>	Moderado	14-20	INT. DEL GADO	Lima, 1980
<i>E. kochari</i>	Ligero	20-27	PARTI POSTERIORINI DEL GADO, CIEGO Y RECTO	Spiegel, 1925; Musaeux, 1970
<i>E. pallida</i>	No patógeno	Desconocido	DESCONOCIDO	Christensen, 1938
<i>E. punctata</i>	No patógeno	Desconocido	INT. DEL GADO	Landers, 1953
<i>E. gilvathu</i>			ABONIASO	Chatton, 1910

*NOTA: Los nombres con una cursiva fueron los primeros descubridores de la coccidia con la siguiente especie; los nombres en cursiva sin la que han descrito una nueva especie, tanto a las especies de *Eimeria*, como a otros organismos.

Los parásitos del género *Eimeria* son intracelulares, se localizan en las células epiteliales del intestino del hospedador. En la cabra la coccidias llevan a cabo una reproducción sexual (gametogonia) y una asexual (esquizogonia). Fuera del animal y en el piso las coccidias se reproducen asexualmente (esporogonia), donde se forman los ooquistes esporulados siendo la fase infestante. (Arbiza A.S.I. 1990; Bañuelos G.V.E. 1987; Cuellar O.J.A. 1990; 103-118 pp. Prod. D.D. 1969/199-018 pp. Tachet S.A.I. 1984:22)

41) Bajo condiciones favorables de temperatura y humedad, cada oocisto madura (esporulado) de 1 a 3 días para formar 8 esporozoitos infectantes. (M.C. Smith. 1992). La ingestión de un ooquiste esporulado puede dar lugar a la eliminación de alrededor de un millón de ooquistes. (Amador Contreras Enrique. 1999:41-43)

La principal fuente de infección la constituye la materia fecal que contenga ooquistes. Los cabritos como los corderos pueden infectarse a partir de ooquistes procedentes de su madre, de ooquistes eliminados por los cabritos y de ooquistes que han sobrevivido por años en corrales o en los pastos. (Cordero del Campillo M. y Hidalgo A.M.R. 1990:11-18 pp. Sherris S.S. y Anzures E.I. 1989:98-103 pp.) Otra fuente de infección de ooquistes es que pueden permanecer en las heces sobre ropas sucias, botas o en las manos de los ganaderos y ser transportados por herramientas o maquinaria. Los animales pueden, igualmente, llevar ooquistes sobre sus cuerpos y las infecciones tienen lugar cuando se lamen entre ellos mismos. (Lopez R. 1989:75-103 pp. Hidalgo A.M.R. y Cordero 1990:19-29 pp.)

Se dice que para desarrollar la presentación de la coccidiosis clínica en los rebaños se requiere la presentación de factores determinantes y de factores asociados

8.2 FACTORES DETERMINANTES

Entre los factores determinantes se menciona la humedad relativa alta, mala higiene (acumulo de excremento y contaminación fecal de alimentos y agua el cual contiene los ooquistes esporulados) y edad de los animales afectados, estos deben presentarse al mismo tiempo para que ocurra la parasitosis.

Para que madure y sobreviva un ooquiste debe existir una unidad relativa mayor al 25%. en caso contrario, es casi imposible la presencia de ooquistes infectantes, humidades relativas del 60% pueden sobrevivir, aunque pueden deformarse y, en algunas ocasiones liberar esporoquistes. (El orden del Campillo M. y Hidalgo A.M.F. 1996:131-18 pp; Carrilar O.J.A. 1996:103-118 pp). La temperatura óptima para la supervivencia y desarrollo rápido de un ooquiste es entre 20-25°C

(temperatura ambiente), pero las temperaturas entre 30-40°C producen degeneraciones y muerte de los ooquistes. Los ooquistes requieren oxígeno para esporular, sin embargo, tensiones de oxígeno de 15 mmHg (aproximadamente el 10% de lo normal a nivel del mar) son suficientes para la esporulación de ooquistes en agua destilada. (El orden del Campillo M. y Hidalgo

A.M.F. 1996:11-18 pp; Helle O. 1976:343-364 pp; Quera R.H. 1984:150-155 pp; Singer C.M. 1979:344-348 pp; Smith M.E. y Sherman D.M. 1994:102-109 pp).

La coccidiosis se presenta principalmente en animales jóvenes de dos a cuatro meses de edad, cuando ingieren una gran cantidad de ooquistes esporulados en un tiempo muy corto. En los animales adultos esta enfermedad es extraordinariamente rara, sólo que son hospedadores asintomáticos, es decir, no padecen la parasitosis, pero contaminan el medio donde están los animales jóvenes. (Arbuz A.S. 1996; Baturko G.V.F. 1987; Carrilar O.J.A. 1996:103-118 pp; Pine D.D. 1989:609

618 pp; Gregori M.W. y J. Calhoun 1989:458-461 pp).

8.3 FACTORES ASOCIADOS

Entre los factores asociados más importantes que junto con los determinantes favorecen que se presente la coccidiosis tenemos: en cuanto a las instalaciones, el hacinamiento, corrales muy cerrados con falta de ventilación y con pisos poco permeables que permitan la acumulación de líquidos, comederos y bebederos mal diseñados en los cuales los animales jóvenes contaminan con materia fecal. La falta de un drenaje para que los líquidos no se acumulen y favorezcan la acumulación de los ooquistes, etc., por lo que es necesario diseñar en forma adecuada las instalaciones para evitar este problema. (Carrilar O.J.A. 1996:103-118 pp; Pine D.D. 1989:609-618 pp; Baturko G.V.F. 1987:141-144 pp; Smith M.E. y Sherman D.M. 1994:102-109 pp). Otros factores son aquellos que producen tensión (stress) en los cabritos tal como: el destete, castración, vacunaciones, escasez o cambio de alimentación, transporte de animales,

exposición al calor, frío u otras condiciones climáticas extremas, etc., que contribuyen a la aparición de la enfermedad. (Cordero del Campillo M. y Hidalgo A.M.R. 1996: 11-18 pp. Cuellar C.J.A. 1996: 103-118 pp.)

8.4 CICLO BIOLÓGICO DE LA EIMERIA

Las coccidias del género *Eimeria* presentan el siguiente ciclo de vida (figura 8.1) A) el cual se inicia con la ingestión de ooquistes esporulados (fase infestante), B) que son transportados al tracto digestivo en alimentos y agua contaminados, sobre los que actúan enzimas digestivas como la acción del bióxido de carbono, la tripsina y la bilis ejercen su influencia sobre las paredes del ooquiste, debilitándolas lo suficiente para liberar los esporozoitos activos. 1) Estos invaden el epitelio del intestino delgado, sobre todo la segunda mitad, empiezan a redondearse y a esta fase se le conoce como trofozonto. En la mayoría de las especies el desarrollo tiene lugar por encima del núcleo de la célula epitelial, en unas pocas por debajo de él y es rara la situación de estadios intranucleares (*E. Ahsata* y *E. Intricata*). (Hidalgo A.M.R. y Cordero 1996: 19-29 pp. Davis L.R. y Bowman G.W. 1970: 1-10 pp.)

En esta localización 2) los parásitos se dividen asexualmente (esquizogonia) originando los esquizontes. Se forman originalmente dos tipos. 3) Los de 1ª generación (macroesquizontes o esquizontes gigantes) de gran tamaño en todas las especies (199-300 μ m) y contienen miles de merozoitos, que invaden nuevas células y, en la mayoría de las especies, 4-5) originan una 2ª generación de esquizontes, de menor tamaño y con escasos merozoitos. Para la mayoría de las especies el número de generaciones asexuales dentro de la célula hospedadora es constante (6-7) Los merozoitos de 2ª generación originan las formas sexuales (gametogonia), los gametocitos o gamontes. Entre la segunda esquizogonia y la gametogonia, se intercala una segunda fase denominada "progamonte" el cual está formado de diminutos parásitos estéricos que son envueltos por el núcleo de las células epiteliales, en donde el parásito se divide por fisión binaria, estimula la división de la célula hospedadora y se divide sincrónicamente con ella, originando un número indeterminado de generaciones. El parásito cesa de dividirse, aunque la célula hospedadora continúe haciéndolo, cuando ha empezado a diferenciarse en gamonte, lo que sugiere que el número

de divisiones del progamonte puede estar determinado por el parásito, es decir, depende de la especie de *Eimeria* involucrada.

La última de estas divisiones da lugar a gamontes similares a la de otras especies, aumentan de tamaño y se diferencian en macrogametocitos grandes, redondeados u ovoides y con gránulos plásticos o formadores de la pared, y microgametocitos uninucleados y flagelados.

(Tachez S.A.J. 1994:22-41; Hidalgo, A.M.R. y Cordero. 1996:19-29 pp; Gregory, M.W. y Catchpole, J. 1987a:497-540 pp; Gregory, M.W. y Catchpole, J. 1987b:1099-1111 pp; Gregory, M.W., J. Catchpole y C.C. Horsman. 1989a:907-914pp)

El 9) microgametocito crece lo suficiente para romper la célula y liberar miles de microgametos hacia la luz intestinal, estos microgametos encuentran 8) un microgameto apropiado y 10) penetran la membrana celular, posteriormente el material nuclear del macrogameto y microgameto se fusionan para formar un cigoto. 11) De este cigoto se forma un nuevo ooquiste dentro de la célula epitelial del hospedador, al madurar el parásito la célula se rompe liberándose 12) un ooquiste no esporulado o inmaduro que es expulsado al exterior por medio de la materia fecal del hospedador. Bajo condiciones adecuadas de humedad relativa (mayor al 75%), temperatura de 12 a 32°C, pero pueden acelerar su esporulación en 24-48 horas, a una temperatura de 20-24°C y oxígeno, el ooquiste inmaduro sufre un desarrollo interno el cual da como resultado un ooquiste esporulado (fase esporogonia) formando cuatro esporoquistes, cada uno con dos esporozoitos (ocho esporozoitos infectantes).

(Cordero, A.S.T. 1985: según Sanabria, Robinson, S.S.T. 1987: 3; Carter, S.J.A. 1996:103-118 pp; Pined, S.E. 1987:807-818 pp; Tachez S.A.J. 1994:22-41; Hidalgo, A.M.R. y Cordero. 1996:19-29 pp; <http://www.sistemasdeproduccion.com/02.html>)

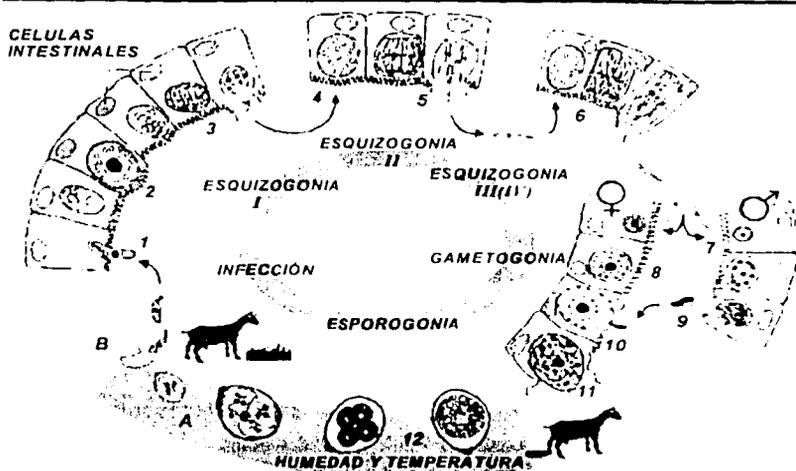


Figura 8.1 Ciclo biológico del género *Eimeria*. (Cabece Rivera, 1964: 2066)

En la Figura 8.1 se muestra cómo es la invasión del parásito coccidia al enterocito. Se menciona que 1) el esporozoito ataca la superficie del epitelio superficial intestinal (otros estados móviles son los merozoitos -con complejo apical- y microgametos -con perforatorio Scholtyseck). 2) El complejo apical es responsable para la invasión de la célula hospedadora. El esporozoito entra a la célula hospedadora. 3) El citoesqueleto es destruido y el parásito forma una bolsa en el citoplasma de la célula hospedadora llamada vacuola parasitofora. El contenido de las toptrias es descargado dentro de la vacuola. El esporozoito es metido a la célula hospedadora encerrado por la vacuola parasitofora. El esporozoito soltara un cuerpo refractil y lo transforma dentro en un trofozoito que comenzara la multiplicación del nucleo. Finalmente el merozoito de la 1ª generacion se desarrollara en embrión de un gran cuerpo residual multinucleado. (http://www.coccidiosis.com/2006/)

8.5 CUADRO CLINICO

El cuadro clínico causado por *Eimeria* puede ser muy variable y su severidad depende de muchos factores como especie de *Eimerias*, dosis de ooquistes, edad de los animales, stress,

nutrición, manejo, etc (de la Fuente J.C. 1996:31-35 pp). Diferenciando entre la receptividad (infección) y sensibilidad (desarrollo de la enfermedad) (Cordero del Campillo M y Hidalgo A.M.R. 1976:11-14 pp) en este sentido los animales más sensibles son los más jóvenes (4 a 7 semanas de edad) después de los seis meses de edad y en los animales adultos, la coccidiosis es extremadamente rara (Amador González Enrique 1999:41-43; Sibiza A.S.I. 1986; Babuelos G.V.E. 1987; Cuellar C.I.A. 1986:103-110 pp; Pineda D.D. 1969:679-683 pp; Tachet S.A.J. 1994:22-41; Smith M.C. y Sherman D.M. 1994:312-319 pp; Gargues M.W. y J. Catchpole 1989:458-461 pp; Kimberling C.A. 1988:159-163 pp). Si un cabrito joven se es expuesto a muchos oocistos esporulados, este puede llegar a enfermar severamente a las dos semanas después, ya que la enfermedad sólo se presenta en forma clínica cuando se ingieren gran cantidad de oocistos esporulados en poco tiempo. Como primer signo, el cabrito puede presentar fiebre, pero después la temperatura corporal es normal o inferior a la normal. Existe dolor abdominal, la diarrea comienza pastosa y llega a ser acuosa de tonalidad verde o café y pueden ir acompañadas de sangre. El cabrito puede deshidratarse rápidamente, los signos son expuestos 2 a 3 semanas después de que los cabritos son destetados, por que el ácido láctico producido por la digestión de la leche ayuda a inhibir la oocidia (de la Fuente 1995). Los cabritos pueden morir de ataques de coccidiosis, algunos autores mencionan que la morbilidad puede ser de un 10 a 15% y la mortalidad de un 10% (Smith M.C. 1992; Babuelos G.V.E. 1987; Cuellar C.I.A. 1986:103-110 pp; Pineda D.D. 1969:679-683 pp; Tachet S.A.J. 1994:22-41; Smith M.C. y Sherman D.M. 1994:312-319 pp; Blood D.C. 1985). El desarrollo de la enfermedad crónica se caracteriza por diarrea intermitente y pobre desarrollo. El cabrito con coccidiosis crónica digiere el alimento pobremente porque los intestinos son severamente dañados, por lo que hay pérdida de peso de un 5 a 15% aproximadamente (Smith M.C. 1992:15-18/22).

8.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la coccidiosis puede basarse en signos clínicos o exámenes macroscópicos fecales (coproparasitoscópico) así como en hallazgos posmortem de los animales. (M.C. Smith 1995). Para el diagnóstico en el laboratorio se realizan análisis coprológicos de tipo cualitativo como la técnica de flotación y de tipo cuantitativo como la técnica de McMaster.

El método de flotación se basa en la diferencia de gravedad específica entre los huevos de los parásitos/ooquistes y los residuos fecales. <http://www.hawaii.edu/ama/Princed/0101page3.htm>. Los oocistos pueden ser identificados si las heces son mezcladas con una solución concentrada de azúcar, los oocistos flotan sobre la superficie junto con grandes huevos de lombrices y estos son colectados y examinados con un microscopio. (Smith M. C. 1992). [33][34] El número de ooquistes de *Eimeria* detectados no indica necesariamente la severidad de la coccidiosis, ya que en casos sobreguados los ooquistes son eliminados después de la aparición de los signos clínicos. (Amador Gonzalez Toranzo 1999:41-43). En estudios realizados se han encontrado de 1200 a 202 000 oocistos por gramo de heces. (A. Balcells Ramirez 1999:147-149 pp.). Para poder distinguir las distintas especies de *Eimeria* involucradas es necesario proceder a su identificación mediante un análisis coprológico por medio de la técnica de Faust.

8.7 TRAMIENTO

Una gran cantidad de fármacos puede darse oralmente para tratar a los cabritos enfermos con coccidiosis, a pesar de esto no pueden ser utilizados de forma continua en la cabra debido a los residuos en la producción cármica, láctea o daños sistémicos al mismo animal. Los medicamentos que actúan contra *Eimeria* se pueden clasificar en a) coccidiostatos y b) coccidicidas. (Smith M. C. 1992).

Los *coccidiostatos* tienen acción sobre las primeras fases evolutivas de las coccidias, por lo que detienen el desarrollo y reproducción del protozooario. Se emplean regularmente con fines preventivos. Entre los principales coccidiostatos tenemos al decoquinato y al amprolium (Corid R). (Leak A. R. B. N. Saha, B. N. Saha y M. Z. Anwar 1991:487-491 pp. Mas J. 1979:203-218 pp. Murgallo M. M. 1994:203-209 pp. Samano L. H. S. Chapco C. L. 1991).

Los *coccidicidas* son productos que tienen la posibilidad de atacar a cualquier fase evolutiva de las coccidias. La finalidad de usar estos fármacos es contrarrestar un brote agudo de coccidiosis. Entre los más utilizados se encuentran los nitrofuranos, toltrazuril, sulfonamidas solas y sulfonamidas combinadas. (Leak A. R. B. N. Saha, B. N. Saha y M. Z. Anwar 1991:487-491 pp. Mas J. 1979:203-218 pp. Murgallo M. M. 1994:203-209 pp.).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**CAPITULO IX:
FORMAS DE
DOSIFICACION
PARA ANIMALES**

CAPÍTULO IX

9. FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA ANIMALES

Aunque un nuevo fármaco es a veces colocado dentro de las manos del Químico Farmacéutico Biólogo con la petición de desarrollar un ensayo de forma de dosificación específica para animales tan rápido como sea posible, los datos químicos, físicos y biofarmacéuticos deben ser obtenidos antes de desarrollar la forma de dosificación. La acumulación de estos datos es una fase del programa de desarrollo conocida como el estudio de preformulación. (Henderson, *loc. cit.* 1963, 135-137) pp.

El conocimiento de la estructura química, la estabilidad en estado sólido, la estabilidad en soluciones acuosas o suspensión a varios pH's, reactivamente bajo condiciones de oxidación y reducción, y compatibilidad con adyuvantes comunes que pueden ser obtenidos tan pronto como los procedimientos analíticos adecuados sean disponibles, así como las características físicas del compuesto tales como la solubilidad en solventes practicada para uso oral o parenteral, la distribución del tamaño de partícula, estructura cristalina, densidad, punto de fusión y presión de vapor son también críticas para la planeación inteligente de la forma de dosis deseada. (Henderson, *loc. cit.* 1963, 135-137) pp.

El formulador de una forma de dosificación animal tiene la gran ventaja de escoger una especie blanco para obtener datos farmacocinéticos en específico de esta que ayuden al desarrollo de la formulación. (Henderson, *loc. cit.* 1963, 135-137) pp.

Por otro lado, cabe mencionar que la gran cantidad de especies animales útiles al hombre ha llevado al formulador a desarrollar formas farmacéuticas que además de ayudarlos a mantenerlos sanos, sean de fácil administración y sobre todo que tengan mecanismos de dosificación adecuados a sus condiciones fisiológicas.

9.1 PRESENTACIONES EN EL MERCADO ACTUAL.

El éxito de un programa de tratamiento para animales ya sea para la profilaxis y/o la terapia depende de la administración de la dosis correcta de la medicación para el sujeto correcto (animal o grupos de animales), el tiempo y la frecuencia apropiada, debido a las variaciones en morfología y a las características de manipulación en los sujetos animales tratados, existen en el mercado actual una gran cantidad de formas de dosificación para la salud animal (Tabla 9.1), contándose con varias vías o rutas de administración (Tabla 9.2).

JAL. 1983 (15-17) pp.

Tabla 9.1 Formas de Dosificación para la Salud Animal. (Rodríguez JAL. 1983 (15-17) pp.)

Aerosoles	Ungüentos
Bolos y Tabletas	Pastas y Geles
Cápsulas	Polvos
Cremas	Soluciones
Gránulos	Supositorios
Implantes	Suspensiones

Tabla 9.2 Rutas de Administración. (Rodríguez JAL. 1983 (15-17) pp.)

ORAL	OFTALMICA
◆ Por Boca	
◆ Por Tubo Estomacal	
◆ Intra-Rumiante	RECTAL
PARENTERAL	VAGINAL
◆ Intravenosa	
◆ Subcutánea	
◆ Intramuscular	
◆ Intra-Articular	
◆ Intrapentoneal	
TÓPICA	INTRAMAMARIA
◆ Efecto Dérmico Local	
◆ Efecto Sistémico	INHALACIÓN

9.2 FUNDAMENTO

Desde un punto de vista económico el mejor camino para administrar un fármaco es en forma natural,¹ líquida u sólida oral, lo cual algunas veces suele no ser práctico, por lo que en algunas ocasiones la administración de medicamentos a animales requiere de una forma especial que se ajuste a los dispositivos mecánicos de dosificación. La liberación del activo en un sitio específico puede obligar al uso de recubrimiento y/o vehículos especiales, para promover la pronta acción o para prevenir la destrucción metabólica. (Hodgson, 1983, 135-137 pp.)

9.3 TABLETAS O BOLOS

En la medicina humana las formas de dosis sólidas (tales como las tabletas o comprimidos) son el medio más comúnmente usado para la administración de un medicamento. La tableta ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación, entre tales ventajas tenemos el bajo costo de manufactura por unidad, la estabilidad y la facilidad de empaque. (Hodgson, 1983, 135-137 pp.)

El inconveniente de las tabletas se presenta una vez que al animal se le da una dosis en base al peso, ya que la cantidad de fármaco puede ser tan grande como la dada a una vaca, por ejemplo, las sulfonamidas son presentadas en dosis de 15 g por cada 150 libras, por lo que una vaca de 600 libras puede recibir 60g de fármaco, el cual aunado a los excipientes da un objeto inmanejable. Para vencer tal problema se diseñó una tableta con forma de capsula o forma cilíndrica comúnmente denominada como "*bolo*". Los bolos son una forma de dosificación útil para el ganado, ovejas y cabras ampliamente usada en los Estados Unidos y otros países del mundo. El instrumento para asir un bolo o dejar caer este dentro de la boca del animal es conocido como pistola de bolos, es importante señalar que se dispone de un gran número de pistolas de bolos de tamaño estándar, los bolos pueden ser elaborados para adecuarse a estas pistolas de bolos estándar o bien distribuirse un suplemento de la pistola por manufacturas adecuadas y propias de los bolos. (Hodgson, 1983, 138-139 pp.)

La relación que hay entre el fármaco y los materiales inertes en un bolo es mucho más grande que en las tabletas. Esto deja un menor espacio para la adición de un diluyente o adyuvante para superar objetables características de un activo las cuales pueden interferir con la compresión, desintegración o disolución. Durante la compresión de un bolo suficiente aire puede ser absorbido sobre la superficie de la granulación para causar una severa formación de capas en el bolo. Esto es visto como pequeñas explosiones segundos después de que los bolos son expulsados de la matriz, conforme el aire escapa levanta la tapa o parte superior de los bolos. Esto es particularmente cierto en máquinas con un solo punzón (monopunzónicas). Cuando el volumen de producción lo permite, el uso de nuevos equipos de compresión con múltiples estaciones y con rodillos de precompresión ayudará a vencer este problema.

Uno puede intentar eliminar este aire ocluido combinando el tamaño del gránulo, disminuyendo su volumen, ajustando el contenido de humedad o adicionando excipientes higroscópicos tales como el sorbitol o el propilenglicol sódico.

Es importante resaltar que las orillas del bolo usualmente muy redondeadas también incrementan la tendencia hacia la formación de capas.

Cuando se fabrican bolos grandes, la extrema profundidad y espesor de la cavidad de la matriz pueden fomentar el pucoteo y un llenado no uniforme.

Esto se puede minimizar modificando el tamaño de partícula y la densidad del granulado para mejorar el flujo. La adición de un deslizante para mejorar el flujo aun más, también debe ser investigado. Augsburg y Shangraw reportaron el uso de varias sílicas y silicatos para este propósito.

Un tiempo de desintegración de 30 minutos es considerado como máximo para tabletas sin recubrir. En el caso de los bolos, debido al incremento en el tamaño, la penetración del fluido puede requerir de más tiempo, por tanto, un periodo tan largo como de 50 minutos no

debe considerarse irrazonable. Es difícil creer que una diferencia en el comienzo de la acción de 30 a 60 minutos pueda tener significado práctico, cuando este es el caso, debe indicarse la medicación parenteral. Cuando el tiempo de desintegración se retarda más de 60 minutos, la adición de un surfactante a los bolos puede ayudar a la humectación de estos y consecuentemente la penetración de líquido puede ayudar a disminuir el tiempo de desintegración. (Hedinger, *loc. cit.* 1983, 135-173 pp.)

El pegado de la granulación a los punzones y matrices durante la compresión es un problema común en la manufactura de tabletas. Este problema se complica en la manufactura de los bolos debido a su gran área de contacto. Para conseguir una actividad máxima un lubricante, debe estar recubriendo ligeramente la superficie del polvo o los gránulos. El sobremezclado disminuirá la eficiencia del lubricante y puede causar resistencia a la humectación, aumentando consecuentemente el tiempo de desintegración. (Hedinger, *loc. cit.* 1983, 135-173 pp.)

9.4 BOLOS DE ACCIÓN PROLONGADA

Uno de los factores que limitan la duración de la acción de un activo (farmaco) administrado oralmente en humanos es el tiempo de tránsito a través del tracto gastrointestinal. Varias técnicas pueden ser empleadas para desarrollar formas de dosificación oral de acción prolongada, pero una forma de dosis efectiva por más de 12 horas es extremadamente rara. Sin embargo, en un rumiante tal como una vaca o una oveja, es posible para objetos sólidos que permanecen en el saco rumino-reticular indefinidamente. La densidad del objeto es un factor crítico para determinar la retención del sólido en el SACO. (Hedinger, *loc. cit.* 1983, 135-173 pp.)

Un gran número de patentes han sido publicadas para la medicación de rumiantes, los cuales proporcionan un reservorio del activo en el saco rumino-reticular. El activo en la forma de bolo o de receptáculo especial, se mantiene en el saco debido a su naturaleza densa. (Hedinger, *loc. cit.* 1983, 135-173 pp.)

Marston (1960 y 1962), en su invención se refiere a pellets en la forma de cilindros de aluminio o acero llenados con una mezcla de activo y diluyente o pellets formados por moldeo y horneado con una mezcla con una mezcla de arcilla, activo y otros excipientes. El establece, " La densidad puede ser tan alta como sea practicable, pero como esta indicado, es preferible que se encuentre entre 4 y 4.5 . el limite superior para la densidad no es crítico, y puede establecerse que entre más alta sea la densidad, mayor será la retención".

Estos pellets son capaces de permanecer en el saco ruminoreticular por un periodo indefinido de tiempo y pueden ser utilizados para proveer cantidades traza de elementos necesarios tales como el cobalto o el cobre. Ellos en cambio serán un medio menos práctico para proveer una gran cantidad de activo para un periodo finito de 5 a 10 días.

Patentes subsecuentes tratan con formulaciones de bolos hechas lo suficientemente densas para sumirse en el contenido ruminal y permanecer así disponible para la liberación retardada . Se considera como deseable un rango de densidades de 1.5 a 8.0. (Hodgson, Jack, 1981:133)

177 pp.

Rednick y Tucker (1970) prepararon bolos de sulfametazina, sulfatiazol, furazolidona y cloranfenicol, densificados con hierro reducido y/o sulfato de calcio dihidratado. La velocidad de liberación es gobernada por la cantidad de estearato de magnesio utilizado. La desintegración puede ser controlada por más de 10 días. Siegrist y colaboradores (1970), describen bolos densificados por la adición de bismuto insoluble o sales de bario. La liberación del activo varió de acuerdo a la mezcla de cera y monoestearato de glicerol y o propilenglicol usado en los bolos. (Hodgson, Jack, 1981:133) pp.

Carlson (1977) descubrió un medio de fabricación de bolos de liberación controlada usando una matriz insoluble en agua, pero lentamente digerible (digestible) hecha de sólidos de leche sin desnaturar con enlaces cruzados debido aun tratamiento con formaldehido. Este tratamiento tiene un mejor funcionamiento cuando el granulado o los gránulos que componen el bolos son comprimidos bajo suficiente presión para formar un cuerpo denso el cual no sólo resiste la desintegración por 24 horas cuando se encuentra en

agua, si no que también tiene una gravedad específica menos grande que alrededor de 1 hora puede hacer que la forma de dosis dada al animal rumiante tenga una tendencia a undirse en el fluido rumino-reticular y quedar atrapado en los compartimentos ruminoreticulares. Bolos conteniendo sulfonamidas, tetraciclinas, aspirina, o organofosforados fueron hechos de esta manera. Una característica única de la patente es una velocidad de liberación prolongada cuando se utiliza en animales con fiebre. (Hudson, 1963)

1963:135-173 pp. <http://www.patents.com/covidien.html>

Chou (1978), ha patentado otro bolo el cual también es retenido en el saco rumino-reticular en virtud de su densidad. Chou usa polvo de hierro para densificar los bolos, como se reportó recientemente por Rednick y colaboradores. La zeina es el principal excipiente utilizado para aglutinar (pegar o unir) al activo y disminuir la velocidad de disolución en el contenido ruminal. El uso de la zeina como aglutinante de granulación sirve para proteger la sustancia terapéuticamente activa al reducir la superficie expuesta del ingrediente al contacto directo con el fluido ácido del rumen, que a menudo desactiva las sustancias terapéuticamente activas, mientras que al mismo tiempo protege los microorganismos vitales esenciales normalmente responsables de la fermentación digestiva dentro del rumen para que no se vean adversamente afectados por la sustancia terapéuticamente activa. La zeina es el aglutinante preferido para esta invención ya que además de brindar cohesión a la formulación, asegura las cualidades de libre flujo a través de la formación de granulos de tamaño y dureza deseados. (Hudson, 1963)

1963:135-173 pp. <http://www.patents.com/covidien.html>

Miller y Beadles (1979), reportaron la preparación de un bolo densificado con sulfato bario conteniendo una combinación de cera y grasa, y un regulador del crecimiento de insectos. La característica inusual de este bolo no es su composición, si no la manera en la cual se logra su propósito. El regulador es lentamente liberado en el rumen y finalmente aparece en el estiércol donde controla la actividad larvica de los artrópodos. (Hudson, 1963)

1963:135-173 pp.

La tesis doctoral de Teel (1979), evaluó el uso de un bolo administrado oralmente al ganado para el control de la garrapata, un parásito externo, por más de 60 días. Los bolos contenían

cera de carnauba y polietilenglicol para regular la liberación de "Famphur", y sulfato de bario para retener los bolos en el rumen. Un número de bolos de acción prolongada comercialmente exitosos ha demostrado las ventajas prácticas de estos como un producto.

(Hudonget. Tech. 1981 135-171 pp)

Poter (1999) ha patentado un bolo intra-ruminal de liberación lenta para suministrar sustancias biológicamente benéficas para los animales rumiantes. Este bolo contiene una mezcla de sales, azúcares, almidón, celulosa microcristalina, una goma soluble y cereales de harina los cuales son disueltos y o dispersos en el estómago del rumiante en el cual una dosis particular de las sustancias benéficas es incorporada. Una característica particular de esta forma farmacéutica es que para poder ser retenido en el estómago se utilizan sustancias densificadoras, estas partículas de alta densidad tales como los óxidos de cobre u óxidos de zinc son incorporadas al bloque cilíndrico de un sólido (no tóxico) al cual se unen las sales, azúcares y demás ingredientes mencionados anteriormente. Esto permite que las sustancias benéficas biológicamente sean liberadas lentamente en el estómago por un periodo de meses.

**CAPITULO X:
DISPOSITIVOS
DE RETENCION
EN RUMEN**

CAPÍTULO X DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN RUMEN RRD'S

10.1 PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS

Los rumiantes poseen un órgano digestivo anterior llamado reticulorumen, el cual funciona como el sitio inicial para el rompimiento microbiano de nutrientes complejos incluida la celulosa. La fermentación activa de bacterias simbióticas y protozoarios realiza el proceso. Los metabolitos de la fermentación así como los propios microorganismos son utilizados por el animal para satisfacer sus propios requerimientos metabólicos para el crecimiento y mantenimiento.

Una peculiaridad del reticulorumen es que provee una oportunidad única para la aplicación de sistemas de liberación de activos, un dispositivo retenido ahí por medios adecuados que sitúan como una plataforma para la presentación de medicamentos profilácticos y terapéuticos a largo plazo. (Graham Robert J. 1983. 549-561 pp.)

10.1.1 El aparato digestivo en la cabra.

El aparato digestivo en la cabra tiene como misión triturar, es decir, reducir a finas partículas y digerir los alimentos. Comienza en la boca con los labios, la lengua, los dientes y las glándulas salivares.

El esófago es un tubo que se dilata fácilmente y que conduce los alimentos de la boca al estómago, con el cual se comunica por medio de un orificio denominado cardias

El estómago de la cabra es voluminoso (20-30 litros), ocupa casi toda la parte izquierda de la parte abdominal. Es este lado precisamente el que «se hincha» cuando está repleto o cuando se produce la meteorización. Como en otros rumiantes (ovinos, bovinos), esta constituido por cuatro compartimentos. (Graham Robert J. 1983. 549-561 pp.)

La panza (o rumen) es el compartimiento mayor (más del 80 por 100 del volumen total). Está provista de poderosos músculos denominados «pilares» que, al contraerse contribuyen a la mezcla de los alimentos. Determinan además una separación parcial de la panza en dos sacos. La superficie exterior presenta depresiones que corresponden a los pilares. La panza está tapizada en el interior por una mucosa cubierta de papilas más o menos aplastadas, que absorben algunos elementos sencillos resultantes de la digestión. La panza comunica a nivel de la gotera esofágica con el bonete.

La gotera esofágica puede ser comparada a un tubo de caucho que estuviera abierto en sentido longitudinal. Los bordes de la gotera están normalmente separados y dejan caer en la panza o el bonete algunos alimentos (forrajes groseros, agua, etc.); otros, como la leche en la cabra provocan un reflejo que hacen unirse a los bordes en la gotera, por eso pasan directamente al librillo y al cuajar.

El bonete, denominado también redcilla, es el más pequeño (entre 0.5 y 2 litros). Está situado delante de la panza y se apoya sobre la pared abdominal. El interior del bonete está tapizado por una mucosa cuyos relieves forman un dibujo en «modo de abeja» y que presenta pequeñas papilas; comunica con la panza por un amplia abertura y con el librillo por un estrecho orificio unido igualmente al esófago por la gotera esofágica.

El librillo, de dimensiones comparables a las del bonete (alrededor de 1 litro), recibe los alimentos, o bien directamente de la boca, si la gotera esofágica está cerrada, o bien el bonete, por el estrecho orificio indicado antes. Las paredes son muy musculosas y la superficie interior está tapizada curiosamente por una mucosa dispuesta en hojas o láminas. Estas láminas están recubiertas por numerosas papilas rugosas.

El cuajar, de forma alargada (40-50 cm de largo), tiene un volumen de 2-3 litros, está situado a la derecha de la panza y reposa sobre el abdomen, detrás del bonete. Un amplio orificio le permite recibir el contenido del librillo; otro, el piloro, permite la evacuación hacia el intestino. La apertura de este último orificio está dirigida por un esfínter (músculo circular fuerte).

El cuajar está tapizado de una mucosa lisa que presenta pliegues de color rosa; esta mucosa contiene numerosas glándulas que segregan el jugo gástrico (y el cuajo en los cabritos que toman leche). El cuajar es, por otra parte, el único divertículo que segrega jugos gástricos.

El intestino delgado (no pasa del grosor de un dedo) que puede alcanzar de 20 a 25 metros de longitud y que comprende tres partes: el duodeno, el yeyuno y el íleon, que forman circunvoluciones sostenidas y protegidas por un repliegue del peritoneo que se denomina mesenterio. La mucosa del intestino delgado segrega el jugo intestinal.

El intestino grueso, mucho más corto (4-8 m), está integrado por el colon, cuya parte terminal posee unos anillos musculares que dan a las deyecciones su forma redonda. Ocupa una gran parte de la cavidad abdominal derecha.

En la unión del intestino delgado y del colon se encuentra un fondo denominado ciego, de 25 a 35 centímetros de longitud y un volumen que puede superar el litro.

El colon acaba en el recto, que desemboca en el exterior por el ano, orificio cerrado por un anillo muscular denominado esfínter anal. (Ver figura 10.1 y figura 10.2) (Quinn et al., 1996, p. 67)

Figura 10.1 Órganos internos vistos por la izquierda

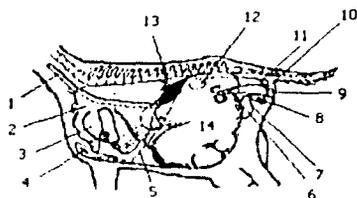


Figura 10.2 Órganos internos vistos por la derecha

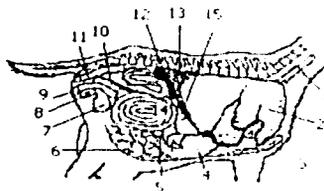


Figura 10.1		Figura 10.2	
1. Esófago	9. Vulva	1. Esófago	9. Vulva
2. Pulmón izquierdo	10. Vagina	2. Pulmón derecho	10. Ciego
3. Corazón	11. Recto	3. Estómago	11. Recto
4. Estómago	12. Riñón izquierdo	4. Cuajar	12. Riñón derecho
5. Posición del diafragma	13. Bazo	5. Píloro	13. Hígado
6. Útero	14. Panza	6. Intestino delgado	14. Colon
7. Vejiga		7. Vejiga	15. Vesícula biliar
8. Hueso de la pelvis		8. Hueso de la pelvis	

(Quemé, 1986, 11-14 pp.)

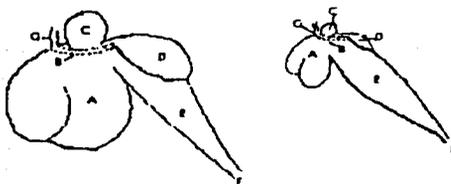
10.1.2 Desarrollo del aparato digestivo en la cabra.

Al nacer, el estómago es muy pequeño y el cuajar es el divertículo más desarrollado (0.25 a 0.50 litros), trabaja al principio solo, recibiendo la leche directamente gracias a la gotera esofágica, que se cierra en el momento de la deglución, es aquí donde comienza la digestión (coagulación y ataque de las proteínas) (Quemé, 1986, 11-14 pp.)

La panza es muy reducida; el bonete y el librillo apenas están esbozados. Pero enseguida estos divertículos empiezan a desarrollarse de forma más o menos rápida, según la alimentación que reciba el animal.

A las tres o cuatro semanas, edad a la cual muchos cabritos son sacrificados para la carne, el aparato digestivo se presenta como muestra el esquema (figura 10.3). (Quarrel, 1986, 57-62 pp.)

Figura 10.3 Esquema del estómago. Cabra Adulta (izquierda). Cabra Joven (derecha).
(Quarrel, 1986, 57 pp.)



- | | |
|----------------------|------------|
| A. Panza | E. Cuajar |
| B. Corteza esofágica | F. Píloro |
| C. Bonete | G. Esófago |
| D. Librillo | |

El cuajar, de forma alargada (alrededor de 20 centímetros), es aún el divertículo más desarrollado (0.5 a 1 l), pues la leche es alimento principal a esta edad para este tipo de producción. Se distinguen ya los repliegues rosas de la mucosa secretora del jugo gástrico y el cuajo. (Quarrel, 1986, 57-62 pp.)

El librillo es muy pequeño; su dilatación apenas está marcada, pero las láminas que tiene en forma de hojas son ya visibles.

El bonete está más diferenciado, con su mucosa en nido de abeja, pero su volumen es todavía muy pequeño (4 – 6 cl).

En cuanto a la panza, en muchas cabras tiene ya un volumen apreciable, de 0.25 a 0.50 litros), según la cantidad de alimentos groseros que consuman. Se distinguen bien los pilares y las finas papilas que tapizan la mucosa interna. A esta edad el intestino tiene ya una longitud considerable , pudiendo alcanzar 12 metros, 10 del intestino delgado y 2 del colon que es dos o tres veces más grueso. El ciego tiene un grosor de una pulgada y unos 12 centímetros de longitud. (Quemé 1986:52-62 pp)

El cabrito de seis semanas (11-12 kg vivo) que ha consumido alimentos groseros muestra ya un neto desarrollo de su aparato digestivo. Tiene una panza de un volumen de litro y medio y es ya más voluminosa que el cuajar (1 l). El intestino alcanza 18 metros, 4 del grueso y el resto del delgado. El ciego, voluminoso tiene 20 centímetros de largo y 4.5 de ancho, o sea, un volumen aproximado de un cuarto de litro

Desarrollar precozmente la panza y desencadenar la rumia es el objetivo perseguido para estos animales de cría. (Quemé 1986:52-62 pp)

10.1.3 Digestión de los alimentos en la cabra

La mayor parte de los alimentos, para ser utilizados por el organismo, deben previamente ser transformados. El aparato digestivo puede ser comparado con una fábrica, donde tienen lugar modificaciones sencillas: trituración, reblandecimiento y transformaciones más complejas de origen esencialmente microbiano y de naturaleza química. (Quemé 1986:52-62 pp)

Acción mecánica: Si seguimos la marcha de los alimentos, veremos que primeramente son rápidamente triturados en la boca por los molares, al mismo tiempo estos son humedecidos por la saliva que es segregada en cantidad abundante. La saliva es alcalina, pero sirve sobre todo para reblandecer los alimentos. Este reblandecimiento continuará en la panza, donde llega igualmente el agua de bebida; la trituración continúa bajo el efecto de los movimientos de este divertículo. El «batido» de los alimentos en la panza, así como su evacuación hacia el bonete y el librito, son producidos por las contracciones de los músculos pilares. Después de este primer «batido», el contenido de la panza vuelve a iniciar su camino, pero en sentido contrario; es la *rumia*, acto reflejo que hace volver los alimentos a la boca por fracciones sucesivas o bolos alimentarios; allí son sometidos a una nueva masticación y a una nueva insalivación más prolongadas y más completas. (Quemé, 1986: 52-67 pp.)

El periodo de ruminación ha sido definido como el tiempo de paso de un bolo alimenticio. Un estudio hecho por Takashi Bungo (1999) señala que el periodo de ruminación es dividido en tres fases: (1) el primer movimiento abriendo la quijada (FJM – the first jaw - opening movement) el cual sirve para conservar la mayor parte del bolo sobre un lado de la cavidad oral; (2) los movimientos principales de la quijada abriendo y cerrando (MJM – the main jaw movements) el cual sirva para mezclar rápidamente y moler triturar el bolo y el último movimiento (3) abriendo la quijada (the last jaw - opening movement) la cual prepara el bolo para ser tragado. (Ver figura 10.4) (Bungo Takashi, 1999: 227-232 pp.)

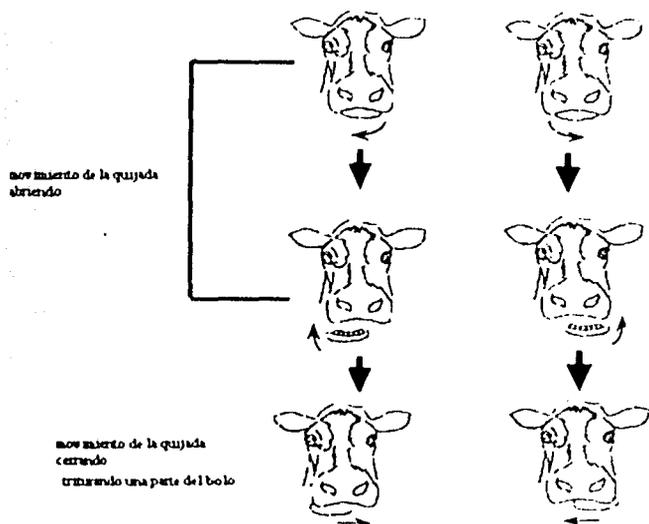


Figura 10.4 Ilustración de los movimientos jaw-opening y closing (abriendo y cerrando quijada) durante el periodo de rumiación. (A) jaw opening: movimiento derecho, jaw-closing: movimiento izquierdo. (B) jaw-opening: movimiento izquierdo, jaw closing: movimiento derecho. (Barnes, 1969, p. 229)

Bien triturado el bolo alimentario, es de nuevo deglutido y de nuevo vuelve a la panza, donde los movimientos continúan; las partículas de los alimentos pasarán al bonete, sobre todo cuando son suficientemente pequeñas y bastante fluidas. El paso del bonete al librillo sólo se hace cuando los alimentos están suficientemente desmenuzados y líquidos. El tránsito del librillo al cuajar, de aquí al intestino y por este último al recto, se hace bajo la influencia, por una parte, de contracciones propias del estómago, y por otra, de movimientos coordinados (peristálticos) que de la boca al recto, aseguran la progresión de los alimentos. (Barnes, 1969, p. 229)

Acción microbiana: Durante su permanencia en la panza, todos los alimentos son atacados, descompuestos por una gran cantidad de fermentos, bacterias y protozoarios que constituyen la flora y la fauna microbiana del estómago. Es por eso sobre todo por lo que la celulosa es «digerida» por los microorganismos de la panza y utilizada por el animal, mientras quedaría inerte sin ellos. Señalaremos que estos microorganismos, que se encuentran por millares por mililitro de líquido, están más o menos especializados y adaptados a estos alimentos. La población microbiana es permanente, por el hecho de que la panza no se vacía nunca del todo; por otra parte, su multiplicación es muy rápida si las condiciones de humedad, temperatura y aporte de alimentos le son muy favorables. Por otro lado, es preciso citar entre las acciones útiles de los microorganismos del aparato digestivo la síntesis de algunas vitaminas: vitaminas del grupo B y vitamina K. (Quemé, 1966: 57-67, pp.)

Acciones químicas: Los alimentos disgregados, descompuestos, así como los «cadáveres» de millones de microbios, pasan del rumen hacia el bonete, que selecciona y reenvía los alimentos hacia la panza o hacia el librillo, donde continúa la maceración, la masa alimentaria es presada como en un filtro-prensa y pierde una gran parte de su agua en exceso; va por último al cuajar, donde es impregnada por el jugo gástrico segregado por este compartimiento.

Es bajo una forma fluida cuando la masa alimentaria, denominada quimo, franquea el piloro y pasa hacia el intestino, donde las acciones químicas que comenzaron en el cuajar continúan y donde otros jugos digestivos van a actuar; el jugo pancreático, que se vierte en el intestino delgado, es el más importante de las secreciones digestivas ya que contiene enzimas que van a actuar enérgicamente sobre los distintos alimentos, materias grasas, materias nitrogenadas y almidón. (Quemé, 1966: 57-67, pp.)

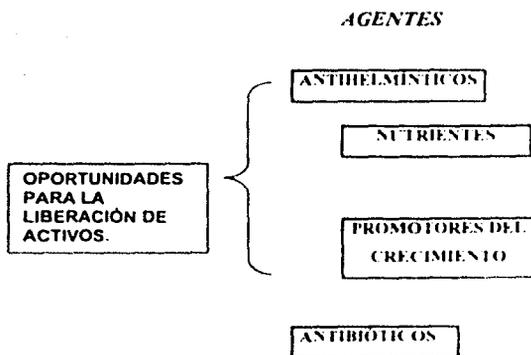
La bilis, procedente del hígado, se vierte en el mismo punto del intestino, esta actúa por sus sales, activando las enzimas del páncreas, además juega un papel muy importante en la emulsión de las grasas. Por último, diremos que el intestino segrega el jugo intestinal, que completa la acción de los precedentes. (Quemé, 1966: 57-67, pp.)

Duración del tránsito de los alimentos: El tránsito desde el estómago hasta la eliminación de las heces por el recto es de una duración variable, según los alimentos consumidos. Se estima que los alimentos están bien mezclados una o dos horas después de su ingestión y salen de la panza de tres a siete horas después de haber entrado. Esta evacuación se termina en menos de 24 horas desde la ingestión. (Quinn E. 1996, 17-62 pp)

10.2 OPORTUNIDADES PARA LA LIBERACIÓN DE ACTIVOS.

Una gran variedad de agentes han sido usados en RRD's (RRD del inglés; "Rumen, Retención Devices") con propósitos profilácticos o terapéuticos, entre ellos están: los antihelmínticos, los nutrientes, los promotores del crecimiento y los antibióticos. Tabla 10.1. (Guzmán Roberson / 1983 349-361 pp)

Tabla 10.1 Agentes usados en los RRD's.



Por ejemplo: los dispositivos de retención en rumen (RRD'S) aseguran una liberación controlada de un activo antihelmíntico durante la temporada de pastoreo. El uso de estos dispositivos es particularmente bien adaptado para el tratamiento de enfermedades

parasitarias en rumiantes ya que la anatomía de estos como se dijo anteriormente provee una gran oportunidad para la administración de este tipo de dispositivos y además se produce un decremento del número de veces en que el fármaco debe ser administrado.

(Vandamme Th. J. & Sprengher Mulrodt J. F. 1996: 133-163 pp)

Otro ejemplo son los elementos traza como el cobalto, zinc y yodo cuya deficiencia en los rumiantes puede causar enfermedades que van desde severamente agudas a crónicas, donde los RRD's constituyen una buen medio para suministrarlos ya sea solos o combinados.

(Robert J. 1983: 549-561 pp)

10.3 RAZONES PARA EL ÉXITO PRESENTE DE LOS DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN EN RUMEN (RRD's)

En adición a la conveniencia en cuanto a trabajo y economía, las siguientes son razones importantes en la generación de un alto interés en los RRD's.

(Graham Robert J. 1983: 549-561 pp)

Reducción del estrés debido a la manipulación (manejo) de los animales. Las pérdidas económicas son sostenidas por el continuo manejo de los animales durante el tratamiento. Estas pérdidas son difíciles de cuantificar, pero suelen ser considerables. Reduciendo el número de episodios de manejo dará como resultado un gran beneficio para los granjeros que se ve reflejado como un incremento en peso de los animales, mayor producción y además de una baja en el índice de mortalidad.

(Graham Robert J. 1983: 549-561 pp)

Optimización de programas estratégicos. Los RRD's incorporan prácticas de manejo que serían difíciles de desarrollar periódicamente en el campo. Esto es especialmente cierto en programas de tratamiento antihelmíntico, los cuales se han desarrollado a un nivel muy sofisticado en muchas partes del mundo. La epidemiología de la infección parasitaria envuelve complejas interacciones entre al animal hospedero, el medio ambiente y el parásito. Existe un beneficio epidemiológico en la reducción de la contaminación de la pastura que resulta de una terapia antihelmíntica proporcionada por un programa de tratamiento adecuado o sistemas de liberación de activos. El beneficio de la

reducción en la reinfección puede durar más que la vida individual del dispositivo o del tratamiento. Algunos agentes antihelmínticos son también «ovocidas» en el parásito por tanto, confieren un bono adicional de reducción futura en la tasa de reinfección. (Goyard Robert) 1983, 549-561 pp)

(1983, 549-561 pp)

10.4 PRINCIPIOS QUE GOBIERNAN EL DISEÑO Y LA FUNCIÓN DE LOS DISPOSITIVOS DE RETENCIÓN RUMINAL.

Los RRD's se agrupan en dos categorías básicas, aquellos que liberan activo de manera constante a lo largo de todo su tiempo de vida en el rumen, dispositivos de liberación sostenida, y aquellos que liberan dosis discretas de una manera pulsátil (por medio de pulsos), dispositivos de liberación intermitente. Los RRD's son administrados oralmente por medio de un dispositivo llamado pistola de bolos esofágica, varios tipos son descritos en la literatura. Las características anatómicas y fisiológicas únicas de los animales rumiantes necesitan características de diseño especiales para los RRD's. Los dos mayores problemas que deben vencer o superar los RRD's son la regurgitación y las condiciones extremas en el ambiente del rumen tales como el pH y la actividad enzimática microbiana.

(Goyard Robert) 1983, 549-561 pp)

10.5 REGURGITACION

Una función fisiológica de suma importancia en los animales rumiantes cuando son diseñados los dispositivos de retención ruminal es la *ruminación o rumia*. La rumia es un proceso donde el contenido del rumen que ha sido colectado, masticado, tragado y fermentado durante el pastoreo, es regurgitado y remasticado paulatinamente por el animal. En el ganado vacuno un litro o más puede ser regurgitado o regresado por el esófago en cada tiempo. Existen dos caminos básicos para evitar la regurgitación de un dispositivo intraruminal, a) elaborándolo lo suficientemente pesado (altamente denso) para que permanezca en el reticulorumen, b) por utilización de un diseño geométrico el cual evita el pasaje de regreso a través del esófago. (Goyard Robert) 1983, 549-561 pp)

Densidad: si un dispositivo es lo suficientemente denso, este permanecerá en la parte anterior del reticulorumen en el área llamada el retículo. Esta área colecta objetos pesados que pueden ser tragados inadvertidamente, tales como clavos, piedras y objetos semejantes. Las paredes musculosas de este órgano son lo suficientemente duras para ofrecer resistencia a los pinchazos y perforaciones por objetos filosos. Tales objetos, pueden causar reticulitis o "enfermedad de la ferretería". Los casos severos pueden resultar en muerte por penetración de la pared y el pericardio adyacente. Por tanto, es importante evitar partes agudas en los RRD'S. (Gunn & Robert, 1981, 549-561 pp.)

La densidad mínima para prevenir la regurgitación varía dependiendo de la dieta si el animal pastorea libremente. Los animales que pastorean necesitan de una densidad mayor porque la motilidad del rumen es mucho más grande en estos animales que en aquellos que reciben una dieta más refinada. Se ha reconocido generalmente que una densidad de 2.25 a 3.5 g/ml puede ser mantenida para prevenir la regurgitación en los animales que pastan. Una densidad de 1.8 g/ml es probablemente suficiente para animales estabulados. (Gunn & Robert, 1981, 549-561 pp.)

Geometría: Varias geometrías han sido utilizadas para prevenir la regurgitación o en el paso de dispositivos una vez que están en el reticulorumen. Los dispositivos han sido diseñados para desplegarse en el rumen (geometría variable), dando lugar a una gama abundante de formas, incluyendo aspas (bastidores) y hojas plegables. Para facilitar la dosificación, la eventual geometría se contiene mediante un seguro digerible o soluble, tales como bandas (correas, cintas, abrazaderas) de celulosa o gelatina, las cuales se desintegran enteramente después de ingresar en el reticulorumen.

Para la retención, estos son dos puntos a considerar, a) todo lo que un rumiante puede tragar, potencialmente lo puede expeler, y b) se conoce que las ovejas regurgitan más fácilmente los dispositivos que el ganado vacuno. La regurgitación puede mantenerse en un mínimo por atención cuidadosa del diseño correcto. (Gunn & Robert, 1981, 549-561 pp.)

Pope (1978) discutió el diseño de los dispositivos de liberación prolongada en el reticulorumen. Otra serie de dispositivos de particular interés han sido diseñados por Laby (1974). Ambos exponen que la configuración (geometría) es sumamente importante para que el dispositivo pase desde el esófago hasta el rumen. En la Figura 10.5 se muestran ejemplos de dispositivos de liberación prolongada (Pope Díaz et al., 1983, p. 97 pp)

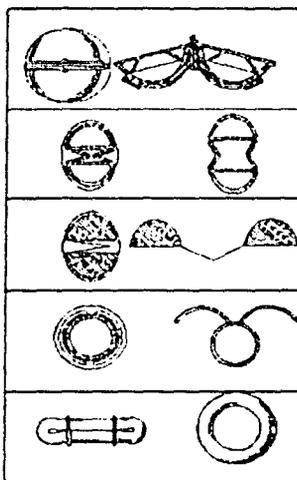


Figura 10.5 Ejemplos de dispositivos orales de liberación prolongada para rumiantes. La configuración cerrada se muestra en el lado izquierdo y la configuración abierta se muestra en el lado derecho. (Pope Díaz et al., 1983, p. 97 pp)

10.6 AMBIENTE DEL RUMEN

Para una buena comprensión del extremo ambiente dentro del rumen, es necesario antes de que uno pueda diseñar dispositivos de retención en rumen (RRD's) durables y que además funcionen con resultados reproducibles, conocer los siguientes factores:

pH del Rumen: El pH del rumen puede variar entre 5 y 7 unidades en animales sanos. Esto depende principalmente del tipo de dieta, de la especie o linaje del animal. Esta es una consideración muy importante ya que algunos dispositivos son sensibles a los cambios de pH, los cuales no son consistentes en su funcionamiento. (Goyal, Rubin, 1983, 589-591 pp.)

Atmósfera del Rumen: La atmósfera del rumen es anaeróbica, las condiciones son altamente reductoras. Los gases principales son: hidrógeno, metano y dióxido de carbono. Los dispositivos deben de estar diseñados para soportar estas condiciones; también es necesario resaltar que los estudios in vitro no pueden ser relevantes para los resultados in vivo, si el dispositivo es sensible a estas condiciones. (Goyal, Rubin, 1983, 589-591 pp.)

Microflora del Rumen: La microflora simbiótica del rumen ha coevolucionado para efectuar la predigestión de polisacáridos de difícil degradación, principalmente celulosas, que forman la mayor parte de la dieta del rumiante. Los más reciben en cambio un nicho confortable. Las enzimas liberadas por tales microorganismos son capaces de romper casi todo dentro del rumen, de manera que materiales inertes capaces de soportar estas sustancias deben utilizarse en los dispositivos. Aun cuando diversos plásticos no durarían mucho en el rumen; polietileno, polipropileno, y acero inoxidable son buenas elecciones para los dispositivos desarrollados para mantener en el rumen. Otra vez y repetidas veces los modelos in vitro deben usarse con precaución; es posible mantener rumenes artificiales para técnicas de fermentación continua en el laboratorio, pero solo con una gran experiencia y alta inversión. Es más fácil realizar el estudio del funcionamiento de los dispositivos en los animales blanco directamente. Especialmente a través del uso de animales de estudio con rumen fistulado, los cuales tienen una cánula removible a través de la cual el dispositivo puede ser colocado y removido. (Goyal, Rubin, 1983, 589-591 pp.)

10.7 RESISTENCIA AL ACTIVO

Muchos han escrito acerca de las consecuencias de una terapia antihelmíntica a largo plazo, y cómo impacta el fenómeno de la resistencia de los parásitos al fármaco (principio activo). El abuso en el uso de los agentes quimioterapéuticos ha llevado al desarrollo de la

resistencia en poblaciones de "helmintos", especialmente en las áreas de cranza de pastoreo del hemisferio sur. El uso frecuente o prolongado de antihelmínticos está claramente asociado con el problema, la resistencia cruzada entre grupos de compuestos también ha sido demostrada. La liberación de niveles subterapéuticos del principio activo por periodos prolongados de tiempo puede incrementar substancialmente el riesgo de "presión de selección"; especialmente en la etapa final, o de declive en los niveles de liberación del activo con respecto al tiempo, como es común en la mayoría de los dispositivos de lenta liberación. Este problema también puede presentarse en la dosificación mediante sistemas de liberación intermitente, especialmente cuando el mismo activo es empleado en cada liberación, esto por transporte pasivo. La elección de intervalos apropiados y la minimización del número de liberaciones debe por lo tanto considerarse juiciosamente. (Lindsay Robert J. 1993: 549-561 pp)

10.8 CONSIDERACIONES REGULATORIAS

Residuos de activo: Los rumiantes, debido a que son criados como una fuente de alimento, presentan una consideración adicional para el diseño de RRD's, el activo residual en tejidos. Cuando se administran activos a animales productores de carne, un periodo de espera llamado "tiempo de retiro" es prescrito por las agencias regulatorias, antes del cual, el animal no debe ser sacrificado y la carne no debe disponerse para el consumo humano. Este periodo de espera varía dependiendo del activo y de la dosis usada. Un RRD debe ser diseñado en forma tal que los residuos de activo no excedan los niveles permisibles al tiempo en que el animal será dispuesto para alimento. De otra forma, periodos de espera indeseablemente prolongados pueden asignarse al dispositivo, impactando adversamente en su uso en el mercado. Dos factores pueden contribuir a tener prolongados tiempos de espera impuestos para los RRD's, interrupción incierta y bioacumulación" (Lindsay Robert J. 1993: 549-561 pp)

Interrupción Incierta: Cualquier sistema de liberación para el cual existe una incertidumbre concerniente al tiempo al cual el activo cesa de ser liberado al animal puede presentar un riesgo, dependiendo de la magnitud de la incertidumbre- mientras mas grande

sea la incertidumbre mayor el castigo para el sistema de liberación, expresado como un incremento en el tiempo de espera con el cual se puede asegurar que ya no se detectará en los alimentos derivados de los animales tratados. (Gymer, Robert J. 1983, 549-561 pp.)

Bioacumulación: Los fármacos administrados en un sistema de liberación sostenida o intermitente, si los Intervalos son muy cortos, pueden acumularse en tejidos por arriba de las cantidades comprendidas cuando se emplean regimenes de dosis única. Esto depende del metabolismo del activo y se pueden realizar estudios de residuos nuevos para determinar si esto es lo que esta pasando. Nuevamente el castigo por incremento en la acumulación resultará en un aumento en el tiempo de espera. (Gymer, Robert J. 1983, 549-561 pp.)

Impacto Ambiental: Los RRD's deben diseñarse considerando los efectos adversos potenciales. Los dispositivos de liberación sostenida desafían crónicamente al ecosistema con niveles bajos de activo químico biológicamente que pueden afectar adversamente a otros organismos; esto puede ser grave, especialmente si el activo posee un amplio espectro de actividad. Los dispositivos de liberación intermitente pueden mitigar este riesgo, logrando que el número de liberaciones de activo se mantenga en el mínimo necesario para lograr el efecto deseado. (Gymer, Robert J. 1983, 549-561 pp.)

10.9 DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN LENTA

Los terminos de liberación sostenida, liberación retardada y liberación en estado continuo o constante son propuestos para describir a aquellos productos que liberan relativamente lento o bien cantidades subterapéuticas del activo durante un periodo prolongado de tiempo. El objetivo de todos estos productos es liberar los agentes activos tan cerca de una cinética de orden cero como sea posible, sin embargo, existen varios grados de éxito.

Liberación Sostenida o Prolongada: Se refiere a la liberación de niveles bajos de activo durante un periodo prolongado de tiempo. (Gymer, Robert J. 1983, 549-561 pp.) Los comprimidos

de este tipo son diseñados para prolongar la liberación del fármaco de tal manera que su aparición en la circulación general es retardada y/o prolongada sus perfiles plasmáticos son mantenidos durante tiempos relativamente prolongados. El pico máximo de sus perfiles plasmáticos decrece en función del tiempo y la duración de su efecto terapéutico es sostenido. (Cruz R. 1997).

Liberación Continua: referida a dispositivos con control interno predominantemente, tal como el mecánico u osmótico, que se acercan más al objetivo de orden cero. (Crystal Robert J. 1983 549-561 pp)

10.9.1 Dispositivos de Liberación Retardada

Dispositivos Tipo Matriz: Los dispositivos tipo matriz consisten de un acarreador inactivo comprimido, o matriz, dentro de la cual se dispersa el agente o principio activo. La disolución de la matriz permite la liberación lenta (retardada) del medicamento. Estos dispositivos están sujetos a cambios en el ambiente del rumen, tales como el pH, la abrasión, o tipo de alimento presente. La reducción de los niveles de activo que es liberado conforme pasa el tiempo es una de las características de estos sistemas.

Ejemplos de este tipo son el Spanbolet (Smithkline), el cual libera sulfametazina durante 5 días para el control de la bacteriosis en el ganado vacuno y ovejas, Fig. 10.6a. El bolo cromomintico (Virbac), el cual usa una matriz polimérica para liberar el antihelmíntico levamisol durante la temporada de pastoreo para controlar la infección provocada por helmintos, y el bolo "rumenesim" (Lilly), el cual emplea una matriz de polímero comprimido (a) confinada dentro de un tubo de acero abierto de ambos extremos y protegido mediante un escudo de plástico, para liberar un agente regulador de la microflora ruminal (coacidostato), el "monensin" sodico para el ganado vacuno por más de 150 días, Fig. 10.6c. El diseño del tubo puede superar el problema del tiempo, presentando un área superficial constante de la matriz al ser erosionada por el fluido ruminal, proveyendo una erosión uniforme que difunde dentro de la matriz.

Dispositivos de Difusión: Los dispositivos de difusión controlan la liberación del activo por medio de la difusión desde una matriz estacionaria, frecuentemente a través de una membrana semipermeable. Estos dispositivos siguen la ley de fick para la difusión y la reducción en la concentración de activo en la matriz es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Un ejemplo de un RRD con este mecanismo es el bolo de liberación sostenida de morantel (MSRB) o Paratect (Pfizer), el cual libera el agente antihelmintico para el control de parásitos durante la temporada de pastura, Fig 10.6b. Los RRD's listados arriba dependen de su densidad para su retención en el rumen.



Figura 10.6 Ejemplos de dispositivos de retención en rumen. (a) Dos bolos de sulfametazina *Spanbolet*, el más grande para ganado vacuno y el otro para ovejas. La capa oscura contiene hierro, el cual incrementa la densidad del bolo. (b) Bolo *Paratect*, en el extremo muestra una de las membranas semipermeables, la cual permite al fármaco permear hacia el fluido ruminal. (c) Bolo *Rumensin*. Una cubierta en cada extremo protege a la matriz de la abrasión directa por los contenidos ruminales. (d) Dos dispositivos *Captec*, con alas en posición extendida. El dispositivo más grande es para ganado vacuno, el otro para ovejas. Note el orificio a través del cual escapa el fármaco (flecha). (e) Dispositivo *Castex* multidosis 130. Note las 5 secciones blancas, las cuales contienen al agente antihelmintico. El eje de magnesio es visible en la parte inferior de la foto (flecha). En el otro extremo se encuentra la capa de acero que aumenta la densidad. (f) Bolo *Electrónico*. Note los tres tubos adyacentes, los cuales contienen el agente antihelmintico. El otro extremo contiene el peso.

10.9.2 Dispositivos de Liberación Continua.

Los dispositivos de liberación continua son controlados por medios mecánicos u osmóticos. Estos se basan primeramente en un control interno, esto minimiza los problemas impuestos por la variabilidad del ambiente del rumen. Dos tipos de liberación continua desarrollados son: " *el dispositivo Laby y el de bomba osmótica*". (Gyora Rubin J. 1963. 549-561 pp.)

Dispositivo LABY: El dispositivo *Laby* o también llamado dispositivo *Captec*, consta de una matriz de polímero conteniendo el activo dentro de una capsula de polietileno impermeable. La formulación, en forma de tabletas discretas, es expuesta al final de uno de los pequeños orificios que se pone en contacto con el ambiente del rumen. El hinchamiento de la tableta expuesta al orificio y el subsecuente rompimiento por parte del fluido ruminal libera el principio activo. La presión de las tabletas de atrás, proporcionada por un resorte, asegura el contacto de la tableta con el extremo del orificio, previniendo que el contenido del rumen interactúe con las tabletas excepto con la superficie expuesta. Este dispositivo provee un buen control de liberación, aproximados a una cinética de orden cero, con la cantidad de activo liberado determinado por la composición de la matriz de la tableta y del diámetro del orificio. Este dispositivo se retiene debido al desdoblamiento de dos alas, que se despliegan después de la administración Fig. 10.6d. (Gyora Rubin J. 1963. 549-561 pp.)

Bomba Osmótica: Los RRD's manejados osmoticamente para el ganado vacuno son similares a aquellos usados para uso humano, solo que mas grandes. Desde a mediados de los 50's se han diseñado varias bombas que utilizan energia osmotica para la liberacion de activo. Pero no fue sino hasta a mediados de los 70's que los dispositivos de liberacion osmótica desarrollados por ALZA llegaron a ser disponibles para la investigación. En 1977 se introdujo en el mercado un dispositivo para ganado vacuno llamado minibomba osmótica Alzet 2MI 4 (Alza), conteniendo al agente antiparasitario Ivomec (Merk), el cual adquiere el estado constante de 7 a 14 dias y continuan aproximadamente bajo una cinetica de liberacion de orden cero, aproximadamente por 35 dias. La regurgitacion se previene llevándolo a una densidad de 2,7 g/ml. (Gyora Rubin J. 1963. 549-561 pp.)

Las bombas ALZET fueron diseñadas para liberar soluciones o suspensiones continuamente y en cantidades controladas por períodos prolongados de tiempo. En los laboratorios animales estos han sido usados como plataforma en la liberación subcutánea o intraperitoneal, siendo utilizados en un sitio específico por medio de un cateter conectado al puerto de liberación de la bomba.

Las bombas osmóticas ALZET son de forma capsular y son fabricadas en una gran variedad de tamaños (Figura 10.7). En la sección transversal, están compuestas de tres copas concéntricas (Figura 10.8): el *reservorio* del principio activo, la *manga* (sleeve) *osmótica*, y la *membrana semipermeable* que controla la velocidad de la liberación. Un componente adicional, llamado o denominado *moderador de flujo*, es insertado dentro del cuerpo de la bomba osmótica después del llenado.

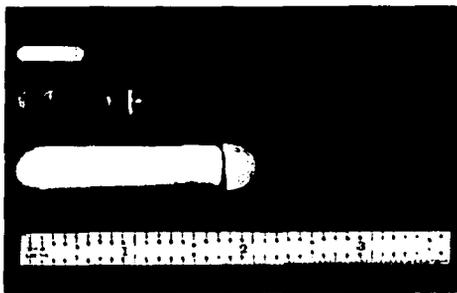


Figura 10.7 Esta figura muestra los tres tamaños de las bombas osmóticas ALZET.

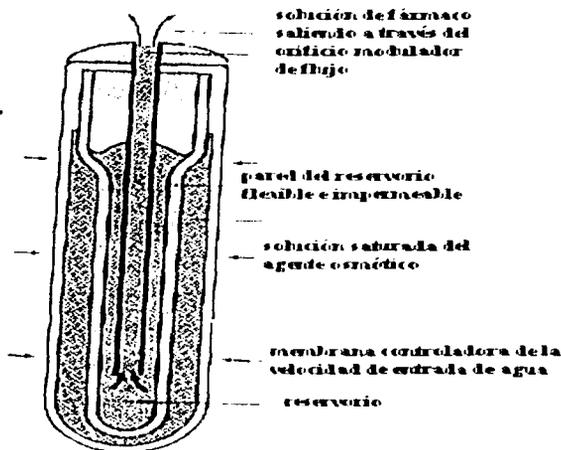


Figura 10.8 Sección transversal de una bomba osmótica mostrando el reservorio cilíndrico para la solución de prueba, la capa de agente osmótico, y la cubierta semipermeable exterior de la bomba. (Partridge W. A. *Pharm. Mag.* 1983; 193: 191 pp.)

Al centro de la bomba está el *reservorio* para el fármaco activo, una cavidad cilíndrica formada de un elastómero sintético, el cual es abierto al exterior vía una puerta única. El compuesto a ser administrado se coloca en solución o suspensión en este compartimiento. La pared del reservorio que contiene el activo es químicamente inerte para la mayoría de las combinaciones activo-vehículo, incluyendo formulaciones acuosas, ácidos diluidos, bases y alcoholes. También es impermeable, bloqueando cualquier paso del material entre el reservorio que contiene el activo y la manga osmótica que se encuentra alrededor.

W. A. *Pharm. Mag.* 1983; 193: 191 pp.

Fuera de la pared del reservorio se encuentra la *manga osmótica*, una delgada cubierta cilíndrica que contiene un alta concentración de cloruro de sodio. La diferencia de presión osmótica entre este compartimiento y el ambiente acuoso en el cual es colocada la bomba que impulsa la liberación de la solución prueba. Después de la implantación de la bomba llena, el agua circundante de los tejidos entra a la bomba a través de un gradiente osmótico.

y es tomada por la manga osmótica, provocando su expansión. Debido a la rigidez de la membrana exterior, el agua que ingresa genera presión hidrostática, resultando en la compresión de la pared flexible del reservorio del fármaco-activo, y un flujo constante de la formulación conteniendo el activo sube por el tubo moderador de flujo y sale a través del orificio en la tapa de plástico en el extremo o punta del dispositivo. (Gardner W. A. Rev Negri) (1983) 116-117 pp1

La velocidad con que el agua entra a la manga osmótica determina la velocidad de liberación de la bomba osmótica y esta regulada por la porosidad de la membrana semipermeable, sus dimensiones y la diferencia de presión a través de la membrana. Como resultado, el perfil de liberación de la bomba osmótica es independiente de la formulación del activo dispensada. Agentes de varios tipos, incluyendo activos ionizados, macromoléculas, esteroides y péptidos, pueden ser liberados bajo cinéticas de orden cero. En la manufactura se fija la velocidad con la cual el agua entra a la manga osmótica y se descarga el contenido del reservorio. Las bombas están disponibles con una variedad de velocidad de liberación entre 0.5 y 10 ml por hora y la liberación dura entre 3 y 4 semanas (Figura 10.9) La velocidad de liberación de agentes de prueba de diferentes masas se lleva a cabo por variación de la concentración del agente en solución que es usado para llenar la bomba. (Gardner W. A. Rev Negri) (1983) 116-117 pp1

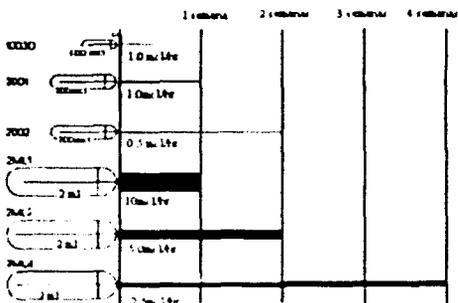


Figura 10.9 Comparación de las velocidades de liberación y capacidades del reservorio de las bombas osmóticas ALZET. (Gardner W. A. Rev Negri) (1983) 116-117 pp1

Dentro de los solventes compatibles con los materiales del reservorio de las bombas osmóticas ALZET se encuentran las que se exponen en la tabla 10.2.

Tabla 10.2 Solventes comunes compatibles con el material del reservorio de las bombas osmóticas ALZET. (Cita John W. A. Ray Nupel, 1983, 142pp)

Agua destilada y algunas soluciones acuosas
Cloruro de sodio isotónico
Dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio
Etanol al 10% en agua
Poliethylenglicol 300 en agua
Tween al 2% en agua
DMSO al 50% en agua
DMSO al 50% + 10% etanol
Propilenglicol en agua
Glicerol
Ácidos diluidos con pH's más grandes a 1.8
Bases diluidas con pH's menores a 14
Medio de cultivo bacteriológico (1% benzil como bacteriostático)
Fluido cerebroespinal fluido

Bittner, B. y colaboradores realizaron un estudio sobre el impacto de los cosolventes y la composición de las formulaciones experimentales en las bombas osmóticas ALZET, en donde la selección de cosolventes es investigada por su compatibilidad con el interior de la bomba osmótica ALZET. La finalidad de este estudio es exhibir el potencial de los cosolventes para incrementar la solubilidad de compuestos pobremente solubles en agua y por tanto lleguen a ser vehículos prometedores para la liberación de activos usando bombas osmóticas. (Cita Bittner, NAD 195, 198 pp.)

10.10 DISPOSITIVOS DE LIBERACIÓN INTERMITENTE

La liberación intermitente también llamada pulsátil o por pulsos, es la liberación de dosis discretas del agente activo desde el dispositivo, separadas por intervalos en los cuales no se proporciona al animal. Se prefiere el término intermitente ya que el de pulso connota intervalos de igual espacio, mientras que intermitente no implica una restricción temporal.

de este tipo. Estas son aplicaciones en las cuales puede ser deseable la liberación de dosis con desiguales espaciamentos. Preferentemente dosis terapéuticas completas son administradas a tiempos apropiados, de tal forma que el dispositivo reproduce regimenes de dosificación manual que históricamente han dado buenos resultados después de años de lograr la experiencia práctica en el campo, o han sido justificados por estudios controlados de producción animal. (Gross, Robert J. 1983, 549-561 pp)

La terapia de activos antihelmínticos ha ofrecido una gran oportunidad inicial para los RRD's de liberación intermitente. Nosotros consideramos que los factores económicos y epidemiológicos hacen que una larga terapia por medio de los RRD's sea atractiva para el control de parásitos. Actualmente en el mercado se encuentran dos dispositivos de liberación intermitente, uno de ellos opera por erosión y el otro se controla por medios electrónicos. Ambos son retenidos en el rumen por su adecuado peso y con una densidad al menos de 2.5 mg/ml. (Gross, Robert J. 1983, 549-561 pp)

Un estudio realizado por Hertzberg, H. y colaboradores muestra el efectividad de los bolos de liberación por pulsos de oxfendaxol (OPRB) sobre las infecciones provocadas por nematodos gastrointestinales cuando son administrados durante los primeros años de pastoreo (en los meses de mayo o julio), dando como resultado un buen desarrollo en los terneros, gracias a que la administración de los OPRB protege a los animales durante el periodo de alta infección. (Hertzberg, H. 1996, 181-192 pp)

A. Dispositivo Castex. El dispositivo *Castex*, llamado así por la compañía que comenzó su desarrollo hace algún tiempo, fue colocado en el mercado por una asociación que involucraba a la fundación Wellcome, Coopers y Syntex. Se vende bajo los nombres comerciales de *multidosis 130* (Syntex) y *repidosis 5* (Coopers), ver Fig. 10.6c. Estos productos son de manufactura idéntica.

Una vez que el dispositivo esta en el rumen, la erosión del eje central de magnesio libera cada uno de 5 segmentos plásticos que contienen el agente antihelmíntico oxfendaxol.

resultando en una dosis de 750 mg por cada pulso. La erosión es aumentada por una acción galvánica producida por reacción entre dos metales disimilares, hierro y magnesio, la cual procede una vez que el fluido ruminal ha comenzado a atravesar el conducto para la transferencia de electrones.

El intervalo entre la dosis promedio es de 2.3 días, pero la erosión es pH dependiente, la cual contribuye a alguna cierta variabilidad entre animal y animal. Un periodo de espera de 6 meses se recomienda en la literatura del producto, posiblemente como un resultado de esta incertidumbre. (Gross & Cohen J. 1983: 549-561 pp)

B. El Bolo Electrónico. El *Bolo-E* (Productos para la Salud Animal Smithkline; Smithkline-Animal Health Products). Es un RRD de liberación intermitente que libera 3 dosis terapéuticas del antihelmíntico albendazol separadas por intervalos de 31 días, ver Fig. 10.6f. El funcionamiento está controlado por un circuito integrado, y la energía-fuerza es proporcionada por baterías alcalinas tipo reloj. El activo, contenido en cada uno de tres tubos adyacentes, es expelido inmediatamente por la acción de un generador de gas situado en la base de cada tubo. Después de la inmersión en el fluido ruminal conductivo por un periodo de 10 minutos continuos, tal como se detecta mediante un par de electrodos conductivos, el dispositivo se pone en funcionamiento automáticamente, elimina el funcionamiento de los sensores externos y permanece así por 31 días. Después de este tiempo, envía energía de las baterías al primer generador de gas, el cual libera el gas, predominantemente dióxido de carbono, suficiente para expulsar el medicamento y una tapa protectora de caucho, el dispositivo se detiene luego, cuenta con 31 días adicionales y entonces envía energía al segundo generador de gas con la cual la segunda dosis se libera el día 62, y esto se repite para la última liberación el día 93. La precisión - exactitud es proporcionada por un cristal de cuarzo, de manera tal que la precisión de la liberación final es de alrededor de 15 minutos. Una cubierta impermeable de polipropileno protege al activo y los componentes electrónicos del fluido ruminal y el dispositivo opera independientemente de algunas cargas dentro del ambiente ruminal.

Los dispositivos de retención en rumen proveen una contribución valiosa a los campos de medicina veterinaria y producción animal. El animal rumiante es particularmente adecuado para la aplicación de nuevos sistemas, y la aplicación de nuevas tecnologías que se aplican a los RRD's llega a ser visible con su introducción en el mercado.

La liberación de activos para la salud animal por medio de RRD's continúa siendo un área excitante para la innovación adicional en el futuro de nuevas tecnologías, llevando a nuevos avances en la producción ganadera que revolucionará los conceptos tradicionales en los años por venir.

**CAPITULO XI:
MATRICES
INERTES
INSOLUBLES**

CAPÍTULO XI

11. MATRICES INERTES INSOLUBLES

El sistema más común de liberación sostenida ha demostrado ser el sistema matriz que contiene activo disuelto o dispersado uniformemente. (Que Yabon, Chudamharan N. & Fasad Kolerit. 1998: 133-139) pp. Así, las matrices inertes hidrofóbicas constituyen uno de los mejores sistemas de matrices utilizados para la liberación sostenida de principio activo. (Que Yabon & Fasad Kolerit. 1998: 133-139) pp.

La incorporación de un principio activo dentro de una matriz de cera inerte es conocido como un medio de preparación de medicamentos de liberación sostenida. Esta técnica ha sido utilizada en la manufactura de tabletas de liberación sostenida debido a que ofrece muchas ventajas adicionales, tales como un comparativo bajo costo de manufactura, una fácil manufactura, resistencia a la humedad, buena estabilidad fisicoquímica y reducción de un sabor desagradable. (Que Yabon, Chudamharan N. & Fasad Kolerit. 1998: 133-139) pp. (Jahromi R y cols. 1999: 1440-1443) pp.

En función al material utilizado para formular matrices, se puede dar la siguiente clasificación:

- ◆ Matrices Hidrofóbicas o Lipídicas
- ◆ Matrices Plásticas
- ◆ Matrices a base de Agentes de Recubrimiento
- ◆ Matrices Minerales
- ◆ Matrices Hidrofilicas

Dependiendo del tipo de matriz los mecanismos involucrados en la liberación del principio activo son:

Difusión: La liberación del principio activo ocurre cuando el agua penetra en la matriz, disolviendo el principio activo el cual difunde al medio de disolución. Ver la Figura 11.1.

(Lanchman, Leon & Lieberman Herbert A. (1976 433-435 pp). Ejemplo: La difusión en las matrices heterogéneas es a través de canales acuosos formados por disolución del principio activo y excipientes solubles en la formulación. (Qiu Y dan A. Flood Kolene (1997 43-52 pp). Otro ejemplo de la difusión se presenta en las matrices poliméricas hinchables en la cual la liberación del principio activo es controlada por la penetración de agua a través de una capa de gel producido por hidratación del polímero que permite la difusión del principio activo. (Lanchman Leon & Lieberman Herbert A. (1976 433-435 pp).

Erosión: La liberación del principio activo ocurre cuando se pone en contacto el comprimido con el medio ambiente que erosiona la superficie de este con la subsiguiente disolución del principio activo. Ver la figura 11.1. (Lanchman Leon & Lieberman Herbert A. (1976 433-435 pp).

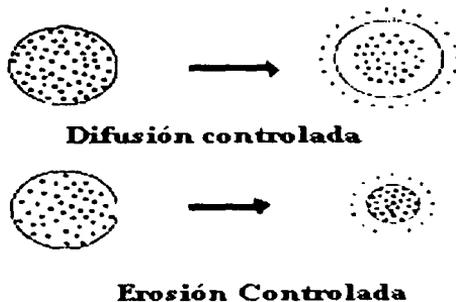


Figura 11.1 Representación esquemática de los mecanismos de liberación. (Lanchman Leon & Lieberman Herbert A. (1976 433-435 pp).

Por otro lado, concierne al mecanismo de liberación de activo desde un sistema de matriz granular inerte, tenemos que el comprimido no se desintegra y la liberación se lleva de acuerdo a la ecuación de Higuchi. Higuchi fue el primero que teóricamente trató el modelo matriz y que expuso que la cantidad de un activo liberado por unidad de superficie es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. (Lanchman Leon & Lieberman Herbert A. (1976 433-435 pp).

(Lanchman Leon & Lieberman Herbert A. (1976 433-435 pp).

La ecuación de difusión propuesta por Higuchi es:

$$Q = \sqrt{\frac{Dc}{\tau} (2A - cCs) Cst}$$

Donde:

Q = Cantidad de activo liberado por unidad de superficie al tiempo t

D = Coeficiente de difusión del principio activo en el medio de disolución

c = Porosidad de la matriz

τ = Tortuosidad de la matriz

A = Concentración del principio activo sólido en la matriz en g/ml

Cs = Solubilidad del principio activo en el medio de disolución

t = Tiempo (Tabano Ryzro - 1990: 3440-3443 pp; Tabano Ryzro & Sumada Hinakazu - 1993: 196-200 pp; Gera T. & Nyström C. - 1999: 7-19 pp)

La ecuación puede reducirse a la forma:

$$Q = Kt^{1/2}$$

Donde K es la constante de Higuchi.

11.1 MATRICES LIPIDICAS

Los agentes utilizados para la formación de matrices lipofílicas controlan la liberación del principio activo a través de la difusión por poros, la erosión o ambos mecanismos. ^{11 en forma}

Leon & L. Sherman Herbert A. - 1986: 453-455 pp). Algunos ejemplos de estos agentes son:

- ◆ Ceras (cera carnauba, castor wax)
- ◆ Ácidos grasos (ácido esteárico)
- ◆ Alcoholes grasos (alcohol estearílico)
- ◆ Aceites hidrogenados (castor oil)
- ◆ Glicéridos sintéticos
- ◆ Triglicéridos

Los lípidos pueden ser clasificados sobre la base de sus interacciones con el agua en: *lípidos no polares* (por ejemplo, hidrocarburos alifáticos) y *lípidos polares*, estos últimos a su vez se subdividen en diferentes clases: (I) lípidos anfífilicos insolubles no hinchable, (II) lípidos anfífilicos insolubles hinchables y (III) lípidos anfífilicos solubles. La velocidad de liberación desde matrices lipofílicas puede ser controlada por el uso de una mezcla de un lípido polar con un lípido no polar o dos lípidos polares de diferentes clases. (Gent & Szymon C.

1999, 7 (19 pp)

Los factores limitantes en la preparación de matrices lipídicas son:

- ◆ **Naturaleza y Proporción del Excipiente Lipídico**
- ◆ **Tamaño de partícula del Principio Activo**
- ◆ **Solubilidad del Principio Activo**
- ◆ **Método de Obtención**
- ◆ **Tamaño del Gránulo**
- ◆ **Fuerza de Compresión**
- ◆ **Condiciones Fisiológicas (pH y enzimas del tracto gastrointestinal)**

(Gent & Szymon C. 1999, 7 pp)

La fabricación de matrices lipídicas se puede llevar a cabo mediante :

☞ Granulación

- Vía Húmeda
- Por Fusión (Termoplástica)

☞ Compresión

- De una Mezcla Física (Compresión Directa)
- De una granulación

☞ Recubrimiento

☞ Microencapsulación

☞ Secado por Spray (Congelamiento) (Grant & Nyström C-1999 7-19 pp)

11.1.1 GRANULACIÓN POR FUSIÓN

La granulación por fusión o granulación termoplástica es un proceso en el cual la granulación se obtiene a través de la adición de un aglutinante que funde o reblandece a temperaturas relativamente bajas (55-85°C), otros autores la definen como un proceso de aglomeración dado por un material aglutinante que es sólido a temperatura ambiente y que reblandece y funde a temperaturas de 50-90°C. Después de la fusión el aglutinante actúa como un líquido aglutinante. (Sánchez, T., Hahn, P. & Estroffman, H. C. 1990 1149-1172 pp. *Pharmazie* 45(10) 114-118 pp)

El proceso utiliza materiales que son efectivos como fluidos granulantes cuando se encuentran fundidos. El enfriamiento de los polvos aglomerados y la resultante solidificación de los materiales fundidos completan el proceso de granulación por fusión. El proceso aglomera de manera eficiente materiales farmacéuticos que pueden utilizarse en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata o sostenida. (Sánchez, T., Hahn, P. & Estroffman, H. C. 1990 1149-1172 pp. *Pharmazie* 45(10) 114-118 pp)

Los materiales comúnmente utilizados para la granulación por fusión son los polietilenglicoles, diferentes ceras o ácido esteárico. (Scharfer T., Helm P. & Kristensen H.G. 1990:1249-1277 pp.)

Los aglutinantes solubles en agua usados para las granulaciones por fusión son los polietilenglicoles (PEG). Se pueden preparar dispersiones sólidas disolviendo el activo en el PEG fundido o bien es posible adicionar el aglutinante en polvo al material inicial (activo y demás excipientes) a temperatura ambiente en un mezclador de alto corte, seguido por un calentamiento alrededor del punto de fusión del aglutinante, la temperatura de la mezcla es incrementada por una chaqueta de calentamiento y el calentamiento causado por la fricción con la agitación. (Scharfer T., Helm P. & Kristensen H.G. 1990:1249-1277 pp.; Parakh (Shap M. 1997:194-198 pp.; Lambert P., Dreyer L. A. & Jordan D. 1967:1001-1022 pp.)

(1967:1001-1022 pp.)

Las ventajas de la granulación por fusión comparadas con la granulación húmeda son las siguientes:

- ⇒ Se puede controlar la cantidad de líquido aglutinante de forma precisa, dando como resultado gránulos con propiedades altamente reproducibles.
- ⇒ Las fases de adición líquida y secado son eliminadas, por consiguiente se requiere de menos energía.
- ⇒ En la granulación por fusión el calentamiento y enfriamiento son llevados a cabo en el mismo equipo.
- ⇒ Para materiales sensibles al agua la granulación por fusión es una alternativa para el uso de solventes orgánicos.
- ⇒ Contrario a la granulación húmeda no hay adhesión al tazón.
- ⇒ Los costos de producción y equipo son reducidos.
- ⇒ Es posible de escalar.

(Parakh (Shap M. 1997:194-198 pp.; Lambert P., Dreyer L. A. & Jordan D. 1967:1001-1022 pp.)

Las desventajas son:

- ⇒ El riesgo de degradación química de sustancias termolábiles (por ejemplo, pérdida de agua de cristalización).
- ⇒ Los únicos aglutinantes de fusión solubles en agua para elaborar gránulos de liberación inmediata son del tipo de los polietilenglicoles. (Parikh *Drug M.* 1997: 194-197 pp.)

Dentro de los factores que influyen en la aglomeración tenemos a: la cantidad relativa de aglutinante y su viscosidad, el impulso de la velocidad de rotación del equipo, y el tiempo de amasado después del calentamiento para llegar al punto de fusión. (Parikh *Drug M.* 1997: 194-197 pp.)

De los equipos que muestran grandes ventajas para llevar a cabo este proceso son los mezcladores de alto corte (velocidad o impacto). El proceso de granulación por fusión llevado a cabo en mezcladores de alto corte presenta un gran potencial, porque tanto los gránulos de liberación inmediata como las matrices de los pellets son elaboradas en un solo proceso, por tanto es sorprendente que esta técnica no sea muy extendida a nivel de producción, considerando que los problemas de escalamiento son limitados. (Kovacs *Alph. Pharm. Technol.* 1990: 917-924 pp.; Handberg P., Øster L., & Jordan E. 1987: 1091-1022 pp.)

(Kovacs *Alph. Pharm. Technol.* 1990: 917-924 pp.; Handberg P., Øster L., & Jordan E. 1987: 1091-1022 pp.)

11.1.2 EXCIPIENTES LIPÍDICOS

Los excipientes tipo cera o comúnmente llamados excipientes lipídicos son ampliamente aplicados como agentes para prolongar la liberación del activo dentro de matrices lipídicas.

(Jordan E., Øster L., & Jordan E. 1987: 1091-1022 pp.) Los excipientes lipídicos que son más utilizados para en la granulación por fusión se muestran en la tabla 11.1 incluyéndose además el nombre comercial, y el fabricante o proveedor del producto.

Tabla 11.1 Excipientes Lipídicos. (Elstad B. & DeLoren L. 1996:112 pp.)

MATERIAL	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE PROVEEDOR	Y/O
Cera carnauba	Cera Carnauba	Mosselman, Belgium	
Estearato de sucrosa	Crodesta® F160	Croda Chemicals, UK	
Alcohol estearílico	Lorol® C18	Henkel, Germany	
Gliceril-palmitoestearato	Precirol® ATO 5	Gattefosse, France	
Gliceril-behenato	Compritol® 888	Gattefosse, France	
Gliceril-estearato	Precirol® WL2155	Gattefosse, France	
Aceite vegetal hidrogenado	Lubritab®	Edward Mendell, USA	
Gliceril-monoestearato	Myvaplex® 600P	Eastman Chem., USA	
Gliceril-monoestearato	Cutina® GMS	Henkel, Germany	
Aceite de castor hidrogenado	Cutina® HR	Henkel, Germany	
Aceite de soya hidrogenado	Sterotex® C	Karlshamms, Sweden	
Aceite de soya hidrogenado	Sterotex® HM	Karlshamms, Sweden	

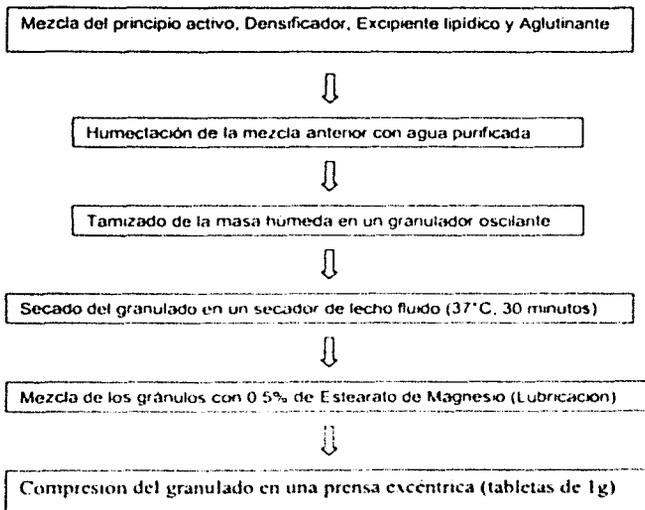
11.1.3 INFLUENCIA DEL PROCESO DE GRANULACIÓN

Existen varios métodos de manufactura de matrices lipídicas tales como la compresión, la granulación húmeda, la granulación por fusión y spray por secado-congelamiento. B. Evrard y L. Delattre compararon un proceso de granulación por fusión usando un mezclador de alto corte (velocidad o impulso) de laboratorio (Pellmix®, Niro) para una técnica manual de granulación por fusión manual y un método convencional de granulación húmeda, esto con la finalidad de investigar el impacto del proceso de granulación sobre la integridad de la tableta y sobre la velocidad de liberación de la sulfametazima sódica. (1996)

A. Delattre. (1996). 113-118 pp.

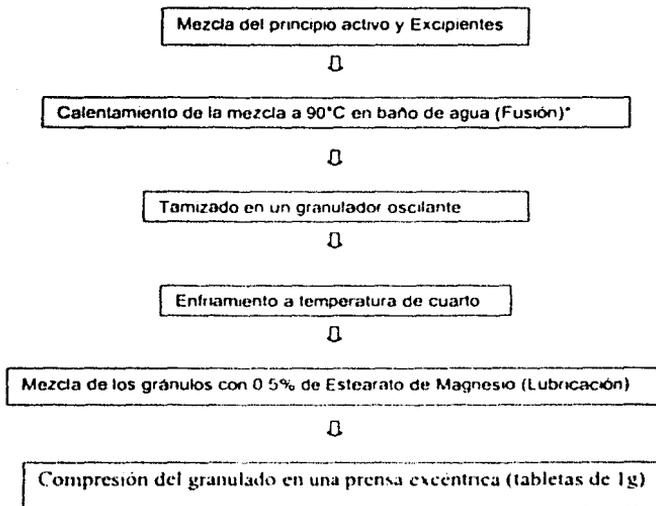
A continuación se describe como se llevo a cabo cada uno de los procesos de granulación.

⇒ *Granulación Húmeda*



B. Evrard y L. Delattre encontraron que dentro de los agentes lipofílicos que utilizaron el aceite de castor hidrogenado (comúnmente conocido como cutina) mostró ser especialmente efectivo por varias razones: su elevado punto de fusión que evita la ocurrencia de pegado a los punzones durante la operación de tableteado, permite que la tableta mantenga su integridad aún después de la completa disolución del activo; y la velocidad de liberación de la Sulfametazina sódica es fácilmente modulada por variación de la concentración del aceite de castor en la matriz. (Evrard B. & Delattre L. - 1996: 111-118 pp)

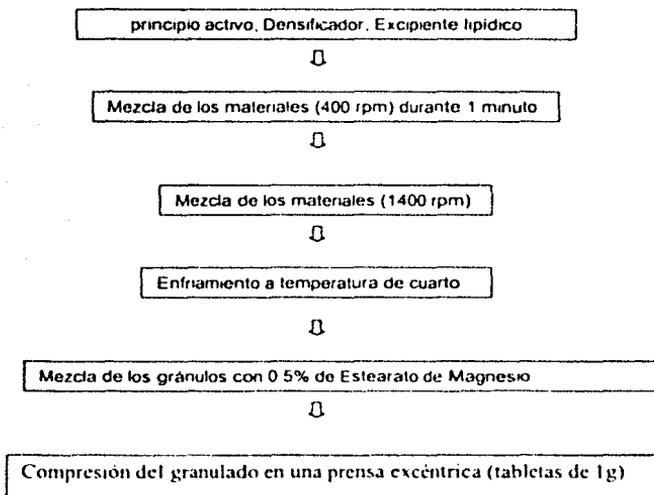
⇒ *Granulación por Fusión Manual*



La composición típica de las tabletas finales se da enseguida:

-Sulfametazina Sódica (NaSMZ)	30-40%
-Agente densificador	40-55%
-Excipiente Lipídico	10-20%
-Estearato de Magnesio	0.5%

⇒ *Granulación por Fusión en un Mezclador de Alto Corte*



Los gránulos obtenidos por fusión en el mezclador de alto corte tenían la siguiente composición:

NaSMZ	32.5%
Hierro Reducido	55.0%
Cutina® HR	12.5%

Es importante resaltar que el calentamiento que se produce por la fricción en la granulación por fusión incrementa la temperatura de la mezcla hasta que el excipiente lipídico llega a fundir (castor oil hidrogenado) y promueve la formación de gránulos.

Los perfiles de liberación in vitro de NASMZ confirmaron la importancia del proceso de granulación en la velocidad de liberación del principio activo desde matrices lipídicas. La técnica de granulación húmeda produjo tabletas que se desintegraron rápidamente y expusieron una rápida velocidad de liberación de la SMZ. Debido a que el excipiente lipídico (Cutina® HR) no se fundió durante el proceso de granulación, sus propiedades de aglutinación y liberación sostenida fueron menos efectivas. Además, el agente aglutinante soluble en agua (PVP) le dio a las tabletas un carácter altamente hidrofílico. Ambos métodos de granulación por fusión dieron perfiles de liberación similares. Sin embargo, el método manual dio una liberación más rápida de sulfametazina que la técnica de granulación en el mezclador de alto corte.

11.1.4 INFLUENCIA DEL EXCIPIENTE LIPÍDICO

B. Evrard y L. Delattre evaluaron la influencia del excipiente lipídico en una formulación estándar que contenía 40% de NaSMZ, 44.5% de hierro reducido, 15% de excipiente lipídico y 0.5% de estearato de magnesio comparando doce diferentes excipientes lipídicos que se muestran en la tabla 11.2 junto con sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 11.2 Características Físicoquímicas de los Excipientes Lipídicos. (Lillard R. A. Delaney L. 1996: 113 pp.)

NOMBRE COMERCIAL	I (OH) *	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	VISCOSIDAD a 86°C (m Pa.s)
Cera Carnauba	45.5	83.3	35.8
Lubritab	53.7	59.8	10.3
Sterotex HM	62.7	66.5	12.7
Sterotex C	62.8	74.3	16.5
Compritol 888	102.6	72.4	15.7
Precirol ATO 5	106.4	56.0	11.1
Precirol WL 2155	123.5	69.7	13.3
Cutina HR	158.3	84.5	42.5
Lorol C 18	208.9	60.3	4.7
Cutina GMS	236.0	60.0	17.7
Myvaplex 600P	311.0	70.7	23.4
Crodesta F 160	531.9	72.0	-

*Índice de hidroxilo

En la tabla 11.3 se muestran los resultados de la liberación in vitro de la liberación de SMZ a partir de las tabletas elaboradas.

Tabla 11.3 Influencia de la naturaleza de los excipientes lipídicos sobre la velocidad de liberación de SMZ a partir de las tabletas. (Lillard R. A. Delaney L. 1996: 114 pp.)

EXCIPIENTE LIPIDICO	%Liberado después de 1 h	%Liberado después de 4 h	%Liberado después de 8 h	%Liberado después de 12 h	%Liberado después de 24 h
Cera Carnauba	12.1	34.4	50.0	60.4	77.4
Lubritab	12.4	34.2	51.2	64.0	99.3
Sterotex HM	11.2	36.2	55.3	69.3	100.0
Sterotex C	14.9	24.0	63.0	76.3	99.2
Compritol 888	12.8	37.3	55.2	67.6	85.7
Precirol ATO 5	11.4	27.9	41.2	61.3	71.5
Precirol WL 2155	11.5	32.9	49.8	62.1	81.9
Cutina HR	12.9	35.4	53.3	65.3	81.9
Lorol C 18	17.0	43.0	62.8	70.0	92.1
Cutina GMS	10.4	33.6	50.8	64.5	84.5
Myvaplex 600P	12.6	44.5	68.0	82.3	99.5
Crodesta F 160	15.1	50.5	71.7	82.6	99.5

Hay que resaltar que algunos de los excipientes con bajos puntos de fusión tales como el Precirol® ATO 5 y el Lubritab® dieron problemas de pegado a los punzones. Este fenómeno pudo deberse a el calor de compresión el cual causa la fusión del material en la superficie de la tableta en contacto con los punzones. (Evrard B. A. Delattre J. 1990, 111-118 pp.)

También se examinó la integridad de la tableta durante las pruebas de disolución. La mayoría de ellas permanecieron intactas aun después de la completa disolución del principio activo, excepto aquellas tabletas elaboradas con Crodesta® F 160 y Myvaplex® 600 P, las cuales se desintegran durante la prueba. Este comportamiento se relacionó con el carácter más hidrofílico de los excipientes reflejado por sus altos números de hidróxilo. (Evrard B. A. Delattre J. 1990, 111-118 pp.)

(Evrard B. A. Delattre J. 1990, 111-118 pp.)

11.1.5 INFLUENCIA DE LA CANTIDAD DE EXCIPIENTE LIPÍDICO

B. Evrard y L. Delattre emplearon la siguiente formulación básica para estudiar la influencia de la cantidad de excipientes lipídicos:

-Sulfametazina Sódica (NaSMZ)	40%
-Agente densificador	40%
-Excipiente Lipídico	10-12% - 15-20%
-Estearato de Magnesio	0.5%
-Emcompress®	q. s. para 100%

Fueron cuatro los excipientes lipídicos comparados:

- Precirol® ATO 5, el cual permite una lenta liberación
- Lorol® C 18, el cual permite una rápida disolución de la NaSMZ sin desintegración de la tableta.
- Cutina®HR Y Compritol® 888, los cuales dan resultados intermedios. (Evrard B. A. Delattre J. 1990, 111-118 pp.)

(Evrard B. A. Delattre J. 1990, 111-118 pp.)

Los resultados expusieron que a mayor cantidad de agente lipídico, es más grande el tamaño del gránulo. Requiriéndose un mínimo del 12% de concentración para obtener una concentración confiable. (Evrard B. A. Delattre L. 1996:111-118 pp)

Las velocidades de disolución de la NaSMZ a partir de estas formulaciones mostraron que la influencia de la cantidad de excipiente depende de la naturaleza del agente lipídico. El efecto fue mínimo con el Lorol® C 18, sin embargo se observó una influencia significativa con el Compritol® 888 en concentraciones mayores del 15%. Para el Precirol® ATO 5 y para la Cutina®HR, la variación de la cantidad del agente lipídico permitió una fácil modulación de la velocidad de disolución. (Evrard B. A. Delattre L. 1996:111-118 pp)

1996:111-118 pp)

11.1.6 INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESIÓN

B. Evrard y L. Delattre evaluaron la influencia de la fuerza de compresión sobre las características de las tabletas comprimidas a 1080, 2160, 2700 o 3240 Kg/cm². Los perfiles de liberación de la Sulfametazina no mostraron influencia de la fuerza de compresión sobre la velocidad de liberación de esta entre los valores de 2160 y 3240 Kg/cm². Por debajo de los 2160 Kg/cm², la liberación del activo fue un poco más rápida. (Evrard B. A. Delattre L. 1996:111-118 pp)

11.1.7 EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Un método para obtener un producto de liberación sostenida es el embeber o dispersar al compuesto medicinal sólido (principio activo) en una matriz insoluble. La figura 11.2 esquematiza al principio activo dispersado en una matriz insoluble

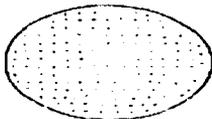


Figura 11.2 Matriz insoluble con principio activo sólido dispersado. (Evrard B. A. Delattre L. 1996:111-118 pp)

Las matrices insolubles pueden ser preparadas por compresión de:

- 1) Una mezcla congelada del compuesto medicinal (principio activo) y material ceroso o polimérico que ha sido fundida, enfriada y molida, o
- 2) Una mezcla física del compuesto medicinal (principio activo) y material ceroso o polimérico.

Todd P. Foster y Eugene L. Parrott (1990), investigaron el efecto de la concentración del clorhidrato de efedrina en matrices de aceite de castor hidrogenado (cutina) comprimidas a 7 MPa. Los perfiles de liberación a 25°C en términos de la cantidad acumulativa liberada por unidad de área contra la raíz cuadrada del tiempo para 5, 10, 20, 30, 40, y 50% de clorhidrato de efedrina mostraron una liberación lineal después de que el estado estable es alcanzado. Por otro lado, se observó una relación similar para los perfiles de liberación del clorhidrato de procaina en matrices de aceite de castor hidrogenado comprimidas a 35 Mpa.

(Foster Todd P. & Parrot Eugene L. 1990) Biot. 810 pp)

Frecuentemente los compuestos que contienen diferentes cantidades (o concentraciones) de un compuesto medicinal (principio activo) se ponen en el mercado con la finalidad de proveer una gran variedad de regímenes de dosis. Esta puede expresarse en términos de gramos del principio activo por mililitro de la matriz, A^* , el cual es proporcional a la concentración. (Foster Todd P. & Parrot Eugene L. 1990) Biot. 810 pp)

*Nota: A es el término expresado en la ecuación de Higuchi = Concentración del principio activo sólido en la matriz en g/ml.

11.1.8 EFECTO DE LA POROSIDAD

Todd P. Foster y Eugene L. Parrott investigaron el efecto de la porosidad en matrices comprimidas de clorhidrato de efedrina y clorhidrato de procaína, donde la porosidad es calculada conociendo el volumen de la matriz, la densidad del principio activo y el porcentaje en peso de cada componente. (Foster Todd P. & Parrott Eugene L. 1990 806-810 pp)

La porosidad del principio activo es la fracción de volumen disperso en la matriz. La porosidad total se incrementa conforme la cantidad de principio activo en la matriz aumenta. Si la cantidad de principio activo se duplica, el volumen ocupado por este incrementa al doble (por ejemplo, con el clorhidrato de efedrina un incremento en la concentración del 5 al 10%, incrementa la porosidad del 3.7 al 7.5%). (Foster Todd P. & Parrott Eugene L. 1990 806-810 pp)

La porosidad debida al aire se refiere al aire atrapado dentro de la matriz durante la compresión y es independiente de la cantidad de principio activo dispersado en la matriz.

La porosidad total es la suma de las porosidades del principio activo y el aire. La difusión ocurre en este espacio. Consecuentemente, los modelos difusionales que describen la liberación a partir de matrices heterogéneas inerte deben de incluir este parámetro. (Foster Todd P. & Parrott Eugene L. 1990 806-810 pp)

Un ejemplo que resalta la importancia de la porosidad es dado por Xu Longwen & He Binglin (1998), ellos mencionan que la liberación difusional de moléculas biológicamente activas desde sistemas poliméricos porosos constituyen un método importante para llevar a cabo el control de la liberación, donde la liberación del activo ocurre primeramente a través de una red de poros interconectados, la cual es creada por partículas de activo sólido que son inicialmente cargadas en la matriz. (Longwen Xu & Binglin He. 1998 133-143 pp)

11.1.9 LA TORTUOSIDAD

La tortuosidad representada por el símbolo " τ " en la ecuación de Higuchi es un término que expresa la desviación de una trayectoria difusional recta dentro de una matriz para la cual $\tau = 1$. Si la trayectoria fuera triplicada debido a un camino sinuoso, entonces $\tau = 3$. Al parecer no existe un método totalmente satisfactorio para medir directamente la tortuosidad. Convencionalmente, todos los términos de la ecuación de Higuchi son medidos excepto la tortuosidad, y así la tortuosidad es calculada por el uso de la ecuación. La tortuosidad decrece conforme el valor de A aumenta.

Todd P. Foster y Eugene L. Parrott en su estudio encontraron que a altas concentraciones (>40%), no existe diferencia significativa en la liberación de clorhidrato de efedrina o clorhidrato de procaina en una solución de agua destilada y bromuro de alquiltrimetilamonio (MAAB) al 0.1%. Esto lleva a que con valores elevados de A y bajas tortuosidades, la liberación no se lleve a cabo probablemente sólo por difusión controlada.

(Foster Todd P. & Parrott Eugene L. 1969, 806-810, pp1)

Por otro lado, Todd P. Foster y Eugene L. Parrott y otros investigadores (Desai, Schwarts y Miller) mencionan en sus respectivas investigaciones que altas tortuosidades son difíciles de percibir y no son aparentes en las microfotografías tomadas por SEM, por tanto, estas altas tortuosidades sujetan que las partículas del compuesto medicinal tienen que aislarse o encapsularse dentro de la matriz. Esto puede llevar a que la tortuosidad incluya otros factores (permeabilidad de la matriz, extensión de la humedad) que pueden ser expresados como términos separados.

Tortuosidades menores que la unidad sujetan que el primer mecanismo de liberación es la disolución y no la difusión a través de la matriz. A altas concentraciones (valores grandes de A), una mayor cantidad del compuesto medicinal está expuesto y se disuelve en el medio de disolución porque la porosidad total incrementa conforme la concentración incrementa.

Conforme la concentración del compuesto medicinal llega a ser menor y la tortuosidad llega a ser más grande, predomina la difusión. (Jones Todd P. & Parra Eugene L. 1997: 806-810 pp.)

11.1.10 EFECTO DE LA ESTRUCTURA INTERNA

Como se mencionó al inicio de este capítulo, Higuchi fue el primero que trató teóricamente el modelo matriz, posteriormente Cobby, Fessi y sus respectivos colaboradores extendieron la ley de la raíz cuadrada para la matriz de la tableta dado por Higuchi por introducción del concepto de límite de retiro, esto con la finalidad de expresar correctamente la conducta de liberación del activo. (Higuchi Kazuo 1961: 3440-3445 pp.)

Por otro lado, las tempranas teorías consideran a la matriz completa como una fase homogénea, y, como una materia de conveniencia, las ecuaciones fueron desarrolladas asumiendo que la liberación del principio activo ocurre a la misma velocidad desde todas las superficies de la tableta. Asumpción que al parecer no es razonable en la mayoría de los casos prácticos, porque es generalmente conocido que las tabletas poseen usualmente una estructura interna y una distribución de densidades asimétrica, debido a la deformación plástica y/o a la fractura de los componentes. Usualmente, las partículas de principio activo, cuando son comprimidas verticalmente, pueden ser elongadas horizontalmente mediante deformación plástica, o en otro caso, los cristales de principio activo pueden ser rearreglados a lo largo en dirección horizontal. En estos casos, la velocidad de liberación del principio activo puede diferir entre las superficies comprimidas (superior e inferior) y la superficie lateral, porque la estructura interna asimétrica proporcionará una tortuosidad diferente para ambas direcciones de la matriz después de la salida de principio activo, aunque la fracción de volumen ocupada por el fármaco sea la misma. (Higuchi Kazuo 1961: 3440-3445 pp.)

En la figura 11.3 se observa la estructura interna de una matriz lipídica en ambos casos simétrico y asimétrico. Caso simétrico: cuando la estructura interna de una matriz lipídica es homogénea y la configuración de las partículas de principio activo en la tableta son enteramente simétricas (a), el principio activo puede ser liberado a la misma velocidad

desde toda la superficie de la tableta. Caso asimétrico: cuando la estructura interna de la matriz de la tableta tiene una configuración asimétrica, un principio activo puede ser liberado desde las superficies comprimidas (superior e inferior) y de la superficie lateral a diferentes velocidades (b). Esto puede suceder cuando la tortuosidad de los canales de agua formados durante las diferentes liberaciones de principio activo dependen de la dirección desde las superficies de liberación debido a la deformación de las partículas de principio activo. (Ishino *et al.*, 1990, 1440-1443 pp)



Figura 11.3 Estructura interna de una matriz lipídica mostrando una trayectoria recta de penetración del medio (izquierda), y la desviación de la línea recta (tortuosidad). (a) Configuración simétrica. (b) Configuración asimétrica. (Ishino *et al.*, 1990, 1441 pp)

Ryuzo Ishino y colaboradores (1990), examinaron la influencia de la estructura interna de una matriz lipídica sobre la liberación del activo *in vitro*, para ello compararon la velocidad de liberación de diversas tabletas consistentes de diversas proporciones de principio activo y cera (aceite de castor hidrogenado). Otra evaluación fue la velocidad de penetración de agua desde las superficies comprimidas (superior e inferior) y las superficies laterales de las tabletas. Los autores encontraron que la velocidad de penetración desde las superficies laterales resultó ser mucho mayor que la velocidad desde las superficies comprimidas en todos los casos. Los resultados sugieren que la tortuosidad de los canales de agua creados en la disolución de una tableta es generalmente menor (más pequeña) en la dirección horizontal que en la dirección vertical. De acuerdo a los autores esto puede ser causado por las partículas de activo que están siendo elongadas (alargadas) en la dirección horizontal por la compresión. (Ishino *et al.*, 1990, 1440-1443 pp)

11.1.11 INFLUENCIA DE LA SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

La liberación del principio activo desde un sistema matriz se resume en la ecuación de Higuchi. (Gent & Nyström C. 1997:19 pp) Esta ecuación explica en términos generales que la cantidad de un principio activo liberado por unidad de superficie es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo. Además, la ecuación implica que tanto la solubilidad de un principio activo como la estructura del sistema matriz en términos de porosidad y tortuosidad influyen la velocidad de disolución. (Ishino Ryuzo & Sunada Hisakazu. 1993:196-200 pp)

Se ha reportado que la velocidad de liberación del principio activo desde un sistema matriz depende de varios factores, tales como la cantidad y tipo de materiales para formar la matriz y los aditivos, tamaño del cristal y método de preparación. Se ha considerado que estos factores pueden afectar la estructura de la matriz en términos de porosidad y tortuosidad o de la humectabilidad en contra del fluido de disolución que penetra en la matriz. (Ishino Ryuzo & Sunada Hisakazu. 1993:196-200 pp)

Ryuzo Ishino & Hisakazu Sunada (1993), elucidaron individualmente la influencia de la solubilidad del principio activo y la estructura de la matriz sobre la velocidad de liberación del activo desde un sistema matriz de cera. (Ishino Ryuzo & Sunada Hisakazu. 1993:196-200 pp) Estos autores para examinar la influencia de la estructura de la matriz sobre la velocidad de liberación del principio activo comprimieron tabletas cuya matriz consistía de un activo y de HCO (aceite de castor hidrogenado) en varias proporciones y llevaron a cabo el estudio de disolución. En la tabla 11.4 se muestran los principios activos utilizados y sus respectivas solubilidades. (Ishino Ryuzo & Sunada Hisakazu. 1993:196-200 pp)

Tabla 11.4 Solubilidad en agua de los principios activos utilizados en el estudio. (Ishino Ryuzo & Sunada Hisakazu. 1993:197 pp)

ACTIVO	NICOTINAMIDA	ISONIAZIDA	CAFEINA	TEOFILINA	ASPIRINA
Solubilidad (g/ml) a 37°C	0.973	0.195	0.037	0.011	0.008

Todas las tabletas se elaboraron bajo el mismo proceso, llevando a cabo primero una granulación por fusión y posteriormente la compresión, el lado lateral y uno de los lados de la superficie planar de cada tableta se cubrió con aceite de castor hidrogenado usando la técnica de cubierta a presión. Los autores observaron que la velocidad de liberación del principio activo disminuye con el incremento en el contenido de aceite de castor hidrogenado. Así, la liberación del activo desde un sistema matriz de cera es controlado por la formación de la estructura de la matriz porque el soluto del activo difunde a través de un restringido canal de agua en dicho sistema. (Ishino Ryozi & Sumada Hisakazu. 1993 (196): 281 pp.)

En base a los resultados de la investigación los autores concluyen que la velocidad de liberación del activo a partir de la matriz de la tableta es proporcional a la solubilidad del activo e inversamente proporcional a la tortuosidad. (Ishino Ryozi & Sumada Hisakazu. 1993 (196): 280 pp.)

11.2 FORMACIÓN DE MATRICES LIPÍDICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DENTRO DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA EN LECHO FLUIDO

La exitosa incorporación de activos dentro de matrices inertes para prolongar la liberación ha llevado a evaluar numerosos materiales acarreadores que contribuyan al desarrollo de los sistemas de matrices de liberación sostenida. (Hudswere Roland. *Paracetamol Crystallization*. 1990 (150): 1519 pp.)

Bodmeier y colaboradores (1990), realizaron un estudio que tenía por objetivo evaluar la liberación sostenida de matrices lipídicas dentro de cápsulas de gelatina dura preparadas durante un proceso de fluidización en una corriente de aire caliente. (Hudswere Roland. *Paracetamol Crystallization*. 1990 (150): 1519 pp.)

Para llevar a cabo este proceso los investigadores llenaron las cápsulas con polvo de activo (clorhidrato de metoprolol o teofilina) y una cera (Precirol ATO-5 o GELUCIRE 50-13) y fueron suspendidas en un mezclador de lecho fluidizado para inducir la fusión de la cera. Con el enfriamiento, las matrices lipídicas con el activo embebido se formaron en los extremos de las cápsulas. (Hudswere Roland. *Paracetamol Crystallization*. 1990 (150): 1519 pp.)

El uso de mezclas de ceras con diferentes valores de HLB (Balance Hidrofílico-Lipofílico), permitió un buen control sobre la liberación del activo. La liberación de activo a partir de las matrices fue independiente del pH del medio de disolución. (Hodgner, Roland, Parrotat/Chelatona

1990 1505-1519 pp)

Por otra parte, los investigadores emplearon la calorimetría diferencial de barrido para estudiar el estado físico de los activos en las matrices. El clorhidrato de metoprolol fue insoluble y completamente dispersado dentro de la matriz de cera mientras que la teofilina se disolvió parcialmente en la cera. (Hodgner, Roland, Parrotat/Chelatona 1990 1505-1519 pp)

El método de preparación consistió primeramente en mezclar el activo y la cera (400 mg) y llenar con este las cápsulas de gelatina dura (#0). Como segundo paso las cápsulas fueron selladas con una solución de gelatina caliente (10% w/w) y posteriormente las cápsulas fueron cargadas dentro de un mezclador de leche fluidizado. Las condiciones de fluidización fueron las siguientes: temperatura de entrada = 80-85 °C, temperatura de salida = 60-65 °C, tiempo 15 minutos. Durante la fluidización, las cápsulas giraron, y las fuerzas centrífugas causaron que la mezcla fundida fluyera hacia los extremos de las cápsulas. La mezcla solidificó después de terminar el calentamiento de la corriente de aire y se obtuvieron dos matrices lipídicas sólidas con activo dispersado en los extremos de las cápsulas. Ver figura 11.4. (Hodgner, Roland, Parrotat/Chelatona 1990 1505-1519 pp).

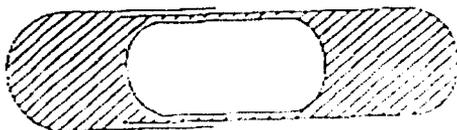


Figura 11.4 Esquema de la distribución de la matriz lipídica-principio activo dentro de cápsulas de gelatina dura después de la fluidización. (Hodgner, Roland, Parrotat/Chelatona 1990 1505-1519 pp).

Como se observa también en la figura 11.4 durante el proceso se formó una delgada película entre los dos tapones de cera en el interior de la cápsula. Los resultados obtenidos por estos autores los llevan a concluir que el uso de mezclas de ceras con diferentes propiedades anfífilicas permite controlar el patrón de liberación del activo. Por otro lado, exponen que este proceso es altamente reproducible y posible de escalar, y que además el uso de mezclas de polvo activo-cera lo hacen un proceso sencillo y rápido ya que se obvian los pasos de granulación, compresión y excipientes adicionales. (Badrner, Poland, Parrotta, et al., 1990, pp. 1519)

11.3 PREPARACIÓN DE MICROESFERAS

El ácido 2-propilpentanoico también nombrado ácido valpróico es bien conocido como un agente antiepiléptico, considerando el largo régimen de la administración de la terapia antiepiléptica, se pueden presentar efectos adversos dados por este en el tracto gastrointestinal, así como también a nivel hepático, pancreático, renal, endocrino, inmunológico, cutáneo, nervioso central y reproductivo. Por tanto, es necesario disminuir estos efectos y un medio es controlando la liberación de activo en el medio ambiente intestinal desde partículas recubiertas con un polímero especial de celulosa entérica o bien desde un dispositivo (con reservorio) rellenable de activo. (Giannola, De Caro y Rizzo, 1995, pp. 201)

Las microesferas han mostrado ser uno de los métodos más usados para desarrollar formulaciones que permitan el control óptimo de liberación de activos desde la forma de administración. Giannola, De Caro y Rizzo (1995), lograron el atrapamiento de ácido valpróico en microesferas de cera de abeja, con el objetivo de minimizar los efectos tóxicos producidos por este fármaco. Para ello, prepararon las microesferas fundiendo (10g) de cera blanca en un baño de agua a 100 °C, adicionando después el ácido valproico (3g) y agitando hasta tener una mezcla homogénea, esta mezcla se vierte en agua acidificada con HCl (200 ml, pH 4.5) y calentada previamente a una temperatura mayor al

punto de fusión de la cera (80 °C). A la mezcla se le adiciona entonces un surfactante (0.26g). A la mezcla total se le agita mecánicamente a una velocidad predeterminada de 800 rpm. La masa fundida forma entonces las microesferas por dispersión en el medio acuoso. La temperatura es mantenida con agitación a 80 °C por 3 minutos, después de este tiempo se adiciona agua helada, hasta que se alcanza la temperatura ambiente. Las partículas esféricas resultantes se recuperan por flotación y se colectan por filtración y lavado extensivo con agua para remover los residuos de activo y surfactante. Un secado con aire a temperatura ambiente por 48 horas permite la obtención de microesferas sólidas de flujo libre. La recuperación es de alrededor del 92% del material inicial. (Giannola, De Caro &

Rizzo M. C. 1995. 791-807 pp.)

Todos los lotes de microesferas fueron monitoreados bajo microscopía óptica con transmisión de luz para confirmar las características morfológicas y evaluar la calidad, forma, tamaño y homogeneidad del polvo. Ver la figura 11.5. (Giannola, De Caro & Rizzo M. C. 1995. 791-

807 pp.)

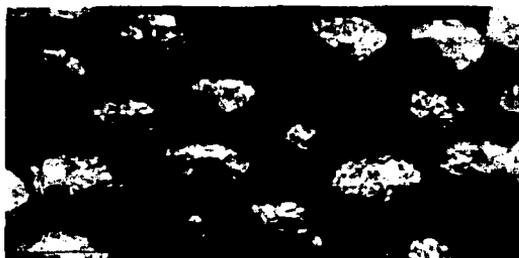


Figura 11.5 Microfotografía que expone la apariencia morfológica de un lote de microesferas de cera de abeja que contienen ácido valpróico. (Giannola, De Caro & Rizzo M. C. 1995.

797 pp.)

Giannola, De Caro y Rizzo señalan en el presente estudio que la cera blanca de abeja debido a sus propiedades físicas y su conducta en el lumen intestinal es adecuada para preparar microesferas gastroresistentes. El método utilizado en este estudio involucró la solidificación inducida por congelamiento de la fase oleosa de un sistema de dos fases.

(Giannola, De Caro & Rizzo M. C. 1995. 791-807 pp.)

En la preparación de las microesferas el surfactante juega un papel muy importante ya que permite la humectabilidad del material hidrofóbico y con ello la formación de microesferas individuales. (Giannola E. J. V. De Caro A. Rizzo M. C. 1993. Pp 807 pp)

Los resultados exponen que este método es ventajoso cuando se quieren atrapar fármacos insolubles en agua, además es fácil, rápido, no caro y no implica el uso de solventes orgánicos que sean venenosos al cuerpo humano. Por otro lado, los autores señalan que la liberación de activo resulta ser suficiente para uso oral.

En un segundo trabajo, Giannola, De Caro y Severino (1995), prepararon microesferas con cera de carnauba cargadas con ácido valproico. (Giannola E. J. V. De Caro A. Severino A. 1995. Pp 157 pp)

La preparación de las microesferas consistió en incorporar el principio activo en forma de líquido en el material fundido. La cera carnauba se fundió en un baño de aceite precalentado a 110°C. Una vez fundida, se adicionó el ácido valproico y se agitó hasta obtener una mezcla homogénea. A la mezcla se le adicionó entonces una solución con pH=4.5 (para minimizar la solubilidad del activo) previamente combinada con glicerina (para incrementar el punto de ebullición) y calentada a una temperatura más alta al punto de fusión de la cera carnauba (104 °C). A la mezcla se le adicionó entonces un surfactante. Posteriormente la mezcla total se agitó a una velocidad predeterminada.

La masa fundida dispersa en el medio acuoso formó partículas esféricas. La temperatura se mantuvo a 104 °C por 3 minutos después de los cuales se adicionó agua helada hasta que se alcanzó la temperatura de cuarto. La cera de carnauba solidificada envolvió al activo. Las partículas esféricas sólidas resultantes se recuperaron por flotación y fueron lavadas excesivamente con agua para remover los residuos de activo y surfactante. Posteriormente se seco con aire a temperatura de cuarto por 48 horas obteniéndose microesferas sólidas de libre flujo. (Giannola E. J. V. De Caro A. Severino A. 1995. Pp 158-159 pp)

La liberación in vitro de ácido valpróico desde las microesferas se llevó a cabo en condiciones similares a las del tracto gastrointestinal. La disolución de activo fue seguida por medición periódica de la cantidad liberada en el fluido simulado. En el jugo gástrico el principio activo fue indetectable, indicando así que la cera de carnauba es un material adecuado para producir sistemas de liberación de multipartículas gastrorresistentes. Los resultados muestran que el principio activo fue liberado en forma bifásica, con una fase inicial de liberación rápida, seguida por una etapa de liberación lenta. En la primera fase la conducta de liberación fue descrita de forma apropiada por la ecuación de primer orden, mientras que el modelo de difusión controlada lo hizo para la segunda.

Por conclusión, se tiene que las ceras representan una clase de materiales biocompatibles, los cuales son capaces de formar sistemas de liberación multiparticulados y liberar activos lipofílicos en el tracto gastrointestinal. (González E. V., Delgado A. y Serrano A. 1993, 1563-1572 pp)

11.4 SISTEMAS DE NÚCLEO EN CAPA

La mayoría de las tabletas tipo matriz liberan el principio activo de acuerdo al modelo de la raíz cuadrada del tiempo (ecuación de Higuchi). Un camino para modificar las cinéticas de liberación desde sistemas matriciales es alterando la geometría de la matriz. (Danckwartz M. P. y van der Watt J. G. & Macofrey J. 1996, 641-647 pp)

Danckwartz M. P. (1994), preparó sistemas de liberación de activo core-in-cup (núcleo en copa) con varias concentraciones de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). el objetivo de este trabajo fue demostrar que este tipo de sistemas siguen una cinética de orden cero y que pueden ser fácilmente escalables a nivel comercial. (Danckwartz M. P. 1994, 1243 pp)

En un posterior trabajo, Danckwartz M. P. y van der Watt J. G. (1995), crearon un punzón que puede ajustar la profundidad de una copa inerte cubierta de la tableta core-in-cup. Para ajustar la distancia de salida del tornillo (perno) interno central, la profundidad de las copas de las tabletas puede ser ajustada para ajustar los núcleos de diferentes durezas y masas. La

figura 11.6 representa gráficamente la tableta core-in-cup resultante. (Danckwerts M. P. & Van der Watt J. G.,

1993, 83-94 pp)

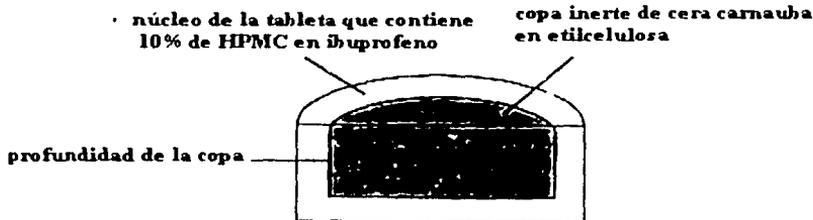


Figura 11.6 Diagrama de una tableta core-in-cup. (Danckwerts M. P. & Van der Watt J. G., 1993, 86 pp)

Danckwerts M. P., van der Watt J. G. y Moodley (1996), reportaron un método que describe la producción de un núcleo tipo matriz, con forma de disco para la liberación controlada de activos, el cual se recubre por compresión en uno de sus lados así como en toda su circunferencia para formar una copa alrededor del núcleo. Estas tabletas tienen la habilidad para liberar activos solubles e insolubles bajo una cinética de orden cero a partir de una copa inactivo. (Danckwerts M. P., Van der Watt J. G., & Moodley J., 1996, 641-687 pp)

Es posible producir una tableta de tipo núcleo en copa (core-in-cup) que pueda liberar una cantidad constante de activo durante un periodo de tiempo predeterminado a través de la manipulación de:

- i) El grado de HPMC utilizado o de cualquier otro tipo de polímero hidrofílico o mezclas de polímeros que se erosionan constantemente con el tiempo
- ii) La cantidad de HPMC o del polímero usado
- iii) El área superficial expuesta por el núcleo de la matriz polimérica de HPMC.

Desafortunadamente, conforme el espesor de la copa de la tableta core-in-cup comprimida incrementa a 6mm o más, algunas de las tabletas comienzan a partirse en el medio acuoso de disolución. Esto se debe a que la eficiencia del aglutinante en la porción de la copa de la tableta no es suficiente para sujetar o vencer el hinchamiento del polímero HPMC cuando entra en contacto con el medio acuoso. Conforme el grado de viscosidad y concentración del polímero usado incrementa, el hinchamiento del polímero aumenta, especialmente en dirección vertical. (Dankewitz M. P., Van der Walt J. G., & Moudry, I. 1996, 681-687 pp.)

El propósito de estos autores en el presente estudio fue el evaluar la efectividad de los polímeros no hinchables en la producción del núcleo de una tableta core-in-cup que no hincha cuando se pone en contacto con el fluido acuoso de disolución. La ventaja de este tipo de polímeros es que no romperán la copa, y liberarán el activo a través de una superficie constantemente erosionable o un área difusional constante. (Dankewitz M. P., Van der Walt J. G., & Moudry, I. 1996, 681-687 pp.)

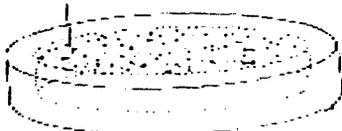
(Dankewitz M. P., Van der Walt J. G., & Moudry, I. 1996, 681-687 pp.)

Los autores decidieron evaluar la velocidad de liberación de un activo soluble (cafeína) y un activo insoluble (ibuprofen) a partir de tabletas core-in-cup elaboradas con polietilenglicol 6000 (PEG 6000), goma acacia, tragacanto e hidroxietilcelulosa (HEC)

(Dankewitz M. P., Van der Walt J. G., & Moudry, I. 1996, 681-687 pp.)

Los núcleos con forma de disco planos de 7 mm de diámetro y 5 mm de espesor se obtuvieron por compresión en una tableteadora monopunzónica Manesty F3. La dureza aproximada de las tabletas fue de 50 N/m². Los núcleos fueron comprimidos junto con la copa de cera carnauba (10% w/w) en etilcelulosa con un espesor de 4 mm. La figura 11.7 describe gráficamente una tableta core-in-cup. (Dankewitz M. P., Van der Walt J. G., & Moudry, I. 1996, 681-687 pp.)

Núcleo Matriz de Activo/Polímero



Copa Impermeable de Cera Carnauba / Etilcelulosa

Figura 11.7 Diagrama esquemático de una tableta core-in-cup (núcleo en copa). (Danckwertz, M. P., Van der Watt J. G. & Moodley, I. 1996: 641 pp.)

Los autores establecieron que la acacia es más adecuada para la liberación de cafeína, mientras que el PEG 6000 fue más adecuado para la liberación de ibuprofen desde las tabletas core-in-cup. La concentración de acacia y la fuerza de compresión para producir el t_{max} requerido (8-12 horas). Debido a que la fuerza de compresión no produce un cambio significativo en el t_{max} para ibuprofen, la concentración de PEG 6000 puede ajustarse para producir el t_{max} requerido. (Danckwertz, M. P., Van der Watt, J. G. & Moodley, I. 1996: 641-647 pp.)

Danckwertz M. P., van der Watt J. G. y Moodley, observaron que es posible producir tabletas core-in-cup que pueden liberar activos solubles (cafeína) y activos insolubles (ibuprofen) a una velocidad de orden cero, dependiendo del tipo de polímero erosionable utilizado. Para activos insolubles, es mejor utilizar un polímero soluble acuoso tal como el PEG 6000; y para un activo soluble, es mejor utilizar un polímero erosionable como la acacia. Ni el PEG 6000 ni la acacia hinchan en grado notable en el medio acuoso y, por lo tanto, no existe el rompimiento de la porción de la copa de las tabletas (la cual pudiera llevar al *dumping* o descarga de la dosis), como es el caso de los polímeros que hinchan en fluidos acuosos. (Danckwertz, M. P., Van der Watt, J. G. & Moodley, I. 1996: 641-647 pp.)

Un estudio más reciente hecho por Danckwertz, Watt y Moodley (1998), tuvo como propósito desarrollar y evaluar una nueva tableta core-in-cup. Ellos señalan que para predecir la liberación in vivo de activos desde sistemas de liberación de orden cero usando

datos in vitro, es importante escoger un modelo que se aproxime estrechamente a las condiciones del tracto gastrointestinal. Idealmente, la liberación de activo desde este modelo es de 8-16 horas. La figura 11.8 representa gráficamente el sistema core-in-cup usado en este estudio. (Dankewert M. P., Van der Walt J. G. & Moulden I. 1998, 163-167 pp.)

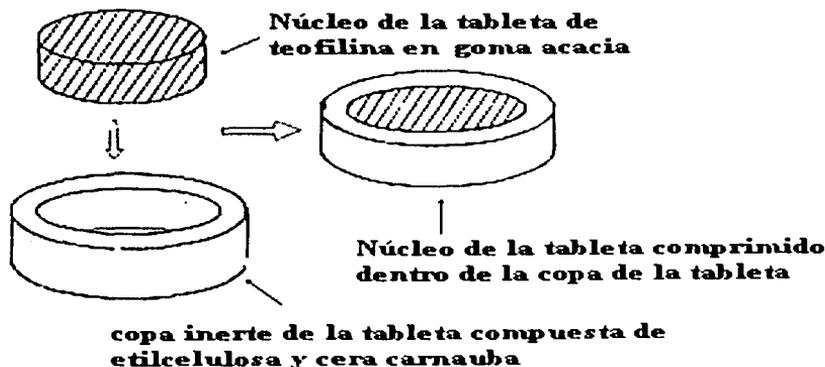


Figura 11.8 Tableta core-in-cup de teofilina. (Dankewert M. P., Van der Walt J. G. & Moulden I. 1998, 163-167 pp.)

Las tabletas core-in-cup preparadas por los investigadores contenían teofilina como activo modelo en goma acacia como aglutinante en diferentes proporciones, las características de disolución fueron evaluadas primero en fluido gástrico simulado (SGF) seguido por fluido intestinal simulado (SIF). Los resultados indican que las tabletas core-in-cup tienen la habilidad de liberar teofilina a una velocidad que es más consistente a una velocidad de disolución de orden cero que a una velocidad de primer orden en ambos fluidos por variación de los periodos predeterminados de tiempo dependientes de la cantidad de acacia usada. (Dankewert M. P., Van der Walt J. G. & Moulden I. 1998, 163-167 pp.)

CAPITULO XII:

METODOS

CAPÍTULO 12

12. MÉTODOS

El más grande mercado para la aplicación de tecnologías de liberación controlada en el campo veterinario lo constituye la prevención y control de enfermedades. En la medicina veterinaria, el control de liberación de activos para animales se divide en dos categorías, la primera dirigida a animales utilizados para la producción de alimentos y que constituyen aproximadamente un 70% de las ventas totales del mercado (vacas, ovejas, cerdos y aves de corral), y la segunda, la cría de animales (esta comprende caballos, perros y gatos) la cual ocupa el 30% restante. (Rothstein, Alexander, Michael, Dale A. (1998). *Pharm* 222: 211 pp). Además, como se mencionó en el capítulo 8 la cabra es un animal de gran importancia económica, de ahí la necesidad de elaborar una forma farmacéutica que permita controlar la coccidiosis que se adapte perfectamente a su fisiología y además sea de liberación prolongada para que se evite estresar lo menos posible al animal.

Amador González Enrique (1999), fabricó un bolo de liberación prolongada con Sulfametazina sódica para el tratamiento de coccidiosis en cabras. Entre los objetivos principales de este trabajo tenemos el fabricar un bolo liberará la Sulfametazina sódica durante un periodo prolongado de tiempo adecuado para el tratamiento de la coccidiosis y que impidiera infecciones masivas pero que a su vez permita una parasitosis ligera capaz de inducir una adecuada respuesta inmune, así como también, el evaluar el funcionamiento de dichos bolos "in vivo" administrándolos a cabras. (Amador, González Enrique. 1999. 44 pp).

El trabajo experimental se dividió en cinco etapas. La primera incluyó una serie de experimentos preliminares que permitieron determinar si era posible el uso de la compresión directa como método de preparación del bolo utilizando las materias primas tal y como se reciben del proveedor. La segunda etapa involucró la preparación de la mezcla en el caso de la compresión directa, o de una granulación, en el caso del método de granulación por fusión, adecuadas para la compresión y para su evaluación en cuanto a

densidades y propiedades reológicas. La tercera etapa correspondió a la fabricación de bolos y la evaluación de las características farmacotécnicas de los mismos. La cuarta etapa correspondió a la prueba de disolución (liberación) *in vitro* de los bolos y la evaluación de su integridad durante la prueba. La quinta etapa fue una prueba de los bolos "in vivo" empleando dos formulaciones. F1 y F2, que incluyó su administración a cabras, su seguimiento a través de niveles plasmáticos de sulfametazina, conteo de ooquistes, placas radiográficas, y el aumento de peso de los animales. (Amado González Larrue 1999 44-54 pp)

12.1 PRIMERA ETAPA

12.1.1 Evaluación de los Excipientes

Morfología y textura de la partículas. La morfología de las partículas es un parámetro importante para las características flujo y aglutinamiento de los excipientes, especialmente cuando se trata de compresión directa. Los estudios de Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) se llevaron a cabo en un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-255 II (Laboratorio de Microscopia Electrónica, FES-Cuautitlan UNAM). En el caso de la Sulfametazina sódica los estudios se realizaron en un microscopio óptico

Compresión Directa: Se realizó una mezcla física de los materiales (100g), de acuerdo a la formulación tipo mostrada en la tabla 12.1. Además la mezcla se llevo a comprimir utilizando punzones redondos, planos de 16 mm de diámetro y usando una prensa de laboratorio (Carver press), se aplico una fuerza de 2 toneladas durante 10 segundos

En lo que respecta a los resultados de esta primera etapa, la figura 12.1 muestra una partícula de Cutina vista al microscopio electrónico de barrido. Estas partículas tienen forma de "hojuela" o pequeñas placas de aspecto ceroso y color blanco. El tamaño es irregular y podemos encontrar placas de uno y hasta 10 mm de longitud y unas decimas de milímetros de espesor. La figura 12.2 muestra cristales de principio activo, Sulfametazina sódica, vistas al microscopio óptico. Se puede apreciar un habito acicular, es decir, con

forma de agujas. Los cristales son finos y su tamaño es de 30 a 50 micrómetros. Es importante resaltar que los cristales con forma de aguja son los que presentan mayores problemas para fluir libremente. (Amador González Enrique 1999: 44-44 pp.)

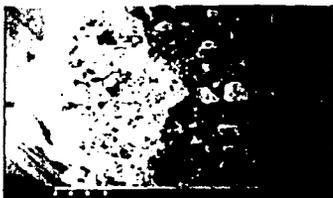


Figura 12.1 Microfotografía de una partícula de cutina, la barra corresponde a 1000 µm (1 mm). (Amador González Enrique 1999: 47 pp.)



Figura 12.2 Fotografía de cristales de Sulfametazina Sódica en microscopio óptico, la barra corresponde aproximadamente a 10 µm. (Amador González Enrique 1999: 47 pp.)

La figura 12.3 (a) y 12.3 (b), muestran partículas de hierro reducido tal y como se observan al microscopio electrónico de barrido. La forma de las partículas es irregular y tienen un tamaño en el rango de malla 325. Los polvos muestran un color gris oscuro de apariencia metálica y muy finos al tacto. Este es el material con tamaño de partícula más pequeño y con la mayor densidad, de aquí su función como densificador en la formulación. (Amador González Enrique 1999: 44-44 pp.)

(Amador González Enrique 1999: 44-44 pp.)



Figura 12.3 (a) Micrografías partículas de hierro reducido, la barra corresponde a 100 µm (1 mm). (Amador González Enrique 1999: 47 pp.)

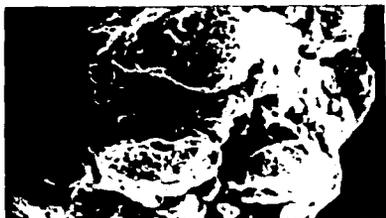


Figura 12.3 (b) Micrografía partícula de hierro reducido (aumento), la barra corresponde a 10 µm. (Amador González Enrique 1999: 47 pp.)

12.2 SEGUNDA ETAPA

Tabla 12.1 Formulación tipo. (Amador González López, 1998, 46 pp)

ACTIVO Y EXCIPIENTES	CONTENIDO (% W/W)
Sulfametazina sódica	39.5
Hierro reducido	40.0
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR)	20.0
Estearato de Magnesio	0.50

12.2.1 MÉTODO I: Compresión Directa

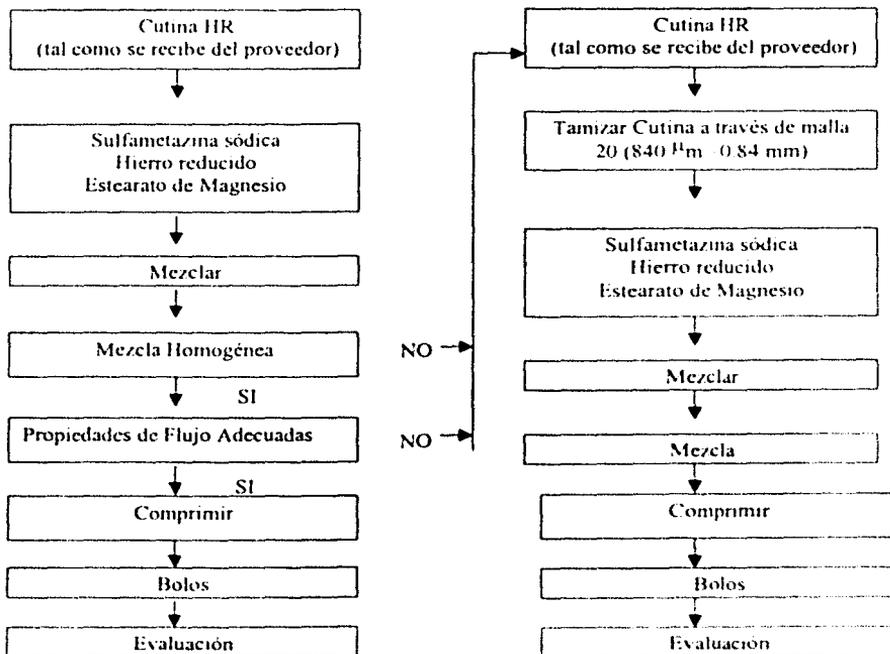


Figura 12.4 Diagrama de Flujo para Compresión Directa.

12.2.2 MÉTODO II: Granulación por Fusión

Tabla 12.2 Formulaciones para granulación. (Amador González Estrada, 1999, 67 pp.)

ACTIVO Y EXCIPIENTES	F1	F2
Sulfametazina sódica	39.5%	28.5%
Hierro reducido	20.0%	25.0%
Aceite de castor hidrogenado (Cutina HR)	40.0%	46.0%
Estearato de Magnesio	0.5%	0.5%
Total	100%	100%

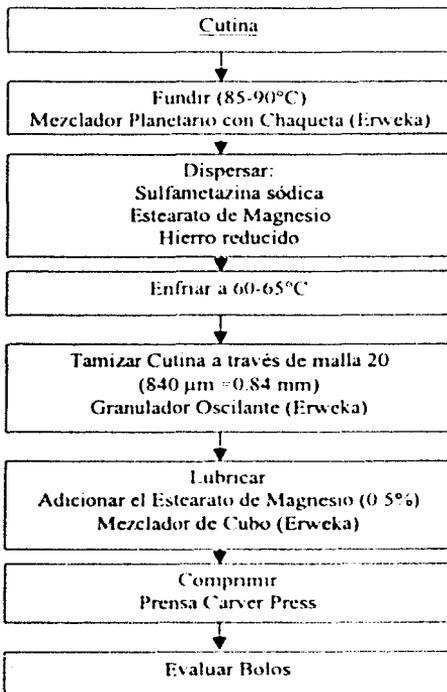


Figura 12.5 Diagrama de Flujo para Granulación por Fusión.

PROCEDIMIENTO

1. Dependiendo de la formulación se pesaron cuidadosamente los materiales.
2. Se colocó la Cutina en el recipiente del mezclador planetario.
3. Se inició el calentamiento y agitación ligera (10 r.p.m.), para promover la fusión de la Cutina, verificando que la temperatura alcanzará los 85°C y se mantuviera en el rango de 85-90°C.
4. Se detuvo el mezclador y se adiciona el hierro reducido, enseguida continuó el mezclado por 5 minutos.
5. Nuevamente se detuvo el mezclador y se adicionó el 50% de la Sulfametazina sódica. Se inició nuevamente el mezclado, y después de 5 minutos, se adicionó el 50% restante de principio activo.
6. Se aumentó la velocidad del mezclador a 20 r.p.m. y se continuó con el mezclado por 20 minutos más.
7. Una vez lograda la homogenización se disminuyó la temperatura a 60-65°C.
8. Se procedió a tamizar la masa en un granulador oscilante equipado con una malla 20 equipado con una malla 20, y se recibió el producto en una charola de acero.
9. Se dejó enfriar a temperatura ambiente.
10. Una vez frío, el granulado se tamizó nuevamente para calibrar el tamaño de los gránulos.
11. Antes de la compresión, se lubricó el granulado mezclándolo con estearato de magnesio en un mezclador de cubo a 25 r.p.m. durante 10 minutos.

(1999-04-04 pag.)

EVALUACIONES DE LA GRANULACIÓN

Velocidad de flujo intrínseca. Las propiedades de flujo de las granulaciones se determinaron midiendo el tiempo (en segundos), necesario para que 100 g de granulación pasaran a través de un embudo con diámetro de 1 cm en la salida. Para cada granulación la prueba se realizó por triplicado.

Ángulo de reposo dinámico. En esta prueba se recibió el material del experimento anterior, sobre una superficie lisa (charola de acero), colocándola a 10 cm de la salida del embudo. Una pila de material se formó sobre la charola de acero y con la ayuda de un transportador se midió el ángulo en tres puntos diferentes y la prueba se realizó por triplicado.

Ángulo de reposo estático. El ángulo de reposo se define como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila del material. En esta prueba se colocaron 100 g del material dentro de un cilindro de acero hueco, cerrado en su parte inferior con un tapón de hule. El cilindro se retiró cuidadosamente en posición vertical y la pila del material se formó sobre el tapón de hule. El ángulo de reposo se midió en tres puntos diferentes de la pila y la prueba se realizó por triplicado.

Cinética de consolidación. Un volumenómetro (tasómetro Vankel) equipado con una probeta graduada se utilizó para seguir la evolución de la densidad aparente de las granulaciones con respecto a un cierto número de asentamientos (tasamientos) controlados. Se emplearon 60 g (M), de la granulación correspondiente, para cada número de asentamientos se llevaron a cabo tres determinaciones, se estudió la cinética promedio y se anotaron los siguientes volúmenes particulares: volumen inicial (V_0), y después de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500 y 1000 asentamientos. Estos valores permiten el cálculo de:

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = M/V_0$$

$$\text{Densidad compactada } (\rho_c) = M/V_{1000}$$

$$\text{Índice de compresibilidad de Carr } = \left[(\rho_c \cdot \rho_a) / \rho_c \right] (100)$$

$$\text{Índice de Hausner } = \rho_{\max} / \rho_{\min} = \rho_c / \rho_a$$

La compresión directa fue pensada como un medio para la fabricación de los bolos que sería barato por el ahorro de tiempo, equipo y consumo de energía. De esta forma se comenzó por realizar una mezcla física de los excipientes, incluyendo a la Cutina tal y como se obtuvo del proveedor. Esta mezcla resultó totalmente heterogénea como se habiaprevisto por las características de los materiales (ver figura 12.6). A pesar de ello, el investigador llevó a cabo la compresión



Figura 12.6 Mezcla física para la compresión directa. (Amado Contreras Enrique 1999: 44 pp.)

Los "bolos" cilíndricos resultantes mostraron una gran diferencia en su espesor a pesar de contar con la misma masa. Otra característica fue la de distribución heterogénea de los componentes, ya que algunos se observaron de color más blanco, debido al contenido de Cutina, y algunos otros más grises debido a la presencia del hierro reducido (ver figura 12.7 A y B). (Amado Contreras Enrique 1999: 44-44 pp.)



Figura 12.7 (a) bolos obtenidos por compresión directa de la mezcla. (Amado Contreras Enrique 1999: 44 pp.)



Figura 12.7 (b) bolos obtenidos por compresión directa de la mezcla. (Amado Contreras Enrique 1999: 44 pp.)

Para mejorar la homogeneidad de la mezcla y por lo tanto de los bolos, se procedió a moler la Cutina. Con la cutina molida se elaboró una segunda mezcla física (figura 12.8), y con ella un segundo grupo de bolos cilindricos (figura 12.9).

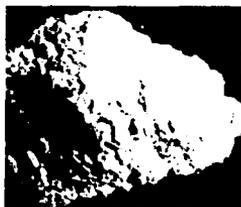


Figura 12.8 Mezcla física con cutina molida. (Amador González Estrada, 1999, 80 pp.)



Figura 12.9 Bolos obtenidos por compresión directa de mezcla física con cutina molida. (Amador González Estrada, 1999, 81 pp.)

Lo que se observó fue una mezcla más homogénea pero también con una cantidad mayor de aire incluido, es decir, se observaba menos densa. Los cilindros obtenidos mostraban tales características, una mayor uniformidad pero menor consistencia.

Los cilindros obtenidos parecían tener una mejor distribución de los componentes. Por lo que se decidió realizar una prueba de disolución (liberación) sencilla, con el objeto de comprobar el comportamiento de estos sistemas y verificar su consistencia e integridad.

FALTA
PÁGINA

2221

Características de las granulaciones

En la tabla 12.3 se resumen las propiedades de flujo y de las densidades de las dos granulaciones.

Tabla 12.3 Resumen de las propiedades de flujo y las densidades de las dos granulaciones. (Anado Gonzalez Enrique 1996: 61 pp)

Propiedad	F1	F2
Angulo de reposo estático (°)	42.8	42.2
Angulo de reposo dinámico (°)	38.9	39.0
	13.0	13.2
Velocidad de flujo intrínseca (g/s)		
Densidad aparente (g/cm ³)	0.8740	0.8695
Densidad compactada (g/cm ³)	0.9279	0.9326
Índice de compresibilidad (%)	5.7681	6.7660
Índice de Hausner	1.061	1.072

Considerando que ángulos de reposo entre 28 y 42° constituyen un buen rango de trabajo para materiales farmacéuticos para materiales farmacéuticos, se puede decir que ambas granulaciones poseen propiedades de flujo apropiadas. Respecto a la velocidad de flujo intrínseca, generalmente se desea que el material fluya a razón de 10 g/s, así que ambas granulaciones mostraron una velocidad de flujo excelente, debida probablemente a su tamaño ya su densidad. Las densidades aparentes y consolidadas de F1 y F2 son altas y con valores muy semejantes. Esto indica que pueden formar un arreglo compacto y facilitar la compresión

De acuerdo a la interpretación del índice de Carr para el flujo y la velocidad de "empaquetamiento" o rearmado de las partículas, ambas granulaciones están en el rango de 5-15 y su calificación es de excelente. *Lo primero que ocurrirá es que la granulación se rearmará (se reacomoda y se ordena) y lo que tendremos será un rearmado que corresponde ya a la densidad compactada. A esta etapa la denominamos etapa de "rearmado" o "reempaquetado". La velocidad con que esto ocurre es muy importante para la formación del bolo. Si la velocidad con que un material se rearmado es muy lenta, entonces la compresión puede dar lugar a fracturas y deformación plástica en algunas zonas, antes de que el rearmado comience en otras. En consecuencia, la compresión producirá bolos con menor densidad local en un área en particular de los mismos*

Además, si el rearreglo no es lo suficientemente rápido, se forman "huecos" que eventualmente llevarán a la formación inadecuada de los bolos con una gran cantidad de aire atrapado. (Amador González Enrique - 1999 - 44-45 pp)

La forma en que se rearreglan las granulaciones se pueden observar en las figuras 12.12 y 12.13.

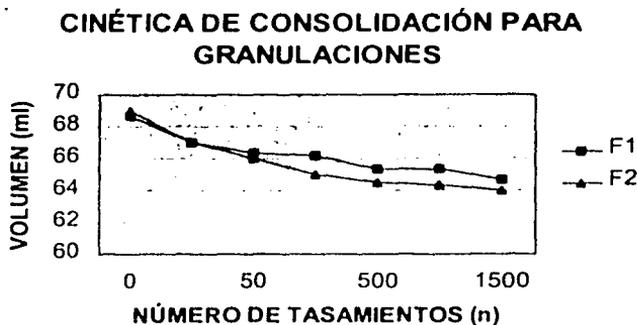


Figura 12.12 Cinética de consolidación para las granulaciones. (Amador González Enrique - 1999 - 44 pp)

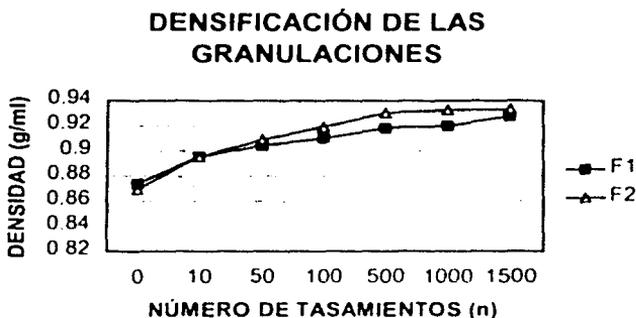


Figura 12.13 Evolución de la densidad aparente de las granulaciones en función del número de asentamientos. (Amador González Enrique - 1999 - 44 pp)

De acuerdo con los gráficos anteriores, el reacomodo de las granulaciones ocurre de forma gradual.

El otro índice de consolidación, el de Hausner indica que conforme los valores se acercan al valor de uno, la fluidez del material pasa de regular (1.25), a buena (1.18-1.19), muy buena (1.14) y excelente (1.1-1.09). Los resultados demostraron una vez más las excelentes propiedades de flujo de las granulaciones. (Amador González Enrique -1999 54 54 pp)

12.3 TERCERA ETAPA

12.3.1 Primera Compresión

La obtención de los bolos se llevó a cabo mediante la compresión de 5 g de granulado Formulación 1 y 6.93 g de granulado Formulación 2, respectivamente. En cualquier caso, la cantidad de principio activo por bolo sería la misma. Se utilizó una prensa de laboratorio "Carver Press" (Laboratorio de Tecnología Farmacéutica , FES-Cuautitlan UNAM). El llenado de la matriz se realizó de la forma manual. Se utilizaron punzón y matriz oblongos (39 mm de largo y 16.4 mm de ancho), para dar la forma deseada al bolo, un tiempo de compresión de 10 segundos y una fuerza de compresión de 3 toneladas. (Amador González Enrique -1999 54 54 pp)

12.3.2 Segunda Compresión

La obtención de bolos se llevó a cabo mediante la compresión de 10g de granulado F1 y 13.94 de granulado F2, respectivamente. En cualquier caso, la cantidad de principio activo por bolo sería la misma. Se utilizó una prensa de laboratorio "Carver Press" (Laboratorio de Tecnología Farmacéutica , FES-Cuautitlan UNAM) El llenado de la matriz se realizó de la forma manual. Se utilizaron punzón y matriz oblongos (39 mm de largo y 16.4 mm de ancho), para dar la forma deseada al bolo, un tiempo de compresión de 10 segundos y una fuerza de compresión de 3 toneladas

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

Dureza. La dureza de los bolos se evaluó como resistencia a la ruptura. La determinación se realizó empleando un durómetro VanKel VK200 (Laboratorio de las especializaciones en Farmacia Industrial, FES-Zaragoza UNAM). Las unidades en kilopounds (kp). La prueba se realizó a 10 bolos de cada formulación.

Longitud, anchura y espesor. Se midieron los tres parámetros a 10 bolos de cada formulación utilizando para ello un micrometro digital Mitutoyo Modelo IDS-1012EB (Laboratorio de las especializaciones en Farmacia Industrial, FES-Zaragoza UNAM)

Densidad. La densidad de los bolos se calculó determinando la masa del bolo en una balanza analítica digital OHAUS Modelo GA110 (Laboratorio de las especializaciones en Farmacia Industrial, FES-Zaragoza UNAM), y posteriormente determinando su volumen por desplazamiento de agua dentro de una probeta graduada. (Amador González Encinas 1999: 44-45 pp)

$$\rho = M/V$$

Donde:

ρ = Densidad del bolo (g/cm^3),

M = Masa del bolo (g), y

V = Volumen del bolo (cm^3)

Los resultados de la primera compresión se muestran a continuación:

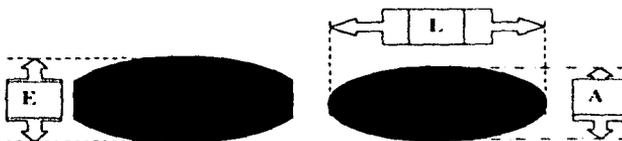


Figura 12.14 Dimensiones de los bolos. (Amador González Encinas 1999: 45 pp)

Tabla 12.4 Resultados para los bolos F1 y F2 en la primera compresión. Amador González

Cruzado, 1999 (6 pp)

Bolo	Masa (g)	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	*Dureza (Kp)	Densidad (g/ml)
F1	5.016	39.05	16.45	6.67	15.71	1.8176
F2	6.9324	39.00	16.41	8.39	20.91	1.9288

*Nota: La dureza se determino midiendo la resistencia a la ruptura de los bolos por su ancho (A), ya que las determinaciones a lo largo (L) en todos los casos resultaron mayores a 35 Kp (Capacidad del equipo)

Los bolos resultaron casi de 4 cm de longitud, con una densidad cercana a los 2 g cm^{-3} , y en ambos casos mayor a 1.8. Las durezas observadas en ambas formulaciones indican que poseen buena compactibilidad y que los bolos tienen gran consistencia.

Una vez que se comprobó que a partir de las granulaciones se podían fabricar bolos consistentes de manera uniforme, se procedió a fabricar los bolos que serían utilizados para las pruebas in vivo y para las pruebas de liberación in vitro. Amador González Cruzado, 1999 (6 pp)

Al igual que los bolos de la primera compresión, los de la segunda también serían diferentes en masa total pero no en el contenido de Sulfametazina sódica. De esta forma, se realizaron los cálculos para que cada bolo proporcionará una dosis de 265 mg/Kg, considerando a un animal de 15 kg. Así los bolos de la formulación uno tendrían una masa de 10 g aproximadamente, y los bolos de la formulación dos una masa de 13.96 g aproximadamente. Es decir, tienen el doble de masa de los bolos de la primera compresión. Los resultados se muestran en la tabla 12.5.

Tabla 12.5 Resultados para los bolos F1 y F2 en la segunda compresión. Amador González

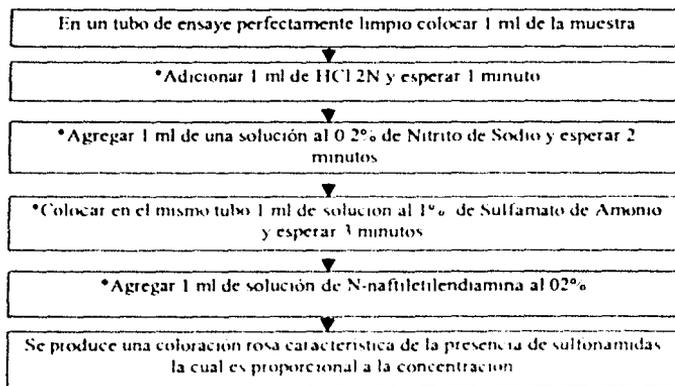
Cruzado, 1999 (6 pp)

Bolo	Masa (g)	Largo (mm)	Ancho (mm)	Espesor (mm)	*Dureza (Kp)	Densidad (g/ml)
F1	10.0930	39.03	19.42	11.64	>35	1.8416
F2	13.9465	39.02	16.41	15.09	>35	1.9312

Estos bolos además de contar con el doble de masa que los anteriores, resultaron con casi el doble de espesor, F1 sobrepasó los milímetros de espesor, mientras que F2 llegó a medir 15 milímetros. Las durezas no se pudieron determinar pues en ambos casos sobrepasaron la capacidad de 35 kp del equipo. (Amador González Enrique 1999: 44-46 pp)

12.4 PRUEBA DE LIBERACIÓN IN VITRO

El método que a continuación se describe fue desarrollado en la FES-Cuautitlán por la Q.F.B. Margot Gómez Mirón, el Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas, y la Dra. Raquel López Arellano. De acuerdo a las características de la Sulfametazina sódica, se realizó una curva de calibración (por duplicado), usando el método colorimétrico de Bratton-Marshall, de forma tal que se obtuvo una curva de calibración apropiada. (Amador González Enrique 1999: 44-46 pp) En la figura 12.15 se describe el procedimiento para la obtención del compuesto colorido y en la figura 12.16 se muestra el procedimiento para realizar la curva de calibración.



*Para la preparación de los reactivos debe emplearse agua purificada con el fin de evitar contaminaciones durante la reacción

Figura 12.15 Procedimiento para la Formación del Compuesto Colorido Característico de Sulfonamidas Cuantificable por Espectrofotometría Visible.

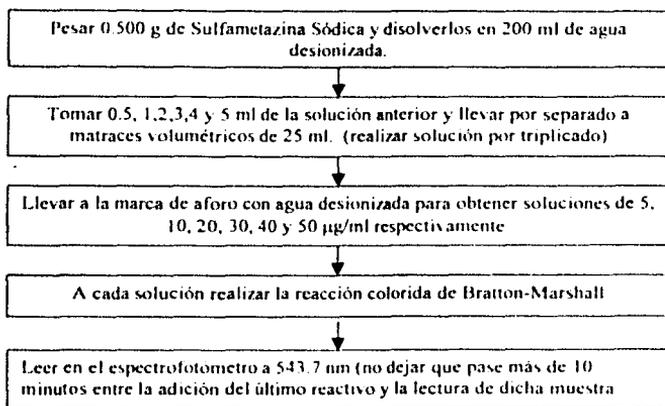


Figura 12.16 Preparación de la Curva de Calibración empleando el Método Colorimétrico.

Se realizó el proceso de disolución (por duplicado), empleando los bolos F1 y F2 y se determinaron las concentraciones de Sulfametazina sódica liberada a diferentes tiempos, empleando el método colorimétrico de Bratton y Marshall y la curva de calibración antes descrita.

La figura 12.17 señala el procedimiento general de obtención de las muestras para la determinación de la concentración de Sulfametazina sódica liberada durante la disolución

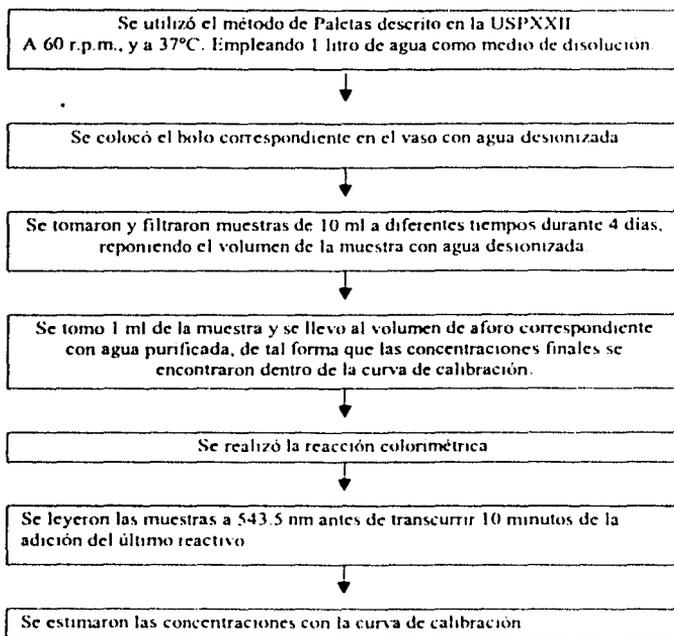


Figura 12.17 Procedimiento para la determinación de las concentraciones de Sulfametazina Sódica en la Prueba de Disolución.

La prueba de liberación se llevo a cabo empleando dos bolos de cada formulacion. La prueba sirvió para estimar la capacidad de la matriz lipídica como sistema para prolongarla liberación. La liberación de Sulfametazina sodica desde los bolos se prolongo por 3 días, y considerando que los bolos se encontraban sumergidos en un medio líquido y con agitación, esto era un indicio de que su desempeño in vivo podría ser realmente mas prolongado. La figura 12.18 muestra la concentración de sulfametazina en el medio de disolución en función del tiempo, y la figura 12.19 el porcentaje liberado en función del tiempo.

Liberación In Vitro Bolos F1 y F2

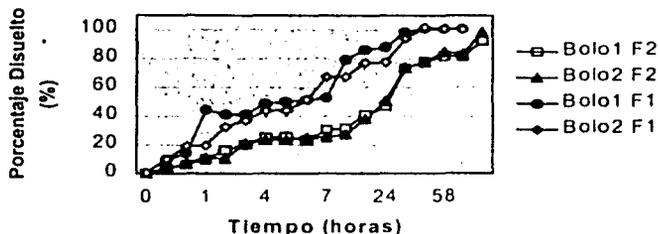


Figura 12.18 Concentración de la Sulfametazina sódica contra tiempo. (Amador González Estraper, 1999: 67 pp.)

1999: 67 pp.)

CONCENTRACIÓN EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN

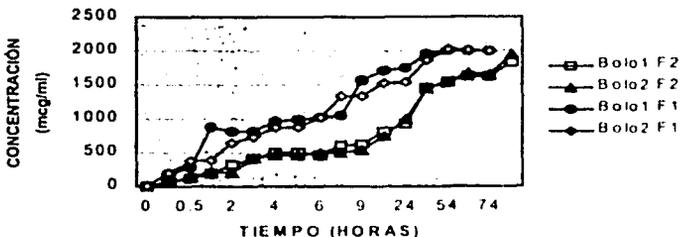


Figura 12.19 Porcentaje Liberado de Sulfametazina sódica contra tiempo. (Amador González Estraper, 1999: 67 pp.)

Estraper, 1999: 67 pp.)

Ambas figuras son dos formas diferentes de ver la evolución de la liberación de sulfametazina, una en concentración y la otra en porcentaje. En cualquier caso los perfiles para los bolos F1 están por encima de los perfiles para los bolos F2. Esto quiere decir que F1 libera más rápido al principio activo y que F2 prolonga más la liberación. La liberación del 50% de sulfa se logra en el caso de F1 entre las 5 y las 6 horas, mientras que para F2 se alcanza hasta las 24 horas. El 80% F1 lo logra entre las 12 y las 24 horas, F2 alcanza el mismo porcentaje de liberación de las 54 a las 58 horas.

Tabla 12.6 Esta tabla muestra los resultados para el análisis de regresión lineal aplicando los datos de cada uno de los cuatro bolos.

Bolo (Formulación)	Ordenada al origen ($\mu\text{g/ml}$)	Pendiente ($\mu\text{g/ml}$)/h	Coefficiente de regresión
Bolo 1 (F1)	808.945	26.6318	0.80917
Bolo 2 (F1)	638.1970	29.4478	0.8263
Bolo 1 (F2)	305.8671	20.9618	0.9615
Bolo 2 (F2)	275.9036	22.07832	0.97079

La pendiente es un indicativo de la velocidad de liberación. Se puede observar que los bolos elaborados con la formulación 1 liberan entre 4 y 9 microgramos más de Sulfametazina por mililitro por cada hora que los bolos F2. Esto pudiera parecer poco, pero si se considera que el medio de disolución lo constituyen 1000 ml, y que la liberación alcanza aproximadamente 72 horas, entonces las diferencias ya son considerables.

12.4.1 Integridad de los Bolos

Las características fisiológicas del tracto digestivo de los rumiantes proporcionan una gran oportunidad para la tecnología aplicada a liberación prolongada, especialmente con la capacidad de retención del retículo. Una forma farmacéutica retenida en este órgano debe de ser capaz de liberar un ingrediente activo por un periodo prolongado de tiempo. Sin embargo, la regurgitación de este tipo de dispositivos en los rumiantes es un problema bien conocido. Para evitar este problema, la forma farmacéutica debe cumplir con requerimientos especiales en términos de densidad, forma, tamaño e integridad.

El problema de la integridad debe solucionarse produciendo un dispositivo de alta densidad con una lenta erosión a partir del cual el principio activo difunda progresivamente. Es sabido que un dispositivo que incorpora al ingrediente activo en una matriz de material inerte, actúa como un sistema de liberación sostenida efectivo. Después de la liberación del activo y/o los ingredientes solubles en agua, la matriz se torna porosa sin desintegrarse.

Microscopía Electrónica de barrido (SEM). El estudio incluyó una serie de fotomicrografías de la matriz lipídica (bolo) de ambas formulaciones (F1 y F2), antes, durante y después de la prueba de liberación *in vitro*. Esto permitió obtener información valiosa sobre los procesos de erosión de la matriz y la formación de poros, a través de los cuales se facilita la liberación del principio activo desde la matriz al medio de disolución.

Se planteó el estudio de un bolo intacto (antes de la prueba), y el de bolos con 24, 48 y 72 horas en el medio de disolución bajo las condiciones de prueba. Una vez transcurrido el tiempo correspondiente, se procedió a desechar el medio de disolución y se transfirió el bolo a una charola de aluminio, la cual se llevó al interior de un horno de lecho estático en donde se llevó a cabo el secado a 35°C durante 4 horas. Posteriormente se procedió al montaje, tratamiento y observación de las muestras al microscopio

pp)

Los estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) se llevaron a cabo en un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-25S II (Laboratorio de Microscopía Electrónica, FES-Cuautitlán UNAM). Con la asesoría del técnico Rodolfo Robles Gómez. Además de la serie de fotografías tomadas en el microscopio de barrido de la superficie de los bolos en el transcurso de la prueba de liberación *in vitro* a las 24, 48 y 72 horas, se tomaron otras fotografías normales y unas en microscopio óptico para evidenciar este fenómeno, para ello los bolos se partieron por la mitad y fue posible observar dos zonas bien definidas al interior



Figura 12.20 (a) Superficie F1 24 horas. La barra corresponde a 100µm.

Luzmar, 1999, 64 pp)

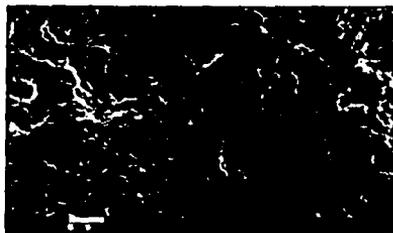


Figura 12.20 (b) Superficie F1 48 horas. La barra corresponde a $10\mu\text{m}$. (Amador González Enrique -1999 64 pp)

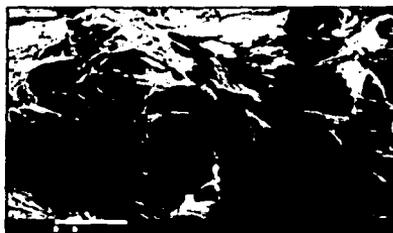


Figura 12.20 (c) cristales y/o impresiones de cristales de la Sulfametazina en la cutina después de 48 horas. La barra corresponde a $10\mu\text{m}$. (Amador González Enrique -1999 64 pp)

Las fotografías demuestran que los bolos F1 se tornan porosos con más rapidez que los bolos F2, pero además, que estos poros son más grandes. En la figura 12.20 es posible observar cristales de Sulfametazina remanentes, y o sus impresiones en la Cutina

En la figura 12.21 (a) se observa claramente la erosión en la superficie, y dos zonas perfectamente definidas al interior del bolo. Podemos pensar que el núcleo de color más intenso es la zona del bolo que permanece intacta, probablemente porque el medio no ha penetrado y no a disuelto al activo, y consecuencia se muestra como una zona de mayor densidad (Amador González Enrique -1999 64 pp)

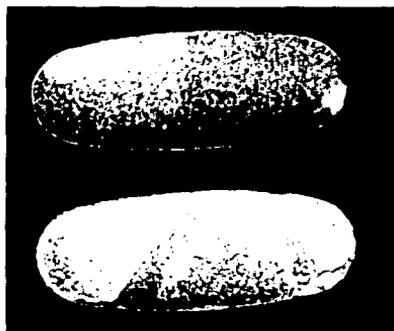


Figura 12.21 (a) Bolo F1 intacto arriba y bolo F1 24 horas abajo. (Amador González Enrique, 1999, 50)

pp)



Figura 12.21 (b) Interior del bolo F1 a las 24 horas. (Amador González Enrique, 1999, 50 pp)



Figura 12.22 (a) Bolo F2 24 horas, superficie e interior. (Amador González Enrique, 1999, 50 pp)



Figura 12.22 (b) Bolo F2 48 horas, superficie e interior. (Amado González Enrique, 1999, 11pp.)

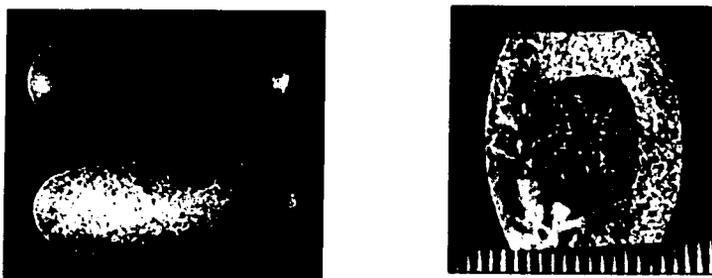


Figura 12.22 (c) Bolo F2 72 horas, superficie e interior. (Amado González Enrique, 1999, 11pp.)

En las figuras 12.21 y 12.22 se puede comparar la integridad de los bolos F1 con los F2. La zona de color intenso al centro del Bolo F1 (12.21 b), a las 24 horas es más pequeña que la misma zona en el bolo F2 a la misma hora (12.22 a), y aún cuando el bolo F2 ya tiene 72 horas (12.22 c).

La apariencia externa del bolo F1 a las 24 horas en la Figura 12.21 (a), no aparece en los bolos de la formulación 2 sino hasta las 72 horas. Además, se puede observar que el mayor cambio en la apariencia externa de los bolos F2 es el cambio en la intensidad del gris metálico a un gris claro sin brillo. (Amado González Enrique, 1999, 11 pp.)

12.5 PRUEBA DE LIBERACIÓN IN VIVO

12.5.1 Administración de los Bolos

En esta prueba se emplearon 10 cabras raza alpina con un promedio de peso inicial de 14,600 kg, contenidas en jaulas metabólicas controlando de esta manera su alimentación, reduciendo la posibilidad de reinfección (ver figura 12.23). Además se monitoreo el peso de cada animal durante el experimento. El trabajo se realizó en las instalaciones de Medicina Veterinaria en el Campo Cuatro de la FES-Cuautitlán , con la colaboración del DR. Jorge Tórtora Pérez, el M.V.Z. Oscar Chavez y la M.V.Z. Angélica Garza



Figura 12.23 Jaula Metabólica (A) y administración del Bolo (B). (Cruzado González, Enrique, 1999: 14)

Las cabras se distribuyeron de la siguiente manera, respecto al bolo que habrían de recibir:

Tabla 12.7 Distribución de las Cabras para el Estudio. (Amador González Enrique, 1999, 55 pp.)

CABRA	FÓRMULA
201	F1
214	F1
228	F1
48	F1
219	F1
21	F2
36	F2
203	F2
208	F2
220	F2

Se administro un bolo a cada uno de los diez animales por vía oral, colocándolo manualmente en la zona retrolingual.

12.5.2 Perfiles Plasmáticos

En esta prueba se realizó una toma de muestra sanguínea justo antes de la administración y a las 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 264, 288, 324, 360, 408, 456, 603, 627, 651 horas después de la administración. De esta manera se obtuvo plasma y éste se analizó para determinar la concentración de Sulfametazina sódica empleando el método desarrollado por la Q.F.B. Ana Belem Trujque García, el Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas, y la Dra. Raquel López Arellano.

En la figura 12.24 se muestran los perfiles plasmáticos promedio para ambas formulaciones. (Amador González Enrique, 1999, 64-65 pp.)

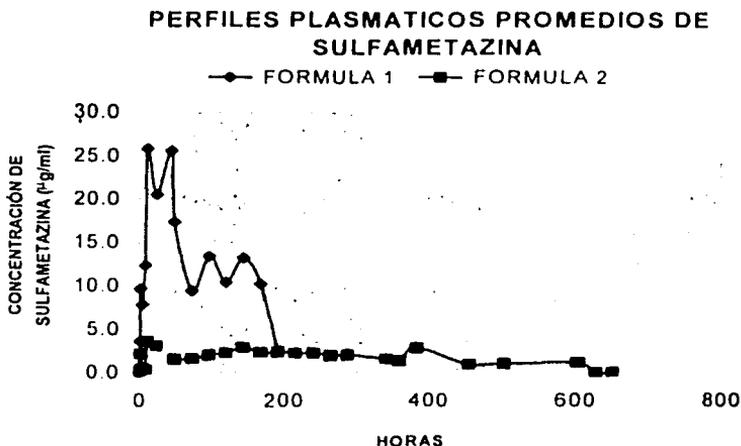


Figura 12.24 Perfiles plasmáticos promedio de Sulfametazina. (A. Amador González Enríque, 1999, 74 pp.)

El gráfico muestra que las concentraciones plasmáticas de la formulación uno resultaron más altas (entre 10 y 25 microgramos por mililitro), pero que la sulfametazina desapareció del plasma aproximadamente a las 200 horas, es decir, a los 8 días. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas para la formulación dos, menores de 5 microgramos por mililitro, se mantuvieron por un periodo de 600 horas, esto es la sulfametazina se mantuvo por 25 días en circulación.

Los datos en plasma sugieren que el fármaco también estaba presente en el tracto digestivo desde donde se absorbió. Además es importante considerar que se utilizó una sulfa de baja absorción. (A. Amador González Enríque, 1999, 44-45 pp.)

Adicionalmente se puede pensar que estos periodos de tiempo en que el activo está en circulación ejerciendo su acción farmacológica, los animales están siendo de alguna manera protegidos contra la enfermedad. Consecuentemente, los efectos sobre el conteo de ooquistes, consumo de alimento y ganancia de peso de los animales deben ser evidentes.

12.5.3 Cuenta de Ooquistes

Se realizó un conteo de ooquistes en las heces fecales de las cabras antes de la administración, y pasadas 264, 480, y 696 horas de la administración del bolo, utilizando la técnica de MacMaster.

En la figura 12.25 muestra los conteos de ooquistes promedio para ambas formulaciones en función del tiempo.

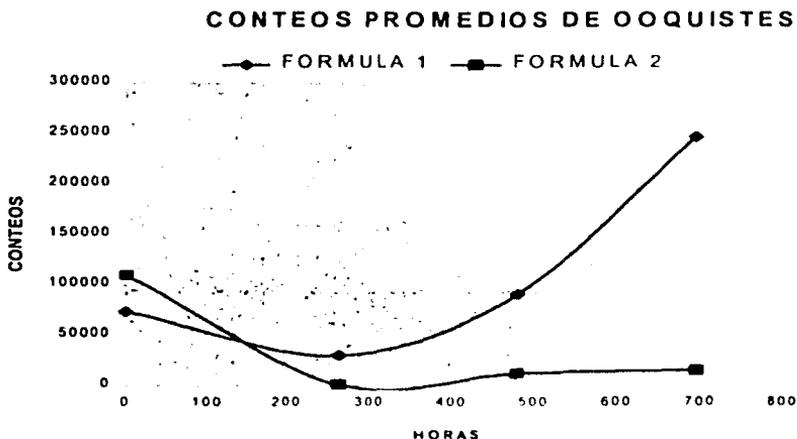


Figura 12.25 Conteos promedio de ooquistes. Revista Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical, 1999, 33 (1)

Tal como se observa, el efecto de los bolos sobre el conteo de ooquistes es contundente. En el caso de la formulación uno, las cunetas pasaron de 73,160 iniciales a 29,990 el punto más bajo de la curva es a las 264 horas, es decir a los 11 días. A partir de ese momento las cuentas de ooquistes comienzan a elevarse y se disparan por arriba de su valor inicial después de las 480 horas (20 días). Estos resultados concuerdan con los niveles plasmáticos de sulfametazina para tal formulación, figura 12.24, en donde la susta desapareció de circulación a los 8 días y por lo tanto se puede considerar que su efecto de protección duró once días y después comenzó a ceder.

En el caso de la formulación dos, las cuentas pasaron de 109,400 iniciales a 1,100 a las 264 horas (11 días), y se mantuvieron bajas hasta las 696 horas (29 días). Estos hallazgos también concordaron con los niveles plasmáticos de activo para esta formulación (ver figura 12.24), ya que la sulfametazina se mantuvo en circulación por 25 días. En este caso, el periodo de protección para los animales sería aproximadamente un mes, tiempo más que suficiente para que el animal expuesto a la infección establezca una buena respuesta inmune. (Amador González Enrique 1999: 44-54 pag)

Consumo de alimento y ganancia de peso de los animales

La figura 12.26 muestra el consumo promedio de alimento por las cabras en función del tiempo y del bolo recibido (F1 o F2).

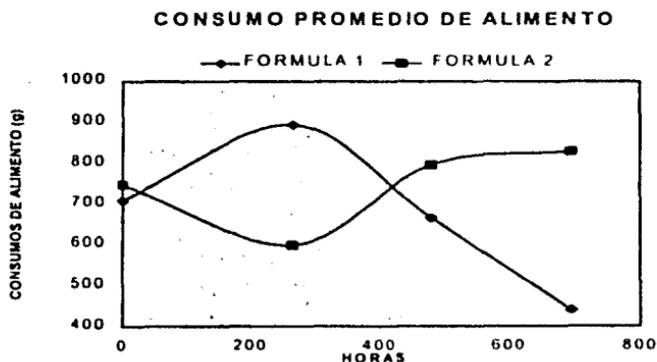


Figura 12.26 Consumo promedio de alimento. (Amador González Enrique 1999: 46 pag)

Las cabras tratadas con la formulación uno mostraron un aumento inmediato en el consumo de alimento y un máximo a las 264 horas (11 días). Hay que recordar que las coccidias son parásitos intestinales y que conforme el animal se va recuperando, aumenta no solo su consumo de alimento sino con su capacidad para aprovecharlo. A partir del día 11 (figura 12.25), las coccidias se incrementan y el consumo de alimento en este grupo disminuye notablemente. (Amador González *Et al.* 1999: 44-45 pp)

En el caso de los animales tratados con la formulación dos, existe una disminución inicial en el consumo de alimento. Este efecto puede atribuirse a varias causas, una de ellas que a pesar que el efecto sobre la cuenta de coccidias fue inmediato, el efecto sobre el consumo de alimento se retardó. Los resultados que se observan en el gráfico son los promedios del consumo de cinco animales y si alguna de las cabras bajo de manera significativa su consumo, el grupo en conjunto se vio afectado. Otra es que la manipulación del animal, (por ejemplo para tomar las muestras de sangre) en repetidas ocasiones y el estrés que pueda proporcionar el ambiente (frío o calor excesivos, lluvia, ruido) pudieran haber afectado el comportamiento de algunas cabras. A pesar de ello un aumento significativo en el consumo de alimento se pudo observar hasta después del día 11 y hasta el día 19 en donde el consumo de alimento resultó mayor al inicial y casi de 390 g más que el consumo de alimento del grupo uno. El consumo del grupo dos entre el día 11 y el 29 subió en 231 g. La figura 12.27 demuestra que el efecto de la administración de los bolos, ya sea F1 o F2, tiene un efecto positivo sobre la ganancia en peso de los animales. Si bien existe un periodo en el cual baja el promedio del grupo dos, a partir de la segunda semana, el grupo se recupera y termina por arriba del grupo uno. (Amador González *Et al.* 1999: 44-45 pp)

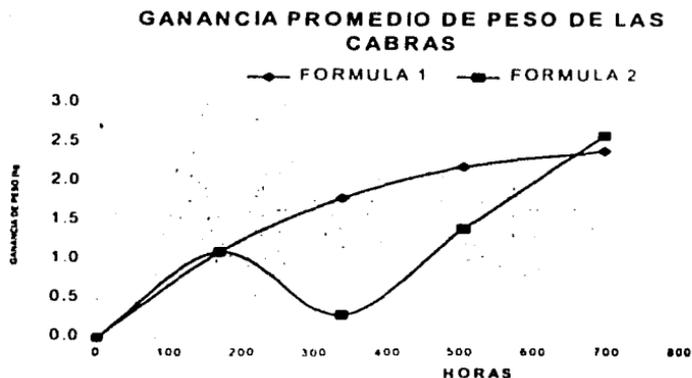


Figura 12.27 Ganancia promedio de peso de las cabras. (Amador González Estrada -1999- 77 pp)

12.5.4 Estudios de Rayos X

La localización de los bolos al interior de las cabras y su evolución en el tiempo se estudiaron a través de placas radiográficas en los animales. El estudio se llevó a cabo en la clínica de pequeñas especies de la FES-Cuautitlán. Debido a la naturaleza densa del bolo fue posible su observación en tales placas. Para reducir al máximo los efectos de la radiación en los animales, los estudios se llevaron a cabo en dos animales cada día (uno de cada grupo), y pasados diez días de la administración, sólo los animales tratados con F2 se llevaron a estudio hasta completar 3 semanas. (Amador González Estrada -1999- 77 pp)

La figura 12.28 (a) muestra en primera instancia la radiografía de una cabra a la que todavía no se administraba el bolo. Se pueden observar los huesos y algunos compartimentos internos. Tal y como se muestra la imagen la cabeza del animal estaría al lado izquierdo. En la figura 12.28 (b) aparece la radiografía de una cabra mostrando en su interior un bolo localizado en rumen y retenido allí gracias a su densidad. En la figura 12.28 (c) es posible observar un bolo fragmentado en retículo. Esta situación se deba posiblemente a la pérdida de la consistencia producida por la liberación de tanninos que va dejando una matriz cada vez más porosa, que puede finalmente fragmentarse por la masticación de la rumia.

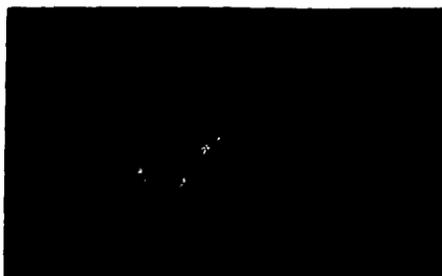


Figura 12.28 (a) Radiografía de Cabra sin bolo. (Amador Contreras Enrique, 1999, 78 pp)

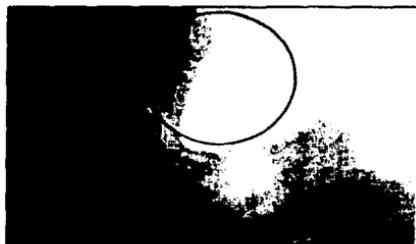


Figura 12.28 (b) Radiografía de Cabra mostrando bolo entero. (Amador Contreras Enrique, 1999, 78 pp)



Figura 12.28 (c) Radiografía de Cabra mostrando bolo fragmentado. (Amador Contreras Enrique, 1999, 78 pp)

Los bolos fabricados con la formulación F1, ya no pudieron ser visibles en las radiografías después de transcurridos 10 días de la administración, aunque se considera que alguno de ellos pudo permanecer al interior de la cabra por 14 días. Por otra parte los bolos fabricados con la formulación F2, se observaron en las radiografías por 3 semanas (21 días). Esta diferencia en el tiempo de retención en el reticulorumen indica que la densidad del bolo es un factor determinante para su permanencia en este compartimento. (Amador González, Enrique, 1999, 44 y 45 pp)

12.5.5 Bolos del rumen

Aproximadamente a los 20 días de la administración, dos de las cabras expulsaron (regurgitaron) el bolo o lo que quedaba de él. Se decidió entonces realizar un estudio de microscopía óptica y electrónica de barrido. Primeramente se secaron los bolos en un horno a 35 °C, ya que no puede entrar una muestra húmeda al microscopio electrónico de barrido. Se tomaron algunas fotografías normales a color antes de fragmentar los bolos y dar tratamiento a algunos pedazos pequeños para su estudio en el microscopio electrónico. Se tomaron algunas micrografías para estudiar la integridad de estos bolos después de haber soportado el ambiente del rumen.

Dos de los animales tratados con los bolos de la formulación F2, regurgitaron los bolos respectivos después de 20 días de haber permanecido en su interior. Los bolos recuperados se secaron y se fotografiaron. Finalmente se fracturaron y se observaron algunos fragmentos al microscopio electrónico de barrido. Los resultados se muestran en la figura 12.29. (Amador González, Enrique, 1999, 44 y 45 pp)



Figura 12.29 Bolo 1 F2 regurgitado. Comparación con un bolo entero. (Adaptado González Lozano 1999: 59 pp.)

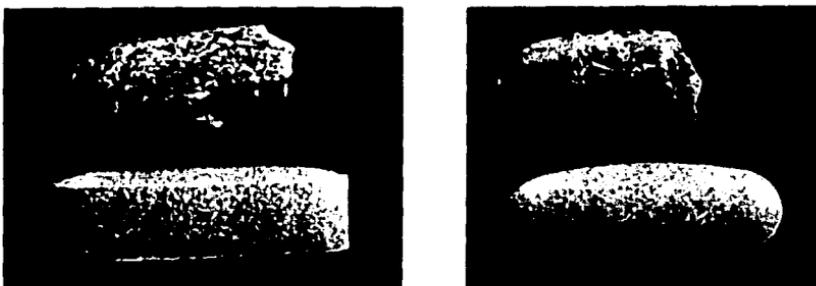


Figura 12.30 Bolo 2 regurgitado. Comparación con un bolo intacto. (Adaptado González Lozano 1999: 59 pp.)

Las figuras 12.29 y 12.30 muestran la apariencia de dos de los bolos que permanecieron 20 días en el rumen de las cabras. La diferencia es muy notoria presentan una coloración rojiza, se pueden observar restos de alimento (semillas o restos de forraje), sobre la superficie. Los bolos también se observan con fracturas, y en el segundo caso hasta le hace falta una porción. En este último caso da la impresión de que el bolo fue mordido por el animal, ya no es posible observar el color gris metálico inicial y los bolos se observan con pequeñas motas rojas sobre el material blanco (cutina)

La figura 12.31 se observan imágenes de las superficies de los bolos. Se puede ver una de las grietas (izquierda), y distinguir el resto de alimento pegado a la superficie. Las partículas de color rojo que se observan corresponden sin duda al hierro que ha sido oxidado. (Amador González Enríque, 1979, 41-44 pp.)

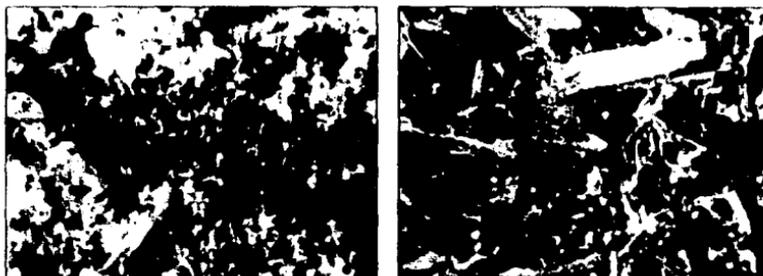


Figura 12.31 Superficie de los bolos regurgitados. (Amador González Enríque, 1979, 41-44 pp.)

En seguida se presentan una serie de imágenes, correspondientes a las observaciones realizadas en el microscopio electrónico de barrido.

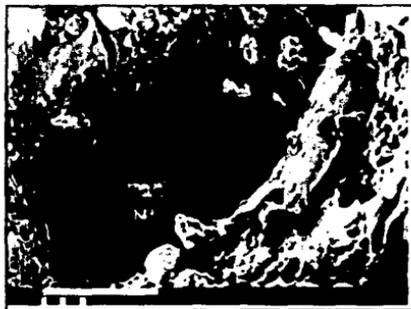


Figura 12.32 Micrografía de un poro de la matriz, la barra corresponde a 100 μ M.

(Amador González Enríque, 1979, 41 pp.)

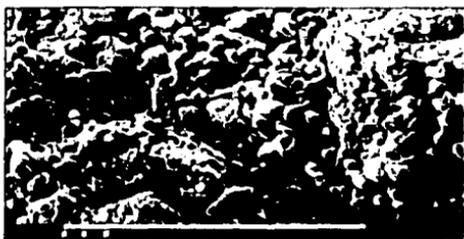


Figura 12.33 Micrografía de la superficie de un hoyo sobre una partícula de hierro. La barra corresponde a 100 μM . (Amador González Enrique, 1999, 81 pp.)

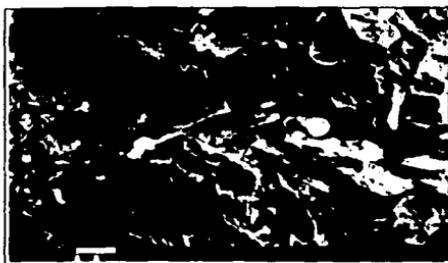


Figura 12.34 Micrografía de estructura con cristales de sulfuro. La barra corresponde a 10 μM . (Amador González Enrique, 1999, 81 pp.)



Figura 12.35 Micrografía de estructura con impresiones de sulfuro. La barra corresponde a 10 μM . (Amador González Enrique, 1999, 81 pp.)



Figura 12.36 Micrografía de estructuras esféricas. La barra corresponde a 10 μM .
(Amador González Enrique, 1999, 87 pp.)

Primeramente la figura 12.32 muestra claramente un poro de 200 a 300 micrómetros de diámetro, y una estructura que parece ser alimento (fibra vegetal), localizada a la derecha del mismo.

Enseguida, en la figura 12.33 muestra la superficie de un bolo regurgitado, precisamente sobre una partícula de hierro oxidado. El ambiente que se observa semeja a un arrecife de coral con múltiples manifestaciones de vida. Se pueden distinguir estructuras tipo esponja (cilindros) y algunas esféricas. Encerradas en el círculo blanco de dos estructuras que recuerdan a formas microbianas y en especial a los "vibrios". (Amador González Enrique, 1999, 88 pp.)

En la figura 12.34 aparecen cristales de sulfametazina que aun no han sido liberados y una parte de ellos permanece anclada en la matriz. Por el contrario, la figura 12.35 lo que parecen ser "huellas" o impresiones dejadas en la cutina por cristales de sulfametazina que se disolvieron y abandonaron el sistema. En ambas fotografías es posible observar con claridad estructuras esféricas muy pequeñas.

En la última figura, la 12.36, es posible ver lo que parece ser una de esas esferas. Si observamos la barra, se nota que la esfera tiene un diámetro de aproximadamente 10-15 micrómetros. A pesar de ello muestra en su interior una estructura tipo red todavía más pequeña. Probablemente la presencia de estas "esferas" pueda ser el recubrimiento de una

estructura de hierro oxidado, con materia orgánica generada por los microorganismos del medio ruminal. Por demás evidente es la presencia de una bacteria tipo "vibrio" en la parte inferior de esta misma fotografía. (Amador González Enrique 1999: 44-84 pp.)

El efecto de los bolos no solo se ha demostrado como adecuado sobre la parasitosis, sino que es posible que la sulfá esté actuando positivamente sobre la microflora ruminal mejorando adicionalmente la eficiencia productiva de los animales.

En resumen, podemos decir que la granulación por fusión es el método adecuado para la fabricación de bolos intrarruminales, en donde la liberación de Sulfametazina sódica a partir de las matrices lipídicas puede modularse cambiando la concentración de cutina y la cantidad adicionada de hierro reducido permitirá por otro lado que los bolos se mantengan por periodos prolongados en el rumen. Por último es necesario resaltar que la erosión de la superficie, la disolución y la difusión del principio activo son los mecanismos principales involucrados en la liberación del activo. (Amador González Enrique 1999: 44-84 pp.)

**CAPITULO XIII:
DESARROLLO DE METODOS
ANALITICOS**

CAPÍTULO XIII

13. DESARROLLO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Los productos farmacéuticos, para ser aceptados en el mercado, requieren de métodos analíticos y clínicos que garanticen la calidad, funcionalidad y cumplimiento de las especificaciones establecidas. Con la evolución de tecnologías analíticas el Q.F.B. cuenta con una serie de herramientas que facilitan el proceso de desarrollo de métodos y su validación.

El desarrollo de métodos analíticos se refiere a los experimentos realizados para obtener el o los procedimientos capaces de identificar y/o cuantificar una sustancia dada. Para ello el Q.F.B. debe determinar previamente:

- Los objetivos del método
- el analito de interés y
- Si existen métodos que puedan ser adaptados u optimizados

todo lo cual sirve como una guía inicial para el desarrollo del método analítico.

Una vez que se ha determinado el método y su uso final, se puede empezar su desarrollo evaluando las propiedades físicas y químicas del analito en el sistema:

- 1) Propiedades fisicoquímicas relevantes
 - Solubilidad
 - pKa
 - Absortividad
 - Coeficiente de absortividad
- 2) Estabilidad de las soluciones y muestras en diferentes condiciones ambientales (luz, temperatura y humedad).

Esto ayuda a saber si son necesarios los solventes acuosos (Ej. Amortiguadores de pH), controles de temperatura, condiciones de luz reducida, etc. (Gómez Mirón, Margot, 1998, 2.º pp)

Con todo esto, el analista elige las propiedades del método y puede adicionalmente redefinirlo, o bien puede optar por controlar dichas propiedades en los procedimientos de laboratorio.

Finalmente, se debe tener siempre en mente que los tres componentes principales durante el proceso analítico son: el problema, la muestra y el método empleado; por lo que estos deben permanecer conectados y optimizarse en conjunto. (Gómez Mirón, Margot, 1998, 2.º pp)

En los siguientes subtemas se expone brevemente cada uno de los métodos analíticos desarrollados tanto para evaluar la estabilidad de la materia prima con que se fabrica los bolos intrarruminales de sulfametazina sódica y disolución de estos, así como también el método desarrollado para evaluar los perfiles plasmáticos en las cabras después de la administración del bolo.

13.1 DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE LOS BOLOS

Aguilar Sánchez, María Dolores (1998), desarrollo un método analítico para evaluar la estabilidad de la Sulfametazina sódica por CLAR. Aguilar Sánchez identificó los 4 productos de degradación de la Sulfametazina sódica lo cual le permitió desarrollar el método cromatográfico adecuado para la cuantificación de esta sin su interferencia. Para más detalles sobre el desarrollo de este método ver el capítulo siete. (Aguilar Sánchez, María Dolores, 1998, 1.º pp)

13.2 DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR LA DISOLUCIÓN DE LOS BOLOS

Gómez Mirón, Margot (1998), desarrolló un método espectrofotométrico por para cuantificar la Sulfametazina sódica liberada durante el proceso de disolución de los bolos.

La disolución de los bolos de Sulfametazina sódica se efectuó en un litro de agua destomizada (18 mΩ y pH 6.6) como medio de disolución a 37°C de acuerdo al método de paleta de la USP XXII a 60 r.p.m.

Para establecer las condiciones y realizar el análisis para el método de ²MCP se realizaron los barridos espectrofotométricos característicos de la sulfametazina sódica a diferentes pH's, eligiéndose el pH alcalino (se empleo NaOH 0.1N) ya que a dicho pH además de estar presente una sola especie química de la Sulfametazina sódica, los rasgos del espectro son más definidos que a pH ácido. (Gómez Méndez, Margot, 1998, 41-60 pp)

Por otro lado con el fin de observar la posible interferencia con los demás componentes del bolo en el espectro de la Sulfametazina sódica, se colocó un bolo placebo en el medio de disolución y se tomó una muestra de 10 ml a las 24 horas, una vez filtradas se diluyó 1 ml en 25 ml de NaOH 0.1N (pH 12.5) y se efectuó su barrido. Este proceso se repitió a las 48 horas de disolución.

Las especificaciones de los bolos utilizados se muestran en la tabla 13.1, el proceso de fabricación fue el mismo para ambas formulaciones.

En la técnica de Mínimos Cuadrados Parciales (MCP) la totalidad de los espectros pueden ser analizados simultáneamente, lo cual proporciona mayor selectividad y precisión en las determinaciones cuantitativas. El método de MCP consta de dos grandes etapas: a) calibración y b) predicción.

Calibración: En esta etapa la relación entre las absorbancias obtenidas a diferentes longitudes de onda y la concentración del componente de interés se estima a partir de un conjunto de soluciones de referencia que presentan las posibles combinaciones de los componentes de la mezcla. Entonces de acuerdo al algoritmo de MCP establecido por Haaland (1988:1193-1202) y en Resendiz (1998), se obtienen expresiones matriciales compuestas por valores de absorbancias a diferentes longitudes de onda y el número de soluciones (en columnas y filas respectivamente).

Predicción: En esta etapa, las respuestas analíticas de la matriz de calibración se usan para estimar los resultados (concentraciones) del componente de interés a partir del espectro obtenido para una muestra problema.

Tabla 13.1 Características generales de los bolos empleados para el estudio. (Gómez Maza, Marguá, 1998, 42 pp)

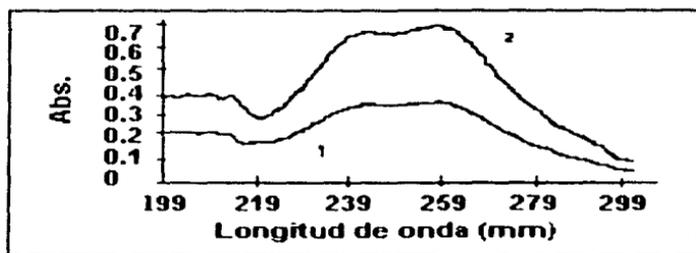
Formulación	BOLOS PLACEBO		BOLOS CARGADOS	
	Sustancia	Porcentaje	Sustancia	Porcentaje
	Cutina HR	25	Cutina HR	25
	Hierro Reducido	46	Hierro Reducido	46
	Estearato de Magnesio	0.5	Estearato de Magnesio	0.5
			Sulfametazina sódica	28.5
Peso final	9.89 gramos		13.84 gramos	
Ancho promedio	16.41mm			
Largo promedio	39.00 mm			

Durante esta fase se observó que los componentes del bolo placebo presentaron respuesta tanto a las 24 como a las 48 horas de disolución en toda la banda de longitudes de onda, además, la cantidad de excipientes disueltos aumento conforme paso el tiempo de disolución

(Gómez Maza, Marguá, 1998, 44, 45, 46 pp)

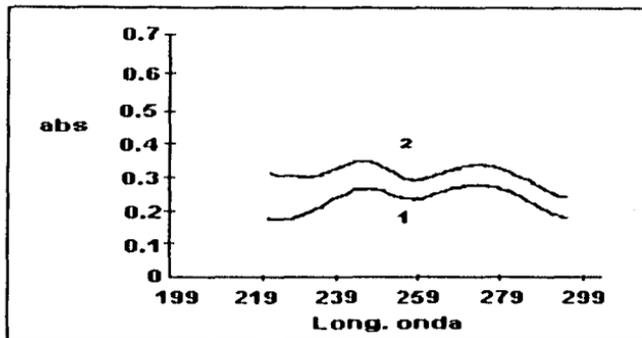
Con el fin de observar la forma en que afectaba el espectro de Sulfametazina sódica la respuesta de los componentes del bolo, así como elegir las longitudes de onda, se realizaron los barridos descritos en las figuras 13.1a y 13.1b

Figura 13.1a Comparación de soluciones estándar de SMZ-Na. (Gómez Maza, Marguá, 1998, 43 pp)



- 1) Solución de SMZ-Na de 10 mcg/ml en NaOH 0.1N
- 2) Se colocó un bolo placebo triturado en medio de disolución y se mantuvo 4 días a 37°C y 60 rpm de acuerdo al método de paleta de USP XXII. A partir de esta solución filtrada, se obtuvo una segunda solución estándar de SMZ-Na de 250 mcg/ml de la solución anterior se tomó 1 ml y se diluyó en NaOH 0.1N en un matraz de 25 ml para obtener una solución de 10 mcg/ml

Figura 13.1b SMZ-Na en presencia de diferentes cantidades de medio de disolución con bolo placebo. (Gómez Merin, Margu, 1998, 46 pp)



Se colocó un bolo placebo triturado en medio de disolución y se mantuvo 4 días a 37°C y 60 r.p.m. de acuerdo al método de paleta USP XXII. A partir de este medio se obtuvieron dos soluciones independientes.

- 1) Se diluyó el medio de disolución al 10% con agua purificada, a partir de esta se realizó una solución de SMZ-Na de 250 mcg/ml y se tomó 1 ml para diluir en NaOH 0.1N en un matraz de 50 ml para obtener una solución de 5 mcg/ml
- 2) Se obtuvo una solución de SMZ-Na, la cual se diluyó para obtener una solución de 5 mcg/ml en NaOH 0.1N

En ambas figuras se observó que, cuando los excipientes del bolo se encontraban en la máxima cantidad esperada, el espectro de la mezcla continuaba siendo similar al de la Sulfametazina sódica con las respuestas aumentadas, por lo cual se reafirma el hecho de que las absorbancias obtenidas no correspondían sólo a la Sulfametazina sódica. (Gómez Merin, Margu, 1998, 46 pp)

41 (46 pp)

Debido a las características de los espectros antes observados y que el analito no presenta absorción selectiva, la cuantificación de Sulfametazina sódica se realizó por el método de MCP. Previamente al establecimiento del método para aplicar el modelo empírico de MCP fue necesario realizar una curva de calibración (por duplicado) usando el método colorimétrico de Bratton-Marshall, de tal forma que la investigadora obtuvo una curva de calibración apropiada.

La estimación de las concentraciones que se emplearon al desarrollar el método de cuantificación de Sulfametazina sódica por MCP se obtuvieron a partir del siguiente ensayo: Se realizó el proceso de disolución (por duplicado) empleando bolos cargados y se determinaron las concentraciones de Sulfametazina sódica liberada a los diferentes tiempos de disolución empleando el método colorimétrico de Bratton-Marshall y la curva de calibración antes descrita (ver capítulo 12 liberación in vitro).

En la figura 13.2 se señala el procedimiento general de obtención de las muestras para la determinación de la concentración de Sulfametazina sódica liberada durante la disolución y en la tabla 13.2 las concentraciones determinadas. (Gómez Muñoz, Muga, 1994, p. 139).

Figura 13.2 Procedimiento para la determinación de las concentraciones de Sulfametazina sódica durante la disolución (método de Bratton-Marshall). Se realizó la disolución por duplicado.

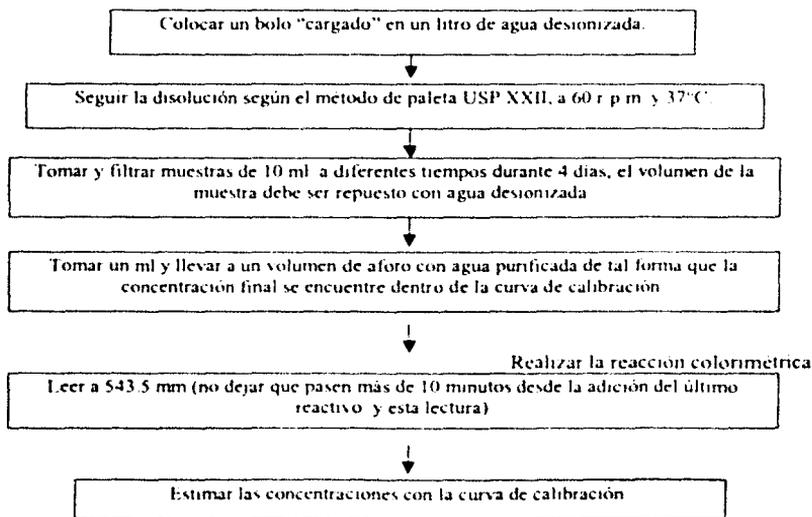


Tabla 13.2 Datos de disolución obtenidos. (Gómez Mirón, Margot, 1998, 51 pp)

Tiempo de disolución e horas	BOLO 1		BOLO 2	
	Factor de dilución	Porcentaje disuelto	Factor de dilución	Porcentaje disuelto
0.25	50	3.59	50	3.61
0.5	50	6.14	50	6.85
1	50	9.59	50	10.99
2	50	16.01	50	10.42
3	50	20.18	50	20.92
4	50	25.16	50	23.43
5	50	25.41	50	23.50
6	50	23.22	50	24.89
7	100	30.36	100	25.18
9	100	31.29	100	27.14
12	100	40.93	100	37.91
24	100	46.75	100	50.30
48	100	73.21	100	73.45
54	100	77.93	100	77.58
58	100	81.78	100	84.50
74	100	81.54	100	83.30
79	100	92.47	100	98.27

Desarrollo del modelo MCP

Una parte importante en el método matricial de MCP es la elección de la banda de longitudes de ondas para realizar las lecturas espectrofotométricas de las muestras y su tratamiento matemático. Si bien el modelo de MPC es de "análisis de espectro completo", por cuestiones del funcionamiento del equipo espectrofotométrico con el que se contó, Gómez Mirón solo

eligió 8 longitudes de onda cuyo criterio de selección se realizó tomando en cuenta los puntos de inflexión del compuesto puro principalmente ya que son representativos de las tendencias del espectro. (Gómez Marín, Margá - 1998: 41-46pp)

De acuerdo al barrido de la solución de Sulfametazina sódica (figura 13.3), se eligieron las longitudes de onda donde se encuentran los rasgos espectrales característicos de este analito:

225, 230, 243.5, 248.5, 257.5, 268, 280 y 292.

A partir de estas longitudes se analizó si el método de MCP era capaz de predecir la concentración de Sulfametazina sódica aun en presencia de los demás componentes disueltos del bolo y sin analizar todas las respuestas a lo largo de la banda espectral completa

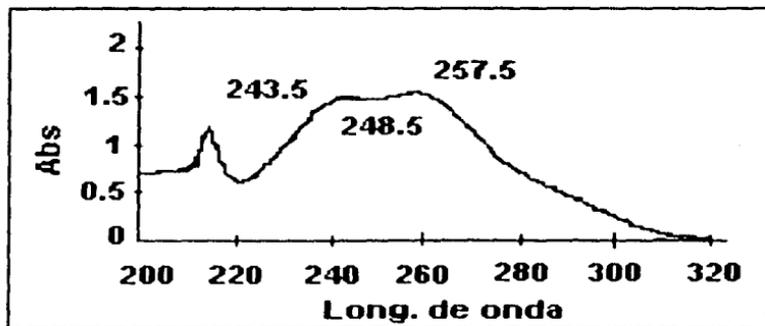


Figura 13.3 Barrido de la solución estándar de SMZ-Na en NaOH 0.1N. (Gómez Marín, Margá - 1998: 41-46pp)

Preparación de las soluciones cuyas respuestas de absorbanza forman la matriz de calibración.

Durante el estudio de disolución las cantidades de componentes disueltos cambian, para establecer el modelo de MPC se empleó un conjunto de soluciones de referencia que

presentaron las posibles combinaciones de las mezclas de análisis. Para obtener los datos de absorbancia a diferentes longitudes de onda que formaron la matriz se hicieron soluciones agregando diferentes cantidades de medio de disolución del bolo placebo de tal forma que se obtuvieron diferentes niveles de concentración de excipientes como se indica a continuación: Para obtener las soluciones que conformaron la calibración se tomaron en cuenta los volúmenes de dilución empleados en el estudio de disolución. Entonces para realizar las soluciones de Sulfametazina sódica se decidió agregar 1 ml de medio de disolución de bolo placebo en 25 ml de NaOH 0.1N para tener presentes la mayor cantidad de excipientes disueltos que pudieran interferir con la respuesta de la Sulfametazina sódica. (Lopez Marin, Margu, 1998)

(11 64pp)

En la figura 13.4 se indica el procedimiento que se siguió para obtener las soluciones que formaron la matriz de calibración, mientras que en la tabla 13.3 se muestra el número de sistemas obtenidos para la misma.

Tabla 13.3 Sistemas obtenidos al elaborar las soluciones para obtener los datos de absorbancia para la matriz de calibración. (Lopez Marin, Margu, 1998) (4pp)

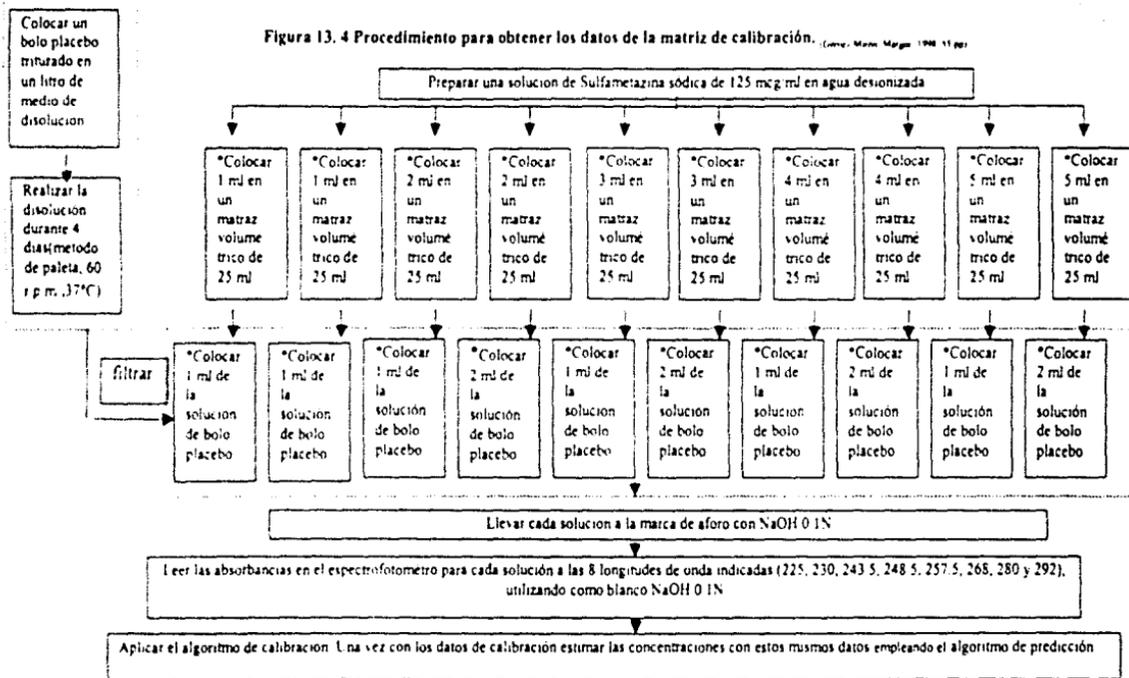
Concentración d Sulfametazina sódica (mcg/ml)	Nivel cero de excipientes presentes		Nivel 1 de excipientes presentes		Nivel 2 de excipientes presentes	
	5	Sist. 1	Sist. 2	Sist. 3	Sist. 4	Sist. 5
10	Sist. 7	Sist. 8	Sist. 9	Sist. 10	Sist. 11	Sist. 12
15	Sist. 13	Sist. 14	Sist. 15	Sist. 16	Sist. 17	Sist. 18
20	Sist. 19	Sist. 20	Sist. 21	Sist. 22	Sist. 23	Sist. 24
25	Sist. 25	Sist. 26	Sist. 27	Sist. 28	Sist. 29	Sist. 30

Nivel cero: sin medio de disolución del bolo placebo

Nivel 1: un ml de medio de disolución del bolo placebo según el procedimiento del diagrama 13.4

Nivel 2: dos ml de medio de disolución del bolo placebo según el procedimiento del diagrama 13.

Figura 13. 4 Procedimiento para obtener los datos de la matriz de calibración. (Carter, Mann, Morgan, 1998, 11 pag)



(*Realizar por duplicado). Este mismo procedimiento se sigue pero sin agregar medio de disolución para obtener sistemas de nivel de excipientes cero

Una vez que se obtuvieron las respuestas (absorbancias a diferentes longitudes de onda) para cada solución, se aplicó el algoritmo de calibración MCP para establecer la matriz, donde el número de soluciones evaluadas formaron las filas de la matriz y las longitudes de onda empleadas formaron las columnas, dando resolución al modelo de MPC.

Este trabajo llevo a la conclusión de que el modelo empirico de MCP es una herramienta útil para cuantificar Sulfametazina sódica sin necesidad de emplear un método de separación, emplear compuestos coloridos característicos del analito, conocer la o las sustancias interferentes ni su cantidad, pudiendo economizar así en horas hombre, gasto de reactivos y tiempo de análisis. (Gómez Maza, Margot, 1998, 41-60, 90 pp)

13.1 DESARROLLO DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA EVALUAR LOS PERFILES PLASMÁTICOS

Trujeque García, Ana Belem (1998), en su trabajo de tesis desarrollo un método analítico para la cuantificación de Sulfametazina en plasma de cabra (Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución). Dentro de sus objetivos particulares se encontraba determinar las concentraciones de preparación de la muestra de plasma de cabra para el análisis cromatográfico y seleccionar las condiciones cromatográficas para cuantificar la sulfametazina en muestras de plasma de cabra. (Trujeque García, Ana Belem, 1998, 10, 48-61, 110 pp)

La fase experimental de este trabajo se desarrolló en dos etapas.

Etapas I: Desarrollo del método para preparar muestras de plasma

Etapas II: Desarrollo del método cromatográfico para cuantificar sulfametazina en plasma.

ETAPA I: DESARROLLO DEL MÉTODO PARA PREPARAR MUESTRAS DE PLASMA.

Como el plasma contiene proteínas y otras sustancias endógenas y exógenas que pueden adherirse de manera permanente al empaque de la columna cromatográfica se buscó como separar estas sustancias de manera que no se altere las características de la columna del sistema cromatográfico. De los métodos reportados para preparar la muestra se encontró que el más adecuado fue la ³extracción en fase sólida con cartuchos de Octadecilsilano (Sep-Pak C18): (Trujillo García, Ana Helena, 1998 48-61 pp)

Comportamiento de muestras de sulfametazina preparadas en agua en el proceso de extracción.

En la extracción en fase sólida con Cartuchos de Octadecilsilano se estudio el efecto de los factores que continuación se enlistan sobre el porcentaje recuperado de sulfametazina preparada en agua:

- pH del eluyente de lavado (Buffer)
- Proceso de acondicionamiento (orden de adición de los solventes)
- Volumen del solvente de elusión (metanol)

El procedimiento que se siguió para cada uno de los ensayos para la extracción de la sulfametazina en fase sólida se describe en la tabla 13.4.

La extracción en fase sólida consiste en una extracción líquido-sólido a través de una columna cartucho empacado con un adsorbente, el fluido biológico se transfiere al cartucho y los compuesto que tienen mayor afinidad por el adsorbente quedan retenidos. Después se eluyen los compuesto endógenos de la matriz biológica de tal forma que se quede retenido el compuesto de interés en el cartucho, para posteriormente eluirlo con un solvente adecuado a fin de realizar su análisis. (Trujillo García, Ana Helena, 1998 48 pp)

Tabla 13.4 Procedimiento de la extracción en fase sólida para la sulfametazina en agua. (Truogque García, Ana Beltrán, 1998 Supp)

PROCEDIMIENTO	VELOCIDAD DE FLUJO
ACONDICIONAMIENTO 4 ml de una mezcla 1:1 MeOH-Buffer de fosfatos (pH = 7.4)	5 ml/min
CARGA 1 ml de solución estándar de SMZ de una concentración 151.2 µg/ml más 1 ml de aire.	0.2 ml/min
LIMPIEZA 2 ml de buffer de fosfatos a un valor de pH 7.4 más 2 ml de aire	0.2 ml/min
ELUCION DE SULFAMETAZINA 1 ml de metanol más 1 ml de aire.	0.2 ml/min

La investigadora realizó seis ensayos los cuales se describen en la tabla 13.5.

Tabla 13.5 Factores estudiados en el comportamiento de muestras de sulfametazina preparada en agua en el proceso de extracción. (Truogque García, Ana Beltrán, 1998 Supp)

Ensayo	pH del eluyente de lavado	Acondicionamiento del cartucho	Volumen de metanol para eluir la sulfametazina
1	3.2	Método 1	1
2	5.3	Método 1	1
3	6.9	Método 1	1
4	7.4	Método 1	1
5	7.4	Método 2	2
6	7.4	Método 2	2

Los valores de pH estudiados fueron seleccionados por las siguientes características

Las constantes de disociación de la sulfametazina (pKa = 2.4 y pKa = 7.4)

Valores de pH mayores a 7.5 se puede disolver la sílice contenida en los cartuchos de Sep Pak C₁₈ y a pH menores de 2 se puede hidrolizar la unión entre la sílice y la fase enlazada (reporta Quattrocchi O. P. 80).

En el proceso de acondicionamiento se estudio el efecto que tienen la forma de adicionar el metanol y el buffer de fosfatos para activar la fase estacionaria contenida en el Sep-Pak C₁₈, para esto se establecieron 2 metodos. (Trujillo Garcia, Ana Belén, 1998, 63 pp)

Acondicionamiento del cartucho

Método 1: Se eluye el cartucho Sep-Pak C₁₈ 4 ml de una mezcla de metanol y buffer de fosfatos (1:1).

Método 2: Se eluye el cartucho Sep-Pak C₁₈ 2 ml de metanol y después 2 ml de buffer de fosfatos

El metanol fue elegido para recuperar la sulfametazina del cartucho Sep-Pak C₁₈ debido a que este presenta afinidad con el compuesto a extraer, tratando de minimizar la cantidad del metanol a utilizar en la recuperación por lo cual se seleccionó 1 ml y 2 ml.

En la tabla 13.6 y la figura 13.5 se muestran los resultados de los porcentajes de recuperación obtenidos en los ensayos planteados. Observamos que hay una marcada diferencia en los porcentajes de recuperación de la sulfametazina cuando se aplican las siguientes condiciones de extracción de la Sulfametazina en el Cartucho Sep-Pak C₁₈:

- Método 2 de acondicionamiento
- PH del buffer de fosfatos = 7.4
- 2 ml de metanol para recuperar sulfametazina

% Recuperado de sulfametazina
100.05
98.53

Tabla 13.6 Resultados obtenidos del estudio de los factores relacionados con el comportamiento de las muestras de sulfametazina preparada en agua. (Trujillo García, Ana Belén, 1998: 52 pp.)

Nº de ensayo	pH del buffer de fosfatos	Método 1 de acondicionamiento	Método 2 de acondicionamiento
		1 ml de metanol*	2 ml de metanol*
1	3.2	77.47	
2	5.3	78.14	
3	6.9	84.09	
4	7.4	84.39	
5	7.4		100.05
6	7.4		98.53

*Para recuperar la sulfametazina

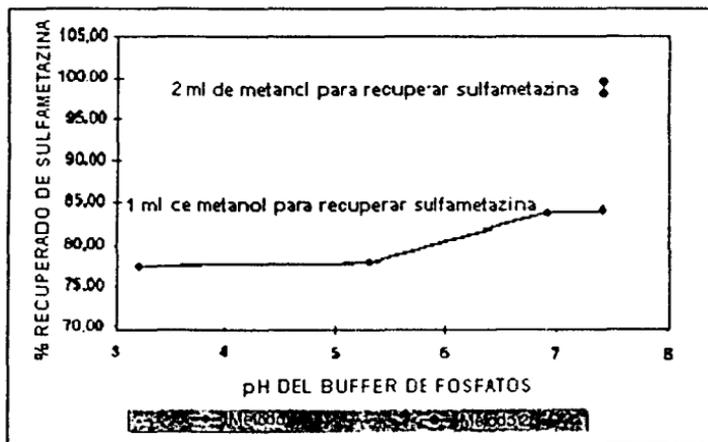


Figura 13.5 Efecto del pH del buffer de fosfatos, el método de acondicionamiento y la cantidad de metanol sobre el porcentaje recuperado de sulfametazina disuelta en agua. (Trujillo García, Ana Belén, 1998: 52 pp.)

Con respecto a las demás condiciones de extracción estudiadas se obtienen porcentajes de recuperación de sulfametazina inferiores a 90% por lo cual se relacionaron las condiciones de extracción que permitieron obtener porcentajes cercanos al 100% para el estudio en cuestión. (Trujillo García, Ana Belén, 1998: 43 pp.)

Comportamiento de muestras de sulfametazina preparadas en plasma de cabra en el proceso de extracción.

La investigadora estudio el efecto de las siguientes variables sobre el porcentaje recuperado de sulfametazina en muestras de plasma fortificado:

- Velocidad de flujo de los solventes a través del cartucho.
- Volumen de plasma aplicado en el cartucho.
- Adición al estándar interno.

Se realizaron 19 ensayos a muestras de plasma fortificado fueron tratadas siguiendo el proceso descrito en la tabla 13.8 y 13.9. en cada uno de los ensayos las muestras de plasma fortificado fueron tratadas siguiendo el procedimiento descrito en la tabla 13.7.

Tabla 13.7 Procedimiento de la extracción en fase sólida para sulfametazina en plasma. (Estrasser-García, Ana Helén, 1998, 31pp)

PROCEDIMIENTO
ACONDICIONAMIENTO
2 ml de metanol y después 2 ml de buffer de fosfatos (pH = 7.4)
CARGA
Un volumen de plasma fortificado a una concentración conocida más 1 ml de aire.
LIMPIEZA
2 ml de buffer de fosfatos a un valor de pH 7.4 más 2 ml de aire
ELUSIÓN DE SULFAMETAZINA
2 ml de metanol más 1 ml de aire.

Se evaluo el efecto que tiene la velocidad de flujo de los solventes a través del cartucho Sep Pak C₁₈ en el porcentaje de recuperacion de la sulfametazina presente en plasma, con el fin de optimizar tiempo para el tratamiento de la muestra. Por otro lado se trato de minimizar la cantidad de plasma utilizado en la extracción en fase solida

También se estudio el efecto que tiene el utilizar el estándar interno en la extracción fase sólida. (Trujillo García, Ana Belen, 1998, 48-61 pp)

Tabla 13.8 Métodos de extracción* modificando la velocidad de flujo de los solventes y la presencia del estándar interno. (Trujillo García, Ana Belen, 1998, 54pp)

Procesos de extracción	Velocidad de flujo en el proceso de extracción			
	Acondicionamiento	Carga	Limpieza	Recuperación
Procedimiento 1*	5 ml/ 60 seg	0.2 ml / 60 seg	0.2 ml / 60 seg	0.2 ml / 60 seg
Procedimiento 2*	2 ml/ 60 seg	0.6 ml / 60 seg	1.0 ml / 60 seg	1.0 ml / 60 seg
Procedimiento 3*	2 ml /10 seg	0.2 ml / 10 seg	0.2 ml / 10 seg	0.2 ml / 10 seg

Tabla 13.9 Efectos de los factores estudiados sobre el porcentaje recuperado de sulfametazina preparada en plasma en el proceso de extracción. (Trujillo García, Ana Belen, 1998, 56pp)

Nº de ensayo	Cantidad de estándar interno (mg/ml)	ml de plasma utilizados	Procesos de extracción	% recuperado de sulfametazina
1	0	2	Procedimiento 1*	99.31
2	0	2		98.94
3	0	2	Procedimiento 2*	104.48
4	0	2		102.35
5	0	2	Procedimiento 2*	97.56
6	0	2		104.77
7	0	2		105.38
8	0	2		114.63
9	0	2		107.47
10	0	2		102.17
11	0	2		99.89
12	0	1	99.78	
13	0	1	99.96	
14	3.89	1	98.43	
15	3.89	1	100.31	
16	3.89	1	99.33	
17	3.89	1	99.46	
18	3.89	1	99.317	
19	3.89	1	100.97	

En la tabla 13.9 y en la figura 13.6 se muestran los resultados de los 19 ensayos realizados. Observamos que las mejores condiciones de extracción para la sulfametazina en

muestras de plasma son las correspondientes al procedimiento 3 con la adición de sulfatiazol, ya que los porcentajes recuperados se mantienen cercanos al 100%. Con este procedimiento de extracción se logra disminuir el tiempo de preparación de las muestras para el análisis cromatográfico con respecto al procedimiento 1 y 2 de extracción y además se disminuye la dispersión de los porcentajes recuperados por la adición del estándar interno (sulfatiazol) esto lo podemos constatar en la figura 13.7.

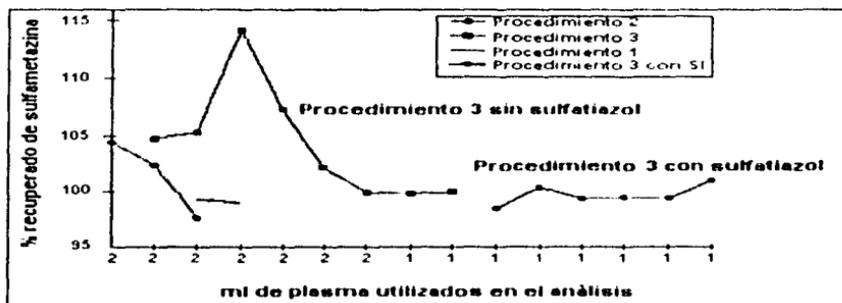


Figura 13.6 Relación entre el % de recuperación de sulfametazina con el procedimiento de extracción y el volumen utilizado. (Trujillo García, Ana Belén, 1998, 15p).

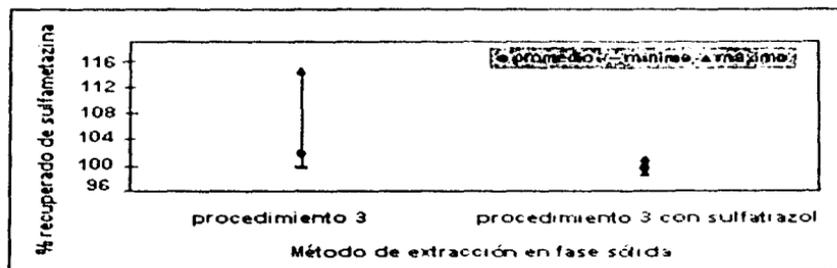


Figura 13.7 Comparación de la dispersión obtenida en los porcentajes recuperados de sulfametazina en función del método de extracción en fase sólida. (Trujillo García, Ana Belén, 1998, 15p).

En base a los estudios realizados se establecieron las siguientes condiciones óptimas para el tratamiento de muestras de plasma con sulfametazina para realizar el análisis cromatográfico. (Trujillo-Carrizo, Ana Belen, 1998, 48-61 pp)

Tabla 13.10 Condiciones óptimas para la extracción en la fase sólida de muestras de plasma con sulfametazina. (Trujillo-Carrizo, Ana Belen, 1998, 48-61 pp)

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE MUESTRAS DE PLASMA		
PREPARACIÓN DEL PLASMA CON SULFATIAZOL		
Tomar 1 ml de plasma y añadirle 0.5 ml de sulfatiazol a una concentración de 40 mg/m Agitar gentilmente.		
PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN EN FASE SÓLIDA PARA LA SULFAMETAZINA		
PROCESO	SOLUCIONES	VELOCIDAD DE FLUJO (ml/10 seg)
Acondicionamiento	2 ml de metanol y después 2 ml de buffer de fosfatos pH = 7.4. Desechar el líquido que salga.	2
Carga	Plasma fortificado con sulfatiazol más 1 ml de aire. Desechar el líquido que salga.	0.2
Limpieza	2 ml de buffer pH = 7.4 + 2 ml de aire. Desechar el líquido que salga.	0.2
Recuperación	2 ml de metanol + 1 ml de aire. Colectar el líquido que salga del cartucho.	0.2

ETAPA II: DESARROLLO DEL MÉTODO CROMATOGRÁFICO PARA CUANTIFICAR SULFAMETAZINA EN PLASMA.

Inicialmente se compararon los métodos en cromatografía líquida de alta resolución reportados para la sulfametazina con el fin de elegir un método que presentara el menor tiempo de retención para la sulfametazina. Se encontró un método adecuado, que al

implementarlo, se presentó el mismo tiempo de retención de la sulfametazina una sustancia endógena del plasma, por ello se decidió estudiar diferentes condiciones respecto a la fase

móvil con el fin de eliminar dicha interferencia. Se estudió el efecto de 7 fases móviles sobre el tiempo de retención y la pureza del pico cromatográfico de la sulfametazina. En todas las fases probadas contenían buffer de fosfatos como principal componente. La fase móvil que permitió separar la sulfametazina de la interferencia fue: acetonitrilo-buffer-de fosfatos (pH= 6.4) en una proporción 15:85 respectivamente. Como el uso de buffer en las fases móviles implica tiempos de lavado largos y cuidados especiales que aseguren la eliminación de sales en el sistema, ya que pueden precipitar dentro de las columnas, filtros o en tuberías del equipo cromatográfico, y además rayan los pistones y deterioran los sellos. Por consiguiente a pesar de ser adecuada la fase móvil encontrada se tuvo que proponer otra fase móvil. En la tabla 13. 11 se presenta la pureza de los picos cromatográficos correspondientes al sulfatiazol y a la sulfametazina al utilizar esta fase móvil

Tabla 13.11 Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Acetonitrilo-Buffer de fosfatos (pH = 6.4) 15:85. (Trujillo y García, Ana. Hekim, 1999, 34pp)

Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza	Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza
Sulfatiazol			Sulfametazina		
0.029	1.069	2.763	0.103	1.142	4.580
0.015	1.076	2.980	0.026	1.180	4.397
0.007	1.070	3.113	0.011	1.164	4.713
0.004	1.068	3.030	0.006	1.151	4.347

FASE MOVIL	T. R. (min)	Coleo	T. R. (min)	Coleo
	SULFATAZOL		SULFAMETAZINA	
CH ₃ CN - K ₂ HPO ₄ (pH= 6.4) 15:85	2.9	1.001	4.5	1.082

El ácido acético por no formar sales se uso como alternativa para eliminar los problemas que implica el uso de buffer de fosfatos. Además el ácido acético se reporta como fase móvil para muestras que contienen sulfametazina. (Trujillo García, Ana Belén, 1998, 43-63 pp.)

El ácido acético se estudio en diferentes proporciones con el metanol y el acetonitrilo.

Acetonitrilo-Metanol-Ácido acético (0.05%) 15:10:75

Acetonitrilo- Ácido acético (0.05%) 15:85

Acetonitrilo- Ácido acético (0.05%) 15:85

Los tiempos de retención y los coleos para los picos de sulfametazina y sulfatiazol en las fases móviles estudiadas se presenta en la tabla 13.12. Se observa que la fase móvil acetonitrilo-metanol-ác. Acético (0.05%) 15:10:75 genera el mayor coleo y el menor tiempo de retención para la sulfametazina. Para el resto de las fases móviles se puede apreciar que no existe gran diferencia en el coleo. (Trujillo García, Ana Belén, 1998, 48-63 pp.)

Por otro lado se realizó al análisis de pureza (tabla 13.13, 13.14 y 13.15) y espectral (figuras 13.8, 13.9 y 13.10) de los picos cromatográficos obtenidos de muestras de plasma fortificado en las fases móviles propuestas.

El análisis de pureza de la sulfametazina y sulfatiazol señalo que la única fase móvil que generaba un pico puro para la sulfametazina fue acetonitrilo-ácido acético (0.025%) 15:85, ya que se presenta un ángulo de pureza mayor al umbral de pureza (tabla 13.14) y su analisis espectral muestra un espectro diferente al de sulfametazina (señalado con una flecha en la figura 13.9), por consiguiente esta fase no es adecuada para cuantificar sulfametazina.

Para las otras dos fases móviles se probó su adecuabilidad al utilizar muestras de cabras tratadas con sulfametazina. Se encontró una interferencia con la sulfametazina en la fase móvil metanol-acetonitrilo-ác. acético (0.05%) 10:15:75, mientras que la fase móvil acetonitrilo- ácido acético (0.05%) 15:85 que permitió obtener una adecuada pureza para el

pico de la sulfametazina. Por otro lado esta última fase móvil es adecuada para cuantificar sulfametazina en plasma de cabra. (Trujillo García, *Anal. Quím.* 1998 48:63 pp)

Tabla 13.12 Fases móviles estudiadas con los respectivos tiempos de retención y coeloc para la sulfametazina. (Trujillo García, *Anal. Quím.* 1998 48: pp)

FASE MOVIL	T. R. (min)	Coeloc	T. R. (min)	Coeloc
	SULFATAZOL		SULFAMETAZINA	
CH ₃ CN - COOHCH ₃ (0.25%) 15:85	4.12	1.108	6.48	1.078
CH ₃ CN - COOHCH ₃ (0.5%) 15:85	4.12	1.100	6.34	1.087
CH ₃ CN - MeOH- COOHCH ₃ (0.5%) 15:10:75	2.72	1.171	4.12	1.157

Tabla 13.13 Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatazol y sulfametazina en la fase móvil: Metanol-Acetonitrilo-Ac. Acético (0.5%) 10:15:75 de muestras de plasma fortificado. (Trujillo García, *Anal. Quím.* 1998 48: pp)

Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza	Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza
Sulfatazol			Sulfametazina		
0.025	1.043	2.648	0.202	1.055	4.248
0.020	1.050	2.848	0.030	1.058	4.048
0.014	1.048	2.598	0.020	1.060	3.998
0.010	1.047	2.798	0.014	1.062	4.315

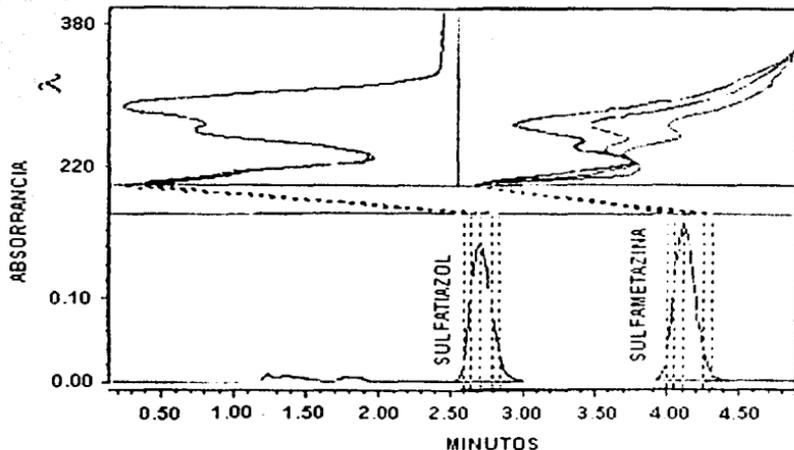


Figura 13.8 Análisis espectral de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina de muestras de plasma fortificado en la fase móvil: Metanol-Acetonitrilo-Ácido acético (0.05%) 10:15:75. (Trujillo García, Ana Belen, 1999, C. J. p.).

Tabla 13.14 Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Acetonitrilo-Ac. Acético (0.25%) 15:85 de muestras de plasma fortificado. (Trujillo García, Ana Belen, 1999, C. J. p.).

Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza	Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza
Sulfatiazol			Sulfametazina		
0.804	1.132	4.015	1.308	1.140	6.382
0.127	1.144	4.232	0.307	1.156	6.265
0.074	1.157	4.315	0.080	1.182	6.332
0.061	1.162	3.965	0.058	1.167	6.948

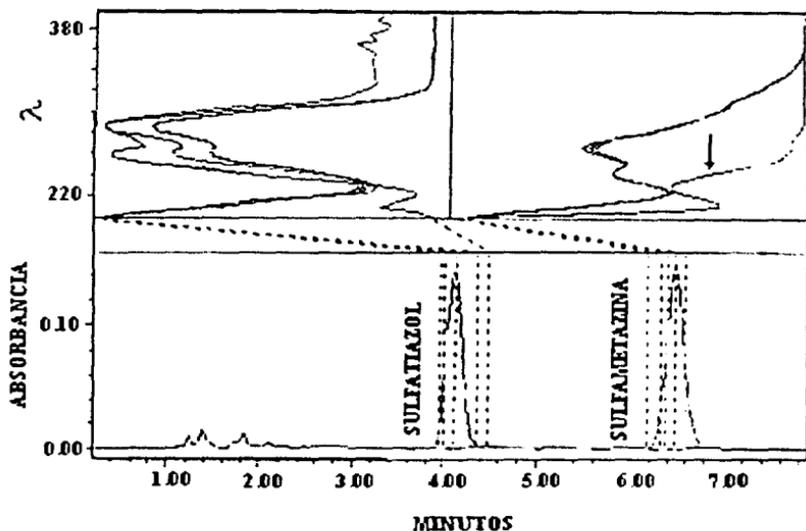


Figura 13.9 Análisis espectral de los picos cromatográficos de sulfatiazol y la sulfametazina de muestras de plasma fortificado en la fase móvil: Acetonitrilo-Ácido acético (0.25%) 15:85. (Tranquer García, *Acta Helv.* 1998 62p)

Tabla 13.15 Análisis de pureza de los picos cromatográficos de sulfatiazol y sulfametazina en la fase móvil: Acetonitrilo-Ac. Acético (0.5%) 15:85 de muestras de plasma fortificado. (Tranquer García, *Acta Helv.* 1998 63p)

Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza	Angulo de pureza	Umbral de pureza	Máxima impureza
Sulfatiazol			Sulfametazina		
0.059	1.061	4.322	0.075	1.081	6.505
0.042	1.063	4.238	0.046	1.085	6.255
0.035	1.066	3.872	0.037	1.085	6.055
0.031	1.067	3.922	0.035	1.087	6.122

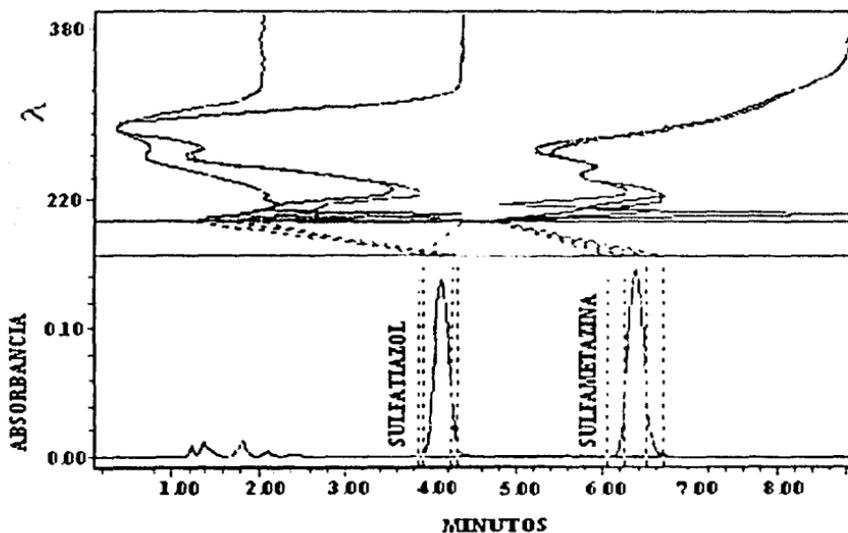


Figura 13.10 Análisis espectral de los picos cromatográficos de sulfatiazol y la sulfametazina de muestras de plasma fortificado en la fase móvil: Acetonitrilo-Acido acético (0.5%) 15:85. (Espinoza García, *Acta Farm.* 1993, 4:29)

La investigadora también realizó la validación del método y determino la estabilidad de sulfametazina llegando a las conclusiones que se muestran abajo. (Espinoza García, *Acta Farm.* 1993, 4:29, 30)

Las condiciones óptimas para tratar las muestras de plasma con sulfametazina y las condiciones cromatográficas establecidas para el método analítico respectivamente son:

- 1 El tiempo del tratamiento del plasma en 8 minutos.
- 2 Los porcentajes recuperados de sulfametazina de 101.3 ± 2.12
- 3 El uso de cantidades pequeñas de plasma y solventes 1 y 2 ml respectivamente, más 0.5 ml de sulfatiazol estandar interno.

- ☞ Columna Octadecilsilano
- ☞ Velocidad de flujo 1 ml/min
- ☞ Volumen de inyección: 20 μ l
- ☞ Fase móvil: Acetonitrilo: Acido acético 0.5% (15:85).

Por otro lado, el método desarrollado mostró ser:

- ☞ Capaz de cuantificar sulfametazina en plasma de cabra a partir de 2.9 μ g/ml con coeficientes de variación de 0.5 al 3%.
- ☞ Específico para sulfametazina capaz de discriminar los productos de biodegradación y sustancias endógenas contenidas en el plasma de cabra.
- ☞ Reproducible y lineal en el intervalo de concentraciones de sulfametazina de 4 a 40 μ g/ml.
- ☞ Exacto y preciso en el intervalo de concentraciones de sulfametazina de 4 a 40 μ g/ml.

Por último, cabe señalar según los estudios realizados, que por su estabilidad, las muestras de sulfametazina en plasma y metanol se pueden almacenar hasta por 30 días en el caso de que no se pudieran procesar inmediatamente. (T. FERRER GARCÍA, Ana Belén, 1998 48-53 pp)

PARTE II
ASPECTOS
COMPUTACIONALES

**CAPITULO XIV:
ASPECTOS
COMPUTACIONALES**

14.1 LA PC ¿QUÉ ES Y QUÉ PUEDE HACER?

PC es la abreviación de "Personal Computer", donde "computer" es la palabra inglesa para ordenador. Esa es la razón por la que muchos hablan de computadora en vez de PC.

El ordenador es una computadora, una calculadora muy sofisticada, porque todo lo que hace tiene que ver con números. No importa si se dibuja una figura, redacta una carta, compone canciones o edita videos. Detrás de estos se esconde una gran cantidad de ceros y unos, con los cuales el ordenador hace juegos malabares en un tiempo record. Afortunadamente, todos estos cálculos se producen siempre en un segundo plano, y el usuario únicamente percibe los resultados. (Bretchenaber Ltd. 1996. 19-22 pp.)

"Los ordenadores existen desde hace 50 años, pero personales sólo lo son desde 1981"

Lo que se puede hacer con una PC va más allá de jugar y llevar correspondencia privada, a diferencia de una cafetera no tiene una aplicación de uso específica. Aunque si se le incorpora al PC unos cuantos accesorios y lo equipa con los programas adecuados, las posibilidades de uso se amplían increíblemente ya que puede:

- Capturar y editar textos, controlando la gramática y la ortografía.
- Dibujar y crear gráficos.
- Crear tablas y realizar cálculos complicados.
- Tener la posibilidad de administrar datos, por ejemplo direcciones, mercancías en existencia, clientes y proveedores.
- Llevar la contabilidad.
- Comunicarse con otros ordenadores a través de la línea telefónica y enviar faxes directamente desde el procesador de textos
- Ver televisión o editar video

Y esto sólo por mencionar algunos ejemplos. (Bretchenaber Ltd. 1996. 19-22 pp.)

14.2 LA COMPUTADORA EN LA EDUCACIÓN

El tema de las computadoras es un tema apasionante y que desde hace algunos años, su influencia se deja sentir cada vez más de tal manera, que en esta época esta se da en todos los ámbitos. La educación no está exenta de esta influencia y se podría decir que las computadoras han venido a revolucionar muchos aspectos fundamentales de esta. Así podemos decir que cuando hablamos de computación y educación quedan implícitas una serie de relaciones que se establecen entre el proceso educativo y el gran campo de la computación. Esta relación es posible manejarla desde tres enfoques como se menciona en una investigación realizada en el Centro de Estudios Educativos de la UNAM, *educación en computación*, en este caso se habla de la computación como objeto de estudio, *educación por computación* que es el que más se relaciona con nuestro trabajo como profesores, (aplicaciones de la computación como medio de apoyo) y la *educación para la computación* que más que aprender computación se refiere a la necesidad de tomar en cuenta a la computación como un elemento de la cultura de esta época, y para el mundo futuro que ya estamos visualizando, esto es en cuanto a la forma de conseguir información, tomar decisiones, resolver problemas etc. (<http://www.cedya.mx/educacion/areas/computacion/educomp.html>).

La computadora que nació a finales de los años 50's, principios de los 60's, fue construida como una máquina para enseñar, ha tenido un crecimiento exponencial, tanto en sus aplicaciones como en la transformación de sus componentes hardware y software, de tal suerte que actualmente vivimos una guerra para mantenernos actualizados en esta área y sentir que somos competentes. En sus inicios la computadora fue utilizada para resolver problemas y para la programación, hoy en día ha sido tal su transformación que se utiliza para hacer un sin número de cosas, resultando especialmente atractiva para los jóvenes que están creciendo con ella. (<http://www.cedya.mx/educacion/areas/computacion/educomp.html>).

A pesar de que en México el uso y equipamiento en las escuelas de computadoras tiene un atraso considerable, es un hecho innegable el uso extendido que ha tenido la computadora a nivel internacional y de ahí que podamos clasificar esta en tres grandes modos de empleo

- ↻ Procesamiento de información (herramienta)
- ↻ Interacción
- ↻ Comunicación

Procesamiento de información incluye: Procesadores numéricos, de palabras, auxiliares de sistemas gráficos, sistemas manejadores de bases de datos, sistemas de autoedición, hojas de cálculo ampliadas y sistemas integrados.

Función pedagógica: Disseminación de información, desarrollo de habilidades verbales, aprendizaje de idiomas, desarrollo de habilidades de procedimiento, aprendizaje de solución de problemas aprendizaje de habilidades analíticas, aprendizaje de habilidades de presentación y aprendizaje de habilidades de expresión artística.

(<http://www.usd.edu.pe/educacion/areas/computacion/cecidia/cecidia.html>)

Interacción: Evaluación automatizada, instrucción asistida por computadora, video interactivo, hipermedios, realidad virtual y multimedia interactivos inteligentes.

Función pedagógica: Ejercitación y práctica, presentación de información, solución de problemas, enseñanza tutorial, juegos y simulaciones. (<http://www.usd.edu.pe/educacion/areas/computacion/cecidia/cecidia.html>)

Comunicación: Bancos de información interactivos, correo electrónico, sistemas de conferencias por computadora y sistema de comunicación multimedia por computadora

Función pedagógica: Aprendizaje de información verbal, desarrollo de la expresión, desarrollo de las habilidades para el análisis y síntesis de texto, desarrollo de un juicio crítico y solución participativa de problemas. (<http://www.usd.edu.pe/educacion/areas/computacion/cecidia/cecidia.html>)

Así, MULTIBOL es un programa que se encuentra vinculado con los tres modos de empleo anteriores, ya que disemina información, es un multimedia interactivo y además permite la comunicación por medio de la computadora.

14.3 SOFTWARE EDUCATIVO

El software educativo son programas creados con la finalidad de ser utilizados como recurso didáctico, facilitando con ello el proceso de enseñanza aprendizaje.

Sus inicios datan de 1924 cuando S. L. Pressey inventó una máquina autocorrectora (La Pressey Drum Tutor) basada en el principio pregunta-respuesta, Pressey descubrió que la eficiencia del aprendizaje aumentaba considerablemente. Más tarde, B. F. Skinner, Psicólogo, planteó por primera vez la enseñanza programada planteada desde un punto de vista psicológico y de ahí se le conoció como el padre de la educación programada. Pero no fue sino hasta 1974 que se empezó a generar software educativo y hasta a mediados de los 80's que se produjeron los primeros tutoriales. (García B. M. 1994: 11pp)

Respecto a la variedad o tipos de software educativo podemos mencionar la siguiente clasificación:

- ↳ De lección
- ↳ ejercitadores
- ↳ sistemas tutoriales
- ↳ sistemas tutoriales inteligentes
- ↳ simuladores

De lección: Estructura la información de manera lineal, mantiene un bajo nivel de interacción con el alumno, y tienen como propósito fundamental apoyar a la exposición de un tema por parte del maestro. (http://www.midi.com/educacion/tecnologia/computacion/lecciones.html)

Ejercitadores: Presentan un problema concreto que el alumno debe resolver. No contiene explicaciones sobre la naturaleza del problema. Para su construcción presupone que el alumno o usuario tiene los conocimientos básicos previos para resolver dicho problema. (http://www.midi.com/educacion/tecnologia/computacion/lecciones.html)

Sistemas tutoriales: En estos sistemas se mantiene una interacción continua entre la computadora y el alumno o usuario. (<http://www.uady.mx/educacion/servicios/epromed/ceciha/ctbn.html>)

Sistema tutoriales inteligentes: Tienen las mismas características que los anteriores, pero éstos tienen la propiedad de detectar el nivel de conocimiento que tiene el usuario en relación al tema de objeto. Esto permite que la exposición del material se personalice, no solo en el punto inicial, sino en las posibles bifurcaciones que contenga.

(<http://www.uady.mx/educacion/servicios/epromed/ceciha/ctbn.html>)

Simuladores: Una simulación es una representación fiel de un proceso real. éstos obedecen a un modelo interno que incluye el mayor número de variables que, en efecto, modulan el comportamiento del sistema real. Este tipo de software educativo convierte a la computadora en un laboratorio informático. (<http://www.uady.mx/educacion/servicios/epromed/ceciha/ctbn.html>)

Juegos educativos: En todos los tipos de software educativo se presentan aspectos lúdicos que tienden a mantener la atención del usuario sobre la pantalla, y aspectos formales. Los juegos educativos tienden a dar información a usuario mientras juega.

(<http://www.uady.mx/educacion/servicios/epromed/ceciha/ctbn.html>)

MULTIBOL es un software educativo que quedaría dentro de la clasificación de Sistemas Tutoriales, ya que permite la interacción continua entre la computadora y el usuario, mostrándole a este último la información de forma práctica, atractiva y amena

14.4 ¿QUÉ ES LO QUE CONVIERTE UN PC EN UN MPC?

Para convertir la PC normal en una PC multimedia, hay que contar con una tarjeta de sonido para la audición y grabación de sonidos de todo tipo y con una unidad de CD-ROM, ya que el software multimedia se comercializa principalmente en este formato. Además harán falta unas bocinas o un equipo de alta fidelidad para la audición y un micrófono para la grabación de sonidos. (Hernández, 1 de 1998: 114, pp)

El concepto multimedia no exige gran cosa de nuestra PC, con un hardware de mediana calidad basta. Para la tarjeta de sonido, da exactamente igual que se tenga un 486 antiguo o un Pentium[®] ya que ella hace el trabajo por su cuenta. Para correr aplicaciones multimedia desde un CD, debería disponerse de un Pentium, porque, de lo contrario, las animaciones y los videos no se proyectan con fluidez. Dado que en todo el concepto, la óptica juega un papel importante, tampoco habría que escatimar con la tarjeta gráfica y la pantalla. (Herrera, Escuder, 1 de 1996, 358 pp.)

De está forma un MPC es una herramienta de desarrollo cuya única limitante es la imaginación del programador.

14.5 EL MUNDO DE LOS MULTIMEDIOS

En la actualidad, los nuevos medios para transmitir información y para uso en el ordenador (computadora), han ido adquiriendo categoría y aceptación, de modo que se ha llegado al concepto "multimedia" que no significa otra cosa que "muchos medios". Con estos medios se implican más sentidos que con el PC convencional. (Herrera, Escuder 1 de 1996, 357 pp.)

Multimedios y multimedia son palabras utilizadas para referirse a equipos informáticos (PCs) o productos tecnológicos (CD-ROM) que permiten ver y escuchar información audiovisual. El concepto incluye a los sistemas que permiten ir saltando de información en información a partir de enlaces gráficos o texto. (www.revistaenlinea.com/15/multi.htm)

Es corriente utilizar sistemas monomedios para comunicarnos, esto es sonido, la imagen (fija y en movimiento) y texto. El multimedios supone la comunicacion utilizando muchos de esos métodos al mismo tiempo. Por encima de los sistemas multimedios, encontramos los hipermedios que son aquellos que permiten interactividad entre varios tipos de medios. Cuando navegamos por los contenidos de un CD-ROM lo hacemos sobre un producto hipermedios y no multimedios. (www.revistaenlinea.com/15/multi.htm)

Analizando con más detalle éste término observaremos que podremos diferenciarlo de acuerdo a dos criterios:

- El área multimedia, que es el resultado de combinar la información de los monomedios (teléfono, televisión, etc.)
- La producción multimedia que es el proceso de elaborar productos interactivos o hipermedios en el que se integran sonido, imágenes, textos, video...

14.5.1 UN POCO DE HISTORIA

La tecnología multimedia actual es el resultado del desarrollo de avances en los medios de comunicación que se han producido en últimos 30 años. Televisión a color, sistemas de video, microcomputadoras, constituyen la base tecnológica que desemboca en el multimedia. En la década de los 90 aparecen los CD-ROM, que popularizan al multimedia. Por otro lado llega la Internet y su mejor aliada la Web o Telaraña Mundial, que hacen posible el desarrollo del multimedia en línea (www.revistaenlinea.com/75_multimedia)

Nuestros tiempos y los próximos años estarán caracterizados por una enorme lucha entre empresas que buscarán la forma de posicionarse para controlar esta nueva y poderosa forma de transmitir ideas y divulgar información mediante este tipo de sistemas, sin dejar de mencionar claro esta la importancia que estos están adquiriendo en la educación

(www.revistaenlinea.com/75_multimedia)

14.5.2 MULTIMEDIA Y EDUCACION

La riqueza de los elementos audiovisuales, combinados con el poder del computador, añaden interés, realismo y utilidad al proceso de comunicación. Así, al tomar en cuenta los estudios que se han realizado sobre el grado de efectividad en el proceso de retención de información de acuerdo con determinados medios, se llega a la

conclusión de que a la información que se adquiere tan solo por vía auditiva (ej: radio), logra retener un 20%; con la información que se adquiere vía audiovisual (ej: TV) se retiene un 40%; mientras que la información que se adquiere vía audiovisual y con la cual es posible interactuar (como es el caso de Multimedia) se logra retener un 75%. Esto nos lleva a pensar que Multimedia es, por encima de cualquier otra cosa que se pueda decir "la herramienta de comunicación mas poderosa que existe"; y es plenamente aplicable en cualquier campo, desde la educación hasta los negocios, dándoles a cada uno una serie de beneficios no alcanzables fácilmente por otros medios aislados.

(<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/procedimientos.html>)

Los profesores se han dado cuenta de las grandes posibilidades que los CD-ROMs brindan en materia educativa: son obras cada día más completas que motivan por su gran número de estímulos, el aprendizaje. Por otro lado, el estudiante accesa a la información en forma diferente; descubre videos, mapas, animaciones y otros documentos, que le ayudaran a relacionar y a comprender mejor la información

(http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/aplicacion_real.html)

Los productos educativos multimedia son instrumentos muy poderosos para una enseñanza activa, basada en el descubrimiento, la interacción y la experimentación. Su aporte principal reside en su contribución a la realización de una pedagogía activa. No obstante, su introducción en la práctica diaria de las instituciones educativas y de formación requiere enfoques nuevos en la organización de las situaciones de aprendizaje y sus distintos componentes, individual o en grupo.

Los recursos multimediales son sumamente atractivos y pueden ayudar a generar la ilusión de motivar al alumno y producir mejores aprendizajes. Sin embargo, la experiencia está mostrando también que, mal elegidos en función del grupo escolar e inadecuadamente utilizados:

- a) potencian la fragmentación del conocimiento,

- b) producen saturación de información, elevan los umbrales de impacto y velocidad en las imágenes que un alumno requiere como estímulo para interesarse.
- c) Centran la atención en aspectos superficiales y no relevantes del conocimiento.

(http://www.upa.pe/icc/computacion/multimedia/aplicacion_real.html)

MULTIBOL es un programa que fue desarrollado cuidando no caer en los puntos anteriores, debido a que contó con el personal especializado que guió al autor de forma que sólo se mostraran los temas específicos en relación al diseño de Bolos de Sulfametazina y las imágenes, animaciones y sonidos sólo fueron utilizados para reforzar el concepto sin caer en excesos.

En resumen, cuidando los puntos anteriores podemos decir que: MULTIBOL apoya la educación al facilitar la transmisión de información dando ejemplos de estudios reales, incrementa la productividad al simplificar la comunicación, elimina los problemas de interpretación y estimula la creatividad e imaginación al involucrar a los sentidos. Permite mostrar imágenes de gran colorido y excelente resolución, animación y video real y finalmente, Además permite utilizar el texto para interactuar con los sistemas de información. (<http://www.upa.pe/icc/computacion/multimedia/previordenamen.html>)

14.5.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS MULTIMEDIA

Las características de los sistemas multimedia son cuatro *interactividad*, *ramificación*, *transparencia* y *navegación* enseguida se define cada una de ellas:

INTERACTIVIDAD

Denominamos *interacción* a la comunicación recíproca, a la acción y reacción.

(<http://www.upa.pe/icc/computacion/multimedia/interactividad.html>) Así, *interactividad* significa que el usuario tiene el control y puede acceder la información precisa que está buscando, adentrándose en los

tópicos que le son de interés e ignorando aquellos que conoce bien. Haciéndolo a su propio ritmo y en el momento en que él lo decida. A diferencia de un video o una presentación convencional (diapositivas, láminas de computadora y acetatos) la interactividad permite participar activamente, estimulando la curiosidad del usuario y permitiendo que éste imponga su voluntad. (<http://www.udp.cl/pa/secc/tema/temas/multimedia/procedimientos.html>).

RAMIFICACIÓN

Es la capacidad del sistema para responder a las preguntas del usuario encontrando los datos precisos entre una multiplicidad de datos disponibles. Es una metáfora, utilizada hace tiempo por la enseñanza programada, inspirada en la forma en que crecen los árboles, con un tronco central del que nacen distintas ramas, que se van haciendo cada vez más estrechas a medida que se alejan del tronco. Gracias a la ramificación, cada alumno puede acceder a lo que le interesa, prescindiendo del resto de los datos que contenga el sistema, favoreciendo la personalización. (<http://www.udp.cl/pa/secc/tema/temas/multimedia/estructuras.html>).

TRANSPARENCIA

En cualquier presentación, la audiencia debe fijarse en el mensaje, más que en el medio empleado. En nuestro caso debemos insistir en que el usuario, el alumno, debe llegar al mensaje sin estar obstaculizado por la complejidad de la máquina. La tecnología debe ser tan transparente como sea posible, tiene que permitir la utilización de los sistemas de manera sencilla y rápida, sin que haga falta conocer cómo funciona el sistema

(<http://www.udp.cl/pa/secc/tema/temas/multimedia/estructuras.html>).

NAVEGACIÓN

En los sistemas multimediales llamamos navegación a los mecanismos previstos por el sistema para acceder a la información contenida realizando diversos itinerarios a partir de

múltiples puntos de acceso, y que dependen de la organización lógica del material elaborada en el diseño (secuencial, en red y en árbol de decisiones), las conexiones previstas entre los nodos y la interfase diseñada para ser utilizada por el usuario. Los sistemas Multimedia nos permiten "navegar" sin extraviarnos por la inmensidad del océano de la información contemporánea, haciendo que la "travesía" sea grata y eficaz al mismo tiempo. (<http://www.stp.ac.pa/stichua/hipertexto/multimedia/aspectoscom.html>)

14.5.4 LOS MATERIALES MULTIMEDIA

Son todos aquellos elementos que configuran una aplicación multimedia, una posible clasificación sistemática tradicional sería:

- **Hipertexto:** es fundamental como elemento que facilita la atomización de los contenidos mediante nodos y la interrelación entre ellos mediante enlaces. Un ejemplo actual de lo que representa el hipertexto en la actualidad son las páginas Web (<http://www.stp.ac.pa>) y su programación mediante el lenguaje HTML (<http://www.stp.ac.pa/html/>).
- **Imágenes:** Fueron los primeros elementos multimedia que se incorporaron al texto, siguiendo una estética cercana al libro en cuanto suponían la ilustración de dichos contenidos textuales. Su obtención es variada, p.e. fuentes externas, dibujo, escaneado, foto y vídeo digital, obtención dinámica a través de datos. Los procesos de manipulación de imágenes requiere asimismo de una tecnología sofisticada en temas como intercambios de formatos, escalado, filtrado y manejo del color mediante paletas. Los formatos más utilizados son BMP (Bitmap), GIF (Graphic Interchange Format) y JPEG (Joint Picture Expert Group).
- **Animaciones:** Es un apartado interesante por las múltiples posibilidades que ofrecen tanto desde el punto de vista estético como para efectuar demostraciones y simulaciones. Podemos hacer una cierta clasificación sistemática de los tipos

de animaciones, considerando por una parte las que podemos considerar animaciones planas y que están íntimamente relacionadas con los dibujos animados clásicos. Por otra parte podemos considerar las animaciones 3D bastante más espectaculares aunque más costosas de realizar, dentro de estas destacan por su importancia en la actualidad sobre todo en el mundo Internet las relacionadas con la generación de Realidad Virtual.

- **Video:** La realización de video para ser incluido en una aplicación multimedia presenta la misma problemática que la realización estándar de video con el añadido posterior de su digitalización. Esto incluye la realización de un guión, los procesos de producción y la realización del mismo. Los estándares más utilizados de video son el formato AVI (Audio Video Interleaved) (<http://www.intel.com/technology/multimedia/avi.htm>) y el formato MPEG (Motion Picture Expert Group) (<http://www.mpeg.com/>).
- **Sonido:** Posiblemente sea el sonido el elemento más importante dentro de una aplicación multimedia, basta para ello, por ejemplo, con visualizar la animación ejemplo incluida anteriormente sin sonido para comprender el efecto que causa la presencia o ausencia del mismo. Dentro del sonido podemos distinguir dos tipos fundamentales las locuciones y la música y efectos especiales. Vale la pena comentar la existencia de distintos tipos de formatos entre los que destacan los WAV obtenidos por digitalización de sonido a través de un conversor analógico/digital y los MIDI (<http://www.midi.org/>), obtenidos a partir de la conexión de un instrumento musical con un ordenador a través de un interfaz MIDI (Musical Instruments Digital Interface). (<http://www.sound.sony.com/PRO/ST/TYPE/PRO/ALL/>)

(<http://www.sony.com/info/multimedia/multimedia/sonny/multimedia.html#multimedia>)

Dando un vistazo en MULTIBOL nosotros encontraremos hipertexto, imágenes, animaciones, video y sonido, los cuales son manejados para ilustrar un concepto, mostrar un proceso, los componentes de un equipo, las partes que constituyen los dispositivos intrarruminales, los resultados de un experimento y la fisiología de la cabra entre otros aspectos.

14.5.5 EDICIÓN Y PRODUCCIÓN DE MULTIMEDIOS

Los productos multimedia se pueden producir para su utilización fuera de línea (off-line) y en línea (on-line).

Un producto fuera de línea típico es un disquete o un CD-ROM (Por ejemplo MULTIBOL). Para ver el producto multimedia, en este caso, se requiere de un equipo dotado con elementos que permiten reproducir imágenes y sonidos. Normalmente son computadoras personales con periféricos que incluyen tarjetas multimedia, bocinas estereofónicas, monitores a color de alta resolución y unidades lectoras (drives) de CD-ROM.

Un producto "en línea" multimedia típico es una página web que incluye gráficos, textos y otros elementos dinámicos. (www.wiscarsol.com/75_multimedia)

14.5.6 CREACIÓN DE UN PRODUCTO MULTIMEDIA

El desarrollo de un producto multimedia profesional requiere de un equipo de trabajo multidisciplinario. Al igual que el rodaje de una película o un documental, requiere de productores, editores, directores, guionistas, diseñadores, programadores, técnicos audiovisuales, y operadores de tratamiento digital de sonido y video.

Las etapas de elaboración son a rasgos generales:

- **Diseño del producto:** elaboración del proyecto, guionización, estructuración.
- **Producción:** redacción de los textos, elaboración de los videos, efectos de sonido, animaciones virtuales, captura y retoque de imágenes
- **Integración y prueba:** incluye todos los trabajos de programación destinado a colocar las piezas en su sitio con los enlaces previstos

- **Promoción y Distribución:** Para proceso fuera de línea el CD-ROM debe empacarse de acuerdo a mercado objeto, promoverse y distribuirse por los canales seleccionados. Si es por medio de Internet se realizará a partir de un proveedor de servicios.

Navegando por MULTIBOL, podemos ver reflejados varios de los pasos anteriores. MULTIBOL muestra en su diseño un fondo específico para cada capítulo, texto, íconos, imágenes, video, sonidos y animaciones, este también muestra una navegación tipo compuesta (ver más adelante) para la cual fue necesario contar con los diagramas de flujo y de navegación. El único paso que en este momento le faltaría a MULTIBOL sería el de prueba, depuración, promoción y distribución, pero que será llevado a cabo posteriormente.

14.5.7 APLICACIONES ESPECÍFICAS QUE PUEDEN TENER UNA PRESENTACIÓN MULTIMEDIA

Con la imaginación como única frontera, las aplicaciones de la multimedia son cuantiosas algunas de estas se presentan a continuación:

- ↙ CD-ROM interactivo
- ↙ Presentación corporativa
- ↙ Material promocional
- ↙ Páginas de Internet
- ↙ Cursos de capacitación (C.B.T.- Computer Based Training)
- ↙ Presentación masiva
- ↙ Comunicación Interna y capacitación en Intranets
- ↙ Campañas de correo directo
- ↙ Catálogo de productos o servicios
- ↙ Lanzamiento de un nuevo producto
- ↙ Módulo de Información con *touchscreen*

- ☞ Herramienta de ventas
- ☞ Punto de venta electrónico
- ☞ Módulos de demostración de productos
- ☞ Memoria de un evento
- ☞ Protectores de pantalla (*screen savers*)
- ☞ Índice Interactivo para respaldo de información en CD
- ☞ Manuales de usuario, de servicio o de referencia

TUTORIALES

- ☞ Paquetes de entrenamiento para el staff o franquicias
- ☞ Reportes anuales o presentaciones de resultados
- ☞ Publicaciones digitales
- ☞ Módulos en stands para ferias y exposiciones
- ☞ Simuladores
- ☞ Visitas a lugares virtuales o remotos (Presencia Virtual)
- ☞ Realidad Virtual
- ☞ Juegos y paquetes de entretenimiento
- ☞ Programas educativos y de enseñanza
- ☞ Prototipos interactivos
- ☞ Recopilación de vida y obra
- ☞ Demostradores electrónicos para agencias automotrices
- ☞ Árboles genealógicos interactivos con imágenes, sonido y video
- ☞ Archivo muerto de imágenes, sonidos, videos

Y tantas otras como la imaginación lo permita.

(<http://www.spa.gov.pa/revista/temas/multimedia/previo/derechos.html>)

14.6 VENTAJAS DE MULTIBOL

MULTIBOL es un sistema multimedia que ofrece un sin número de ventajas y las desventajas son casi nulas, a continuación mencionamos estas:

Las ventajas de MULTIBOL son:

- ↳ Ofrecen la posibilidad de controlar el flujo de información.
- ↳ MULTIBOL contiene una gran cantidad de información, confiable, con rapidez de acceso y durabilidad.
- ↳ Integra todas las posibilidades de la Informática y de los Medios Audiovisuales.
- ↳ La información audiovisual que contiene este sistema multimedia puede ser utilizada para varias finalidades de una institución educativa.
- ↳ Por su buen diseño no corre el peligro de obsolescencia, puesto que pueden actualizarse con facilidad los contenidos con pequeños cambios en el software.
- ↳ Puede darse una mejora en el aprendizaje ya que el alumno avanza por el sistema según su ritmo individual de aprendizaje. Puede pedir información, animarse a penetrar en temas nuevos cuando tenga dominados los anteriores, seguir sus intereses personales.
- ↳ Puede incrementarse la retención. La memorización de núcleos de información importantes aumentará significativamente gracias a la interacción y a la combinación de imágenes, gráficos, textos, junto a las simulaciones con representaciones de la vida real.
- ↳ Puede aumentar la motivación y el gusto por aprender. El aprendizaje se convierte de este modo en un proceso lúdico.
- ↳ Puede, eventualmente, reducirse el tiempo del aprendizaje debido a que
 - El alumno impone su ritmo de aprendizaje y mantiene el control.
 - La información es fácilmente comprensible
 - La instrucción es personalizada y se adecua a cada estilo de aprender
 - El refuerzo es constante y eficaz.

- 4. MULTIMEDIA tiene la ventaja a diferencia de otros software de presentarse en idioma español.

En general, podemos decir que los sistemas multimedia pueden convertirse en forma creciente y en función de la evolución de las tecnologías que lo sustentan en uno de los medios de instrucción de más calidad. (http://www.ulp.ar/pa/area/computacion/multimedia/aplicacion_real.html)

14.7 DESVENTAJAS DE MULTIMEDIA

- ❖ Falta de estandarización
- ❖ Requiere de la computadora forzosamente y de ciertos requisitos mínimos en ella.

(http://www.ulp.ar/pa/area/computacion/multimedia/aplicacion_real.html)

14.8 HIPERTEXTO

Hemos definido *hipertexto* como un grupo no lineal de nodos entrelazados. (<http://www.ircledelebrava.com.ar/lebrava/eb/internet/lebrava01/>)

Se trata de una tecnología de la información cuya principal característica es su capacidad para emular la organización asociativa de la memoria humana. La posibilidad de construir una memoria sin limitaciones ni olvidos confiere un gran potencial a sistemas de este tipo, que pueden aplicarse a toda clase de sistemas relacionados con el procesamiento de información o con el pensamiento. Desde un punto de vista técnico, Hipertexto es una tecnología que organiza una base de información en bloques discretos de contenido llamados nodos, conectados a través de una serie de enlaces cuya selección provoca la inmediata recuperación de la información destino. De otra manera, la organización hipertextual permite enlazar información que este relacionada, por lo que se puede navegar a través de un entramado de nodos, de acuerdo con las preferencias o las necesidades de adquisición de conocimiento que se tengan en cada momento. (<http://www.ircledelebrava.com.ar/lebrava/eb/internet/lebrava01/>)

La figura muestra a grandes rasgos la diferencia entre texto e hipertexto.

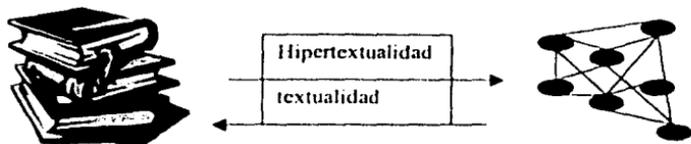


Figura 14.1 Diferencia entre texto e hipertexto.

El término Hipertexto fue utilizado por primera vez a mediados de los sesenta por [Theodoro Nelson 1967] para describir la idea de un sistema que permitiese una escritura y lectura no estrictamente lineales, sino ajustadas a procesos más próximos al modelo humano, de forma que al ser conocida a la perfección por los usuarios su utilización sería más intuitiva. (http://roble.pntu.mx/es/~blanco1/pagina_04.html)

La técnica del Hipertexto se puede utilizar para escribir o para leer, como herramienta de lectura el autor debe tener en cuenta que las necesidades particulares de cada lector determinan el estilo que va a seguir: secuencial (como una novela), navegación (paso aleatorio de un concepto a otro) o búsqueda (mediante consultas).

14.8.1 ELEMENTOS BÁSICOS DE UN HIPERTEXTO

Son dos: nodo y enlace. (http://roble.pntu.mx/es/~blanco1/pagina_04.html)

El nodo

Elemento constitutivo de un hipertexto que contiene una cantidad discreta de información (texto, imágenes,...). Suelen clasificarse por la forma de visualización en la pantalla: marco (cantidad fija de espacio en la pantalla) y ventana (toda la pantalla)

(http://roble.pntu.mx/es/~blanco1/pagina_04.html)

El enlace

Es una conexión entre dos nodos que proporciona una forma de seguir las referencias entre un origen y un destino. Deben ser fáciles de activar y deben producir una respuesta suficientemente rápida. (http://roble.pucp.pucp.es/~oblanco1/pagina_04.htm)

14.8.2 MODOS DE ACCESO A LA INFORMACIÓN HIPERTEXTUAL

Los tres modos de recuperación de la información más usuales son:

Navegación siguiendo los enlaces (es la forma primaria de acceso).

Utilización de navegadores gráficos (facilitan la orientación del usuario al presentarle mapas gráficos de su posición dentro del hipertexto, usando por lo tanto elementos activos. Algunos de éstos sistemas presentan uno de los problemas ya mencionados: la sobrecarga de información, esto es, la información adicional que necesita el usuario para poder manejarlos).

Búsqueda mediante consultas al sistema. (http://roble.pucp.pucp.es/~oblanco1/pagina_04.htm)

HIPERMEDIA

La unión de las dos tecnologías de la información arriba mencionadas, hipertexto y multimedia, constituyen lo que se denomina Hipermmedia; el resultado de esta conjunción ha dado lugar a sistemas de gran riqueza expresiva y con una poderosa organización, aunque por supuesto no exentos de problemas: la desorientación y la sobrecarga de conocimiento

(http://roble.pucp.pucp.es/~oblanco1/pagina_04.htm)

Hipermmedia conjuga los beneficios de las técnicas que la componen: multimedia proporciona una gran riqueza en los tipos de datos, dotando de mayor flexibilidad a la expresión de la información; el hipertexto aporta una geometría que permite que estos datos

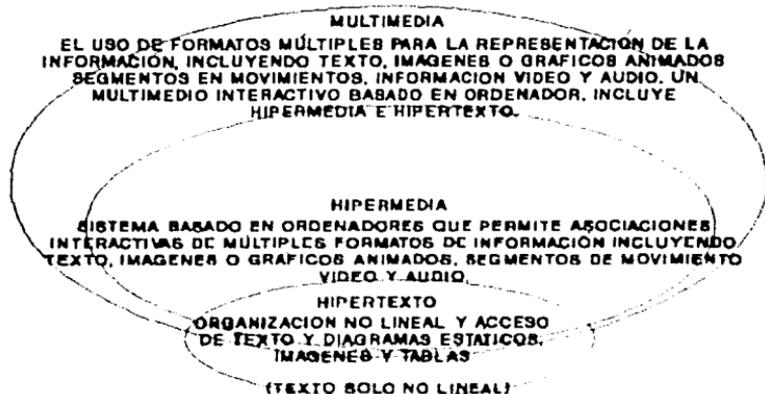
puedan ser explorados y presentados siguiendo diferentes secuencias, de acuerdo con las necesidades del usuario. (<http://repositorio.cebsi.gov.br/bitstream/handle/10269/44148>)

14.9 MULTIMEDIA, HIPERTEXTO E HIPERMEDIA

A grandes rasgos resumimos:

- **HIPERTEXTO:** Organización no lineal de acceso a la información textual.
- **HIPERMEDIOS:** Uniones interactivas de información que está presentado en múltiples formas que incluyen texto, imágenes y múltiples formatos que incluyen gráficos animados, segmentos en movimientos, sonidos y música.
- **MULTIMEDIAS:** Referidos a los múltiples formatos de medios para presentar información. (<http://repositorio.cebsi.gov.br/bitstream/handle/10269/44148>)

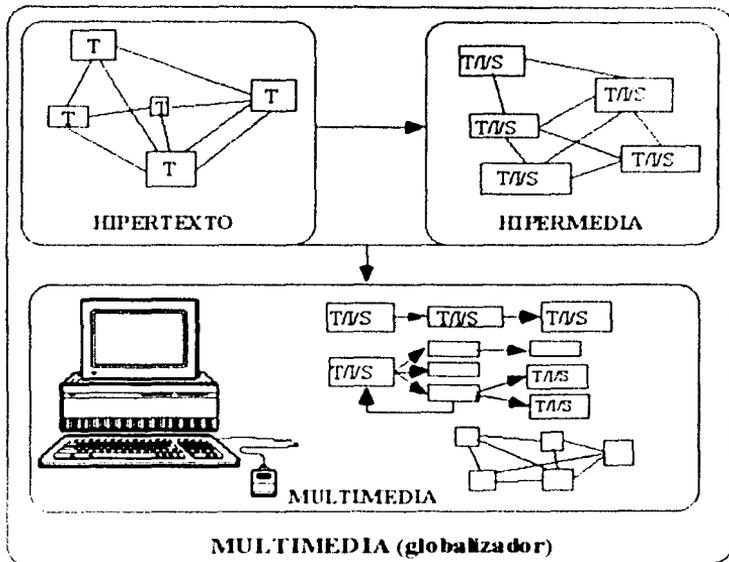
Visto diagramáticamente:



<http://repositorio.cebsi.gov.br/bitstream/handle/10269/44148>

Figura 14.2 Diagrama que muestra la relación entre Multimedia, Hipertexto e Hipermedia.

Visto como esquema:



T=texto

I=imagen

S=sonido

<http://www.quepasa.com.ar/computacion/quepasa.html>

Figura 14.3 Esquema que muestra la relación entre Multimedia, Hipertexto e Hipermedia.

14.10 ¿QUÉ ES Y QUÉ SE PUEDE HACER CON TOOLBOOK?

Toolbook es una herramienta de autoría para el desarrollo de aplicaciones multimedia basadas en un lenguaje orientado a objetos llamado *OpenScript*, desarrollado en 1985 por una compañía norteamericana llamada Asimetrix que dirige Paul Allen. En aquellos años, Paul Allen tenía la intención de crear un software de desarrollo capaz de permitir a

cualquier usuario de un ordenador compatible PC crear la aplicación que necesitase. (Mesa José

Carles, 1996: 2-3pp)

En los años siguientes, *Toolbook* se confirmó como la plataforma adecuada para la creación de aplicaciones multimedia, con más de 100, 000 copias vendidas. Empresas de reputación mundial utilizan diariamente *Toolbook* para la creación de manuales interactivos y presentación de nuevos productos.

Este programa fue creado para cubrir un espacio vacío en el mundo compatible PC, ya que no existía una herramienta de programación fácil de utilizar y que permitiese al usuario crear potentes aplicaciones. Así nació *Toolbook*, cuya potente y depurada interfaz gráfica permite crear rápidamente aplicaciones como si de un programa de dibujo se tratara; la capacidad de añadir y situar objetos en la pantalla sin complicados procesos de programación son algunas de las características que hacen de *Toolbook* un programa ideal para todas aquellas personas que desean introducirse en el mundo de la programación para Windows. (Mesa José Carles, 1996: 2-3pp)

14.11 HERRAMIENTAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE APLICACIONES MULTIMEDIALES (*Toolbook*)

¿QUÉ ES UNA HERRAMIENTA DE AUTORIA?

Es un sistema de desarrollo de aplicaciones para un entorno (p. e. Windows) que permite construir aplicaciones multimediales. En estas herramientas los programas se dibujan (http

://www.info.unipr.edu.ar/~fapaco/interactiva.html)

Las herramientas de autoría tienen la finalidad de servir como elemento de escritura y de edición para los autores, con este fin existen mecanismos de autoría de distinto tipo por ejemplo los que permiten crear documentos o los que hacen posible la producción de aplicaciones multimediales. (Díaz Espinoza, 1996: 13-14)

La exigencia básica de todo entorno de autoría es la existencia de mecanismos para preparar y manipular el material multimedia. "La tecnología no debe mermar las capacidades expresivas y creativas del autor si no que debe permitirle emplear imaginativamente la información". (Díaz Palomo - 1996: 55-58)

¿QUÉ ES UNA APLICACIÓN?

A una aplicación generalmente se la asocia con un libro formado por páginas o con una pila de tarjetas (Una página o tarjeta es lo que se ve en una ventana de Windows). Las aplicaciones pueden ser pasivas o activas. (<http://sol.info.unlp.edu.ar/~capico/tema3/tema3.html>, Navarro A.M. - 2000: 148 pp)

Aplicaciones pasivas: Están caracterizadas por un tipo de navegación lineal, en donde el usuario navega secuencialmente, de un cuadro o fragmento de información a otro. Dicho de otra forma, el usuario no tiene control sobre la secuencia de la presentación y por ello pueden ser comparados con una videograbación o documental televisivo. (Navarro A.M. - 2000: 148 pp)

Aplicaciones Interactivas: En estas el usuario puede elegir la secuencia de la información dentro de un marco estructurado predefinido el cual puede estar basado en la navegación jerárquica, no lineal o compuesta. (Navarro A.M. - 2000: 148 pp)

EJEMPLOS DE APLICACIONES

Presentaciones On-Line, Sistemas educativos o de entretenimiento y Aplicaciones hipermediales. (<http://sol.info.unlp.edu.ar/~capico/tema3/tema3.html>)

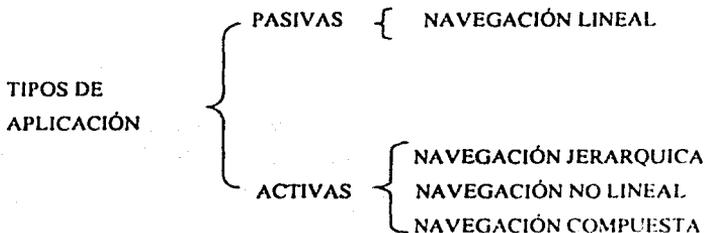
¿COMO SE NAVEGA UNA APLICACIÓN?

Las formas de navegar en una aplicación se presentan en la siguiente clasificación:

Forma secuencial: Se siguen los enlaces que definen la secuencia de páginas en el libro.

Forma no secuencial: Se siguen los enlaces conceptuales propios de la aplicación que definió el autor. (<http://www.mhfi.com/edu/edu/aspectos/computacionales.html>)

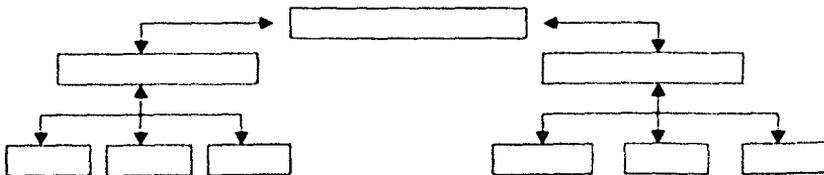
Otra clasificación se basa en los tipos de aplicación como lo muestra el siguiente esquema:



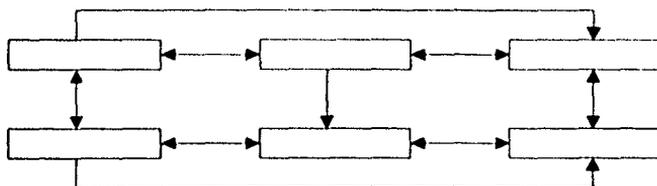
Navegación Lineal: En ella el usuario navega secuencialmente, de un cuadro o fragmento de información a otro. (Navegar A.M. 2000: 141)



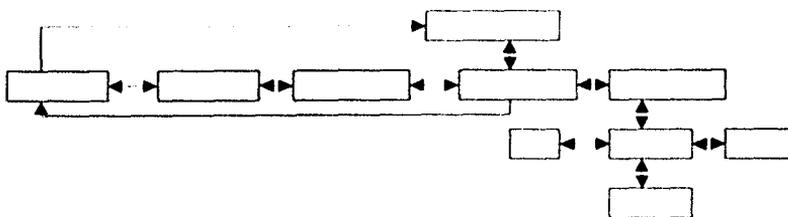
Navegación Jerárquica: Navegación a través de las ramas de una estructura de árbol, la cual se forma de acuerdo a la lógica natural del contenido. (Navegar A.M. 2000: 141 pp)



Navegación no Lineal: Navegación a través del contenido sin restringirse a vías determinadas. (Nurser A.M. 2000: 148 pp)



Navegación Compuesta: Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización más lógica. (Nurser A.M. 2000: 148)



MODOS DE TRABAJO

Autor: En este modo el autor construye la aplicación.

Lector: En este modo el lector ve o ejecuta la aplicación en funcionamiento. (1999)

sol info univ.edu.ar/~espino/tema7/book.html

¿QUÉ CONTIENE UN LIBRO "BOOK"?

- Fondos *Backgrounds*.
- Páginas *Pages*.
- Visor *Viewer*.

- Botones *Buttons*.
- Campos *Fields*.
- Objetos Gráficos *Graphic Objects*.

(http://sul.mfo.unlp.edu.ar/~zapico/tema3/tem3.html)

PROGRAMACION

La programación es orientada a eventos. Se crean los objetos y luego se les asigna comportamiento. Un evento dispara la ejecución de un *script*. Los eventos son generados por acciones del usuario, por acciones internas, o por otras aplicaciones. (http

(http://sul.mfo.unlp.edu.ar/~zapico/tema3/tem3.html)

EJECUCION DE APLICACIONES

Cuando ocurre un evento la aplicación recibe un mensaje. Los mensajes relacionan los eventos con acciones a realizar en la aplicación. Cada evento genera uno o más mensajes que son enviados al objeto afectado por el evento.

(http://sul.mfo.unlp.edu.ar/~zapico/tema3/tem3.html)

PROGRAMACION DE UN OBJETO

Utilizando *OpenScript (Toolbook)* podemos escribir los *scripts* de los objetos. Los *scripts* definen como la aplicación responde a un evento y están formados por *handlers* (manejadores).

Un handler en un script determina que mensaje o acción ejecuta el script. (http

(http://sul.mfo.unlp.edu.ar/~zapico/tema3/tem3.html)

JERARQUIA DE OBJETOS

Los mensajes viajan de objeto en objeto hacia arriba en la jerarquía hasta que encuentran un handler o alcanzan el sistema donde están programados. (http://sul.mfo.unlp.edu.ar/~zapico/tema3/tem3.html)

JERARQUIA DE OBJETOS EN TOOLBOOK

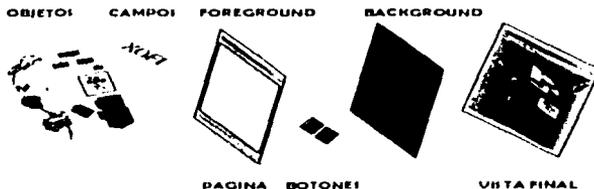
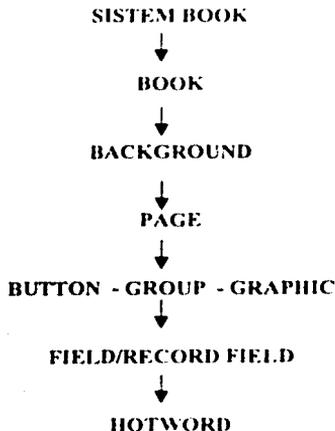


Figura 14.4 Jerarquía de los objetos en Toolbook



(http://www.infocap.com/aspectos/computacionales/toolbook.html)

LA INTERFACE DE TOOLBOOK

Página "Page". Los objetos creados en una página solo se ven en esa página.
Fondo "Background". Los objetos creados en el fondo se ven en todas las páginas que lo comparten. (http://www.infocap.com/aspectos/computacionales/toolbook.html)

LOS OBJETOS DE TOOLBOOK

Al crear un archivo, *Toolbook* crea el *book*, el *background*, la página y un *viewer*. Una vez abierto pueden agregarse páginas, *backgrounds*, *viewers* y objetos. Los objetos que encontramos en *Toolbook* son:

- *Buttons*
- *Fields and Record Fields*
- *Combo boxes*
- *OLE containers*
- *Draw objects*
- *Hotwords* (palabras clave)

(<http://ol.mhp.edu.ar/~zapaco/frames/tech.html>)

LAS PROPIEDADES DE LOS OBJETOS

Cada objeto tiene propiedades. Una vez creado el objeto podemos alterar su apariencia y comportamiento cambiando sus propiedades. (<http://ol.mhp.edu.ar/~zapaco/frames/tech.html>)

SCRIPTS

Un *script* es una propiedad del objeto que define su comportamiento. Un *script* se escribe en *OpenScript*. Un *handler* (manejador) es un grupo de sentencias dentro de un *script*. Para manejar *scripts* se dispone de:

- Editor de *scripts*
- Ventana de comando
- Manejo de errores
- Debugger

(<http://ol.mhp.edu.ar/~zapaco/frames/tech.html>)

14.12 EL LUGAR DE LA COMPUTADORA EN EL ÁREA FARMACÉUTICA

La computadora ocupa un lugar muy importante en todos los ámbitos y no a quedado atrás el área farmacéutica. En los últimos años la computadora ha ido ganando terreno dentro de esta área volviéndose una herramienta de primera necesidad. Los usos de esta herramienta dentro de las distintas asignaturas son muy variados destacando como ejemplos:

- Programas para insertar texto.
- Programas para el diseño molecular en síntesis orgánica para la obtención de nuevos compuestos con actividad farmacológica.
- Hojas de cálculo utilizadas en diferentes asignaturas.
- Paquetes para diseñar estructuras químicas.
- Paquetes estadísticos.
- Software para algunos instrumentos como cromatógrafos o equipos como las tableteadoras
- Sistemas computacionales en ambiente multimedia para apoyar la enseñanza y capacitación en el área farmacéutica.

Dentro de este último punto señalaremos los siguientes sistemas computacionales en ambiente multimedia que han sido desarrollados por la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en colaboración con la Facultad de Estudios Zaragoza-UNAM, todos ellos encaminados a apoyar la enseñanza y capacitación en el área farmacéutica. Los Sistemas son:

PROYECTO DE MEZCLADO (Rafael Monsalvo, Miguel Angel, 1997) Este sistema esta conformado por 98 páginas, 13 palabras clave (hotwords), 66 imagenes, 13 animaciones en tercera dimensión y dividido en cinco etapas o módulos principales

Proyecto de Mezclado menciona la importancia de la operación unitaria del mezclado de polvos, los mecanismos de mezclado y los fenómenos involucrados como la segregación,

muestra la clasificación de los equipos mas representativos con sus ventajas, desventajas y criterios para su selección, así como la validación del proceso de mezclado.

FLUIDIZA (Bahena Tapia Pilar Alejandra, 1998): Este sistema esta conformado por 178 páginas, 47 palabras clave (hotwords), 137 imágenes y tiene un almacenamiento de 13.06 MB. Se divide en 6 capítulos y cuenta con una página de ayuda.

FLUIDIZA explica de manera sencilla el proceso de fluidización así como su origen, los fundamentos del proceso, los equipos, los procesos involucrados y el escalamiento.

BUPRAMA (Jiménez Díaz Juan Ricardo, 1998): Consta de 200 pantallas, más de 100 imágenes, 50 palabras clave (hotwords), 12 objetos gráficos (diagramas y formatos).

En este programa se tratan puntos como la importancia de las buenas prácticas de manufactura, su relación con el control de calidad, los documentos técnicos, las características de las diferentes áreas que conforman a la industria farmacéutica, el tipo de personal e indumentaria y las características del equipo.

DISPOLTAB (Narváz Álvarez Mariela, 2000): Este sistema esta constituido por un total de 140 pantallas, 45 palabras clave (hotwords), 50 imágenes y 46 objetos gráficos (Figuras y diagramas).

En DISPOLTAB se aborda un panorama general de la disolución, definiciones importantes y el para que sirve el realizar el ensayo de disolución. A grandes rasgos muestra desde una reseña histórica hasta la disolución de las formas farmacéuticas sólidas (polvos y tabletas), las teorías y mecanismos de disolución, la cinética de disolución y la metodología de los estudios de disolución.

MACALI (Ferrer Silot Tatiana, 2000): Este sistema consta de 120 pantallas, 45 imágenes, 37 palabras claves (hotwords), 12 archivos de sonido y 17 objetos gráficos, su almacenamiento es de 14 MG.

MACALI es un sistema cuyo objetivo es homogenizar los criterios para elaborar un manual de calidad en ambiente multimedia, los aspectos que abarca el sistema son: Calidad y aseguramiento de la calidad, Normas ISO 9000, Certificación ISO 9000, Buenas prácticas de fabricación y sobre todo resalta la importancia del Manual de la Calidad dentro del Sistema de Documentación que debe tener toda empresa dentro de la industria Farmacéutica.

MACROMIL (Hernández Saldaña Martha Berenice, 2001): Esta constituido por 507 pantalla, más de 200 imágenes, 23 archivos de sonido, 21 animaciones y 9 videos.

MACROMIL aborda temas tales como: parámetros cromatográficos, las diferentes clasificaciones de la cromatografía, características y descripción del equipo marca Waters y del Software Millenium 2010, características y uso de las columnas y solventes, preparación de muestras, problemas que se encuentran comúnmente en el equipo cromatográfico y un glosario de terminología.

FARMADEST (Sarabia Martínez Miriam, 2001): Esta constituido por seis capítulos, 160 pantallas, más de 200 palabras clave (hotwords), 166 imágenes, 24 animaciones, 5 secuencias de video, 16 objetos gráficos (tablas, diagramas, formatos), y 5 archivos de sonido (4 de música y 1 de voz).

FARMADEST aborda temas como. una breve historia de los estudios de estabilidad, los objetivos y las razones por las cuales se debe realizar este tipo de estudios, aspectos regulatorios en los estudios de estabilidad, los factores que influyen en la estabilidad de un producto farmacéutico y finalmente los métodos analíticos indicadores de estabilidad

COMPRIM (Magaña Vera Beatriz, 2001): Cuenta con 149 pantalla, 31 palabras clave (hotwords), 140 imágenes, 7 archivos de sonido, 12 archivos de video y 3 animaciones.

Los temas desarrollados en COMPRIM son: Generalidades de los comprimidos (incluyendo aquí su perspectiva histórica, definición, tipos, ventajas y desventajas con respecto a otras formas farmacéuticas), ingredientes de la formulación, vías de fabricación, compresión, tableteadoras, evaluaciones hechas a los comprimidos, dificultades que experimentan los comprimidos durante su elaboración, acondicionamiento y validación del proceso.

BIOEQU (Gómez Almaraz Liztli, 2001): Esta formado por seis libros con un total de 234 pantallas, cuenta con 107 imágenes, 45 palabras clave (hotwords), 29 objetos gráficos, botones, 20 animaciones y 15 archivos de sonido.

BIOEQU explica los estudios de bioequivalencia farmacocinéticos In vivo y estudios de disolución In vitro, para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos, para ello aporta información acerca del origen de las normas de intercambiabilidad de medicamentos, sobre biodisponibilidad, disolución In vitro, correlaciones In vivo/In vitro y que es la bioequivalencia y como se demuestra.

FEC (Castillo Rodríguez Miryam Aide, 2001): Cuenta con un tamaño de 200 MB aproximadamente, consta de 5 capítulos y lo conforman 100 pantallas, más de 200 imágenes, 30 animaciones, 8 videos, 11 archivos de sonido, 20 tablas y cerca de 30 gráficos.

FEC muestra que es la electroforesis capilar, el fundamento de la separación electroforética, las partes que componen un sistema de separación, factores que afectan los parámetros de separación, así como las ventajas y desventajas de la electroforesis capilar. Este sistema también describe los distintos modos de electroforesis capilar, la instrumentación para llevarla a cabo y los campos de aplicación.

14.13 DESARROLLO DEL SISTEMA MULTIMEDIA "MULTIBOL"

Para obtener el sistema Multimedia "MULTIBOL" se contó con la ayuda de un grupo multidisciplinario, integrado por especialistas de diversas áreas.

Para el desarrollo de "MULTIBOL" se tomaron como base las fases del ciclo de vida de un producto informático planteadas por Riquelme. Las fases son las siguientes:

- ❶ Análisis y especificación de los requerimientos
- ❷ Diseño
- ❸ Desarrollo
- ❹ Depuración
- ❺ Corrección
- ❻ Empaquetamiento y documentación

ETAPA 1. ANÁLISIS Y ESPECIFICACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS:

En esta etapa se analizó la necesidad de crear un sistema multimedia que de forma rápida y sencilla explique los aspectos involucrados en el diseño de una forma farmacéutica, en este caso "Comprimidos Veterinarios Bolos de Sulfametazina Sódica" de igual forma se analizó hacia quien iba ir dirigido el sistema. "MULTIBOL" surge con la necesidad de apoyar el desarrollo profesional del Químico Farmacéutico Biólogo. A pesar de que el diseño de formas farmacéuticas se lleva en pocas materias "Tecnología Farmacéutica y Diseño y Estabilidad de Medicamentos", se requiere de los múltiples conocimientos que son adquiridos a lo largo de la formación del Q.F.B., ya que se necesita partir de la caracterización de materias primas, desarrollo de métodos analíticos (para materia prima, producto terminado), selección del proceso de fabricación, estudios de estabilidad y estudios de evaluación in vivo. Durante el transcurso de un semestre es muy difícil mostrar la importancia de cada uno de estos tópicos en el diseño de una forma farmacéutica por lo que el sistema "MULTIBOL" puede constituir un material de apoyo para la enseñanza en la

materia de tecnología farmacéutica y materias afines, incluso también puede ser un material de apoyo en la carrera de Médico Veterinario Zootecnista ya que el sistema también muestra lo que es la anatomía y fisiología de la cabra (rumiante), la patología de la coccidiosis en la cabra y su tratamiento.

En lo que se refiere a las *Especificaciones de los Requerimientos* se consideraron tanto los recursos humanos y materiales para la realización de "MULTIBOL".

Recursos Humanos: Para contar con los recursos humanos disponibles y debidamente capacitados en el empleo del Authoring y de otros Softwares empleados en la realización de "MULTIBOL" se tubo que conocer y manejar adecuadamente herramientas como: *Toolbook 8, Corel Draw, Corel Photo Paint, Paint y Lexmark Workshop for Photos,*

Recursos Materiales: Los recursos tecnológicos necesarios para la realización del sistema se enlistan a continuación.

- ☐ Computadora con Procesador Pentium.
- ☒ Memoria RAM de 64 MG.
- ☒ Almacenamiento de disco duro de 10 GB.
- ☒ CD-ROM.
- ☒ Tarjeta de sonido.
- ☒ Tarjeta aceleradora de gráficos.
- ☒ Tarjeta de video
- ☒ Tarjeta digitalizador de imágenes.
 - ☒ Escáner.
 - ☒ Cámara de video.
 - ☒ Cámara fotográfica.
 - ☒ Internet.

ETAPA 2. DISEÑO.

Una vez establecido el problema, objetivos y contando con la infraestructura e información bibliográfica, a partir de esta última se hizo una depuración, organización y sistematización todo ello con la finalidad de resaltar los aspectos mas relevantes en lo que se refiere al Diseño de Bolos de Sulfametazina Sódica

La información se recabo a partir de las tesis desarrolladas previamente en lo que respecta al Diseño de Bolos de Sulfametazina Sódica para el Tratamiento de Coccidiosis Caprina, artículos y libros referentes o relacionados al mismo.

Con la ayuda del texto y contenido de los temas a tratar se elaboro un diagrama de flujo de datos (Fig. 14.5) en donde se determino la relación de los temas y subtemas el cual sirvió de base para posteriormente desarrollar un diagrama de navegación (Fig. 14.6) en el cual se visualizan los enlaces que existen entre las diferentes pantallas y libros que componen "MULTIBOL".

Para el diseño de "MULTIBOL." se considero:

- ① Tener un fondo para cada uno de los capítulos, así el usuario al navegar por el sistema se dará cuenta del cambio de capítulo o bien que sigue dentro del mismo.
- ② Contar con una barra en la parte izquierda en la cual se colocarían los botones de navegación (excepto para las páginas de presentación, bienvenida, menú, ayuda y créditos en las cuales los botones se cuentan en la parte inferior derecha)
- ③ Contar con una imagen al micro del sistema relacionada con el tema a tratar en el mismo.
- ④ Contar con una página de bienvenida antes de desarrollar los temas a tratar en sistema.
- ⑤ Plasmar en una página el menú general.
- ⑥ Elegir iconos que por si solos mostraran el efecto a realizar por ejemplo: desplegar video, fotos, gráficos, tablas y notas.
- ⑦ Elegir el diseño de los botones para navegar por el sistema y salir del mismo

Cabe mencionar que también durante esta etapa se recopiló todo el material de apoyo como fotografías, imágenes, gráficos y tablas a partir de folletos, libros, tesis, revistas e internet que nos permitieran visualizar y explicar mejor los temas a tratar. También se tomaron algunas fotos y videos.

ETAPA 3. DESARROLLO

En esta etapa se realizó la interface de usuario para ello se realizó el logotipo de la página principal, el diseño de la página de bienvenida, el *background* que identificaría cada uno de los capítulos, las barras que contienen los botones, los botones de navegación y los iconos descriptivos todo ello con ayuda de *Corel Draw* y *Corel Photo Paint*.

Posteriormente se digitalizaron las imágenes recopiladas previamente, dichas imágenes fueron editadas con la finalidad de darles una mayor resolución ayudados por los programas *Lexmark Worksshop for Photos*, *Corel Photo Paint* y *Paint*.

Una vez hecho lo anterior se prosiguió a capturar la información que formaría parte de "MULTIBOL" la cual para ser reforzada se ilustro con imágenes, fotografías, video, animaciones y sonidos. A la par se diseñaron las palabras clave (*Hotwords*)

Por último se realizaron los enlaces entre las pantallas, texto, diagramas y libros.

ETAPA 4. DEPURACIÓN

Una vez elaborado el sistema se verificó que este se ejecutara (corriera) adecuadamente, en otras palabras que tanto iconos, palabras clave, botones realizaran adecuadamente la función para la cual fueron diseñados. Por otro lado, también se verificó que tanto videos, animaciones y sonidos se ejecutaran correctamente y que la navegación entre páginas fuera la correcta.

ETAPA 5. CORRECCIÓN

Aquí se realizaron los ajustes y correcciones marcados en la etapa de depuración, las cuales una vez realizadas dieron paso a probar nuevamente el programa para verificar su correcto funcionamiento.

ETAPA 6. EMPAQUETAMIENTO Y DOCUMENTACIÓN

Durante esta etapa se empaquetó el sistema, se elaboraron los manuales técnicos y de usuario para facilitar el uso de "MULTIBOL".

RESULTADOS

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo se presentan de la siguiente forma:

1. En cuanto al Diseño del sistema:
 - Diagrama de flujo de datos que delimitó el contenido del programa y que facilitó la formación de enlaces.
 - Diagrama de navegación. Guía que muestra al usuario los enlaces existentes entre capítulos, temas, subtemas, subsubtemas, menú, ayuda y presentación.
2. Escrito sobre los aspectos farmacéuticos, dividido en 13 capítulos referentes al diseño de bolos de sulfametazina sódica, para llegar a este previamente se recopiló, tradujo y depuro la información.
3. Escrito sobre los aspectos computacionales, mostrado en el capítulo catorce. Muestra los conceptos básicos relacionados a los sistemas multimedia y como son empleados en MULTIBOL.
4. Un Sistema Computacional en Ambiente Multimedia cuya descripción y pantallas impresas se presentan más adelante, dicho sistema es el producto principal y motivo de la tesis.
5. Manual del Usuario. Guía que muestra al usuario como usar el sistema y lo que podemos encontrar en él.
6. Guía de instalación. Guía que orienta al usuario como instalar el sistema.
7. Libro electrónico que permite mostrar la información en extenso acompañado también de animaciones, video y figuras.

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA MULTIMEDIA "MULTIBOL."

El Sistema MULTIBOL esta integrado de libros con un total de 106 páginas o pantallas, de las cuales la primera es la presentación del sistema, la segunda es la bienvenida al mismo y la tercera el menú principal, 12 para el capítulo de características generales de la sulfametazina, 13 para la caracterización física, química y funcional de la sulfametazina, 5 para excipientes utilizados en los bolos, 8 para estudios de compatibilidad sulfametazina - excipientes, 7 para estudios de estabilidad, 10 para generalidades de la coccidiosis, 5 para formas de dosificación para animales, 16 para dispositivos de retención en rumen, 12 para matrices inertes insolubles, 13 para métodos de fabricación de bolos, 1 para la ayuda y la última corresponde a los créditos.

En el sistema multimedia "MULTIBOL" podemos observar:

- ☞ Pantallas: dichas pantallas son como las páginas de un libro, con la diferencia de que en estas pueden aparecer textos, imágenes, tablas, diagramas que se encuentran ocultos. Además de que para cada capítulo se cuenta con una distinta.
- ☞ Textos: muestran la información referente al tema de forma condensada.
- ☞ Imágenes: las cuales ayudan a reforzar lo expresado en el texto o bien por si sola muestra un concepto. Hay que mencionar que tales imágenes fueron capturadas y digitalizadas de libros, folletos, revistas, red, o fotografías de aparatos con los que se cuentan en el LEM-Farmacia.
- ☞ Palabras Clave (Hotwords): Las palabras clave sirven para dar mas informacion, definir un termino o mostrar una imagen, dichas palabras clave se distinguen de las demas por que aparecen en un color diferente al texto y al pasar el cursor sobre ellas este cambia de flecha a manita. Los tipos de palabras clave son dos el primer tipo que es semisubrayado que muestra texto oculto o bien sin subrayar que muestra una figura

-
- ↪ **Objetos gráficos:** Bajo este término se incluyen diagramas de flujo, tablas o gráficos interactivos.
 - ↪ **Botones:** Los cuales sirven para obtener más información dentro de una pantalla o para viajar entre pantallas.
 - ↪ **Iconos:** Son botones con una figura que puede desplegar un gráfico, una tabla, una figura, una nota importante, agrandar un objeto, cerrar el objeto, desplegar información etc.
 - ↪ **Animaciones y video.** Las animaciones pueden ser secuencias de fotografías o estar hechas con ayuda de *Corel Draw* y *Photo-Paint*. El video refuerza el texto mediante situaciones reales y ambos se presentan siempre que se presenta el icono que muestra una cámara de video.

**MANUAL
DEL
USUARIO**

MANUAL DEL USUARIO

En la primer pantalla del sistema aparece el nombre del mismo, un logotipo que relacionado al tema y el escudo de la universidad. En esta también se nombra a las facultades que intervinieron en su desarrollo FES-Cuautitlan y FES-Zaragoza.

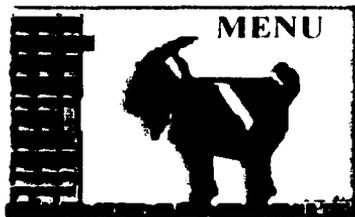


Pantalla no. 1

En la segunda página se muestra una animación que da la bienvenida al sistema y es hasta la tercera página donde aparece el menú principal del sistema en el cual encontramos 10 botones que corresponden a los diez capítulos principales que componen al sistema.



Pantalla no. 2



Pantalla no. 3

Para mayor facilidad de navegación por el usuario cada capítulo cuenta con un fondo específico que lo va guiando. Los capítulos que conforman "MULTIBOL", son:

1. Características Generales de la Sulfametazina
2. Caracterización Física, Química y Funcional de la Sulfametazina

3. Excipientes Utilizados en los Bolos
4. Estudios de Compatibilidad Sulfametazina-Excipientes
5. Estudios de Estabilidad
6. Generalidades de la Coccidiosis
7. Formas de Dosificación para Animales
8. Dispositivos de Retención en Rumen
9. Matrices Inertes Insolubles
10. Métodos para la fabricación de Bolos

Cada uno de estos capítulos cuenta con un botón de ayuda en todas sus páginas y un botón con el cual se puede salir en el momento deseado del sistema. La primer página de cada capítulo cuenta con un submenú en el cual se desglosan todos los subtemas que conforman dicho capítulo, en dicho submenú existe un botón que lleva al menú principal. A partir de la segunda página de cada capítulo encontraremos un botón que lleva al submenú de tal capítulo. La relación que se tiene entre los capítulos se muestra en el mapa de navegación.

NAVEGACIÓN DEL SISTEMA

La navegación del sistema se da principalmente por 6 botones que son los siguientes:

	La flecha izquierda nos permite desplazarnos hacia atrás
	La flecha derecha permite desplazarnos hacia adelante
	La palabra menú que lleva al menú general del sistema
	La casita nos lleva al submenú del capítulo en el que se encuentra
	La puerta abierta nos saca del sistema
	El signo de interrogación nos lleva a la página de ayuda

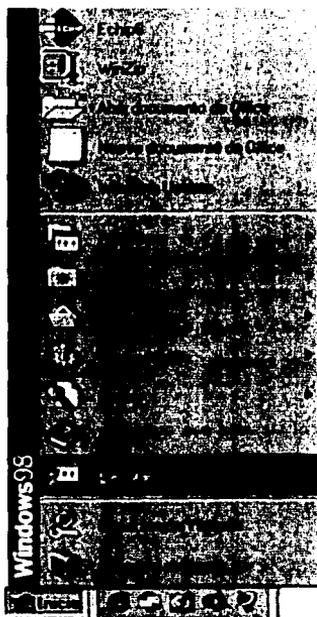
SIGNIFICADO DEL CAMBIO DE ICONOS Y PUNTERO

	Grafico. Muestra una gráfica.
	Tabla. Muestra una tabla.
	Libro. Muestra texto oculto.
	Cámara. Muestra una secuencia de fotos.
X	Cuadro con cruz. Cerrar.
	Foco. Indica que al pasar el <i>mouse</i> sobre la figura o los números de esta se observa un efecto escondido cambiando de puntero a manita.
	Cámara de video. Muestra un video.
	Disco compacto. Se escucha un sonido.
	Acuarela. Muestra una figura o una fotografía.
	Ojo. Muestra una nota importante.
 	Lupa. Hace un <i>zoom</i> de alguna parte de la imagen.
	Mundo. Muestra una animación.
 	Carpetas. Hago clic sobre carpeta cerrada y muestra carpeta abierta liberando información.
 	Palabras clave " <i>Hotwords</i> ". Las palabras clave semisubrayadas muestran texto y sin subrayar una figura, se identifican por el cambio de puntero a manita.

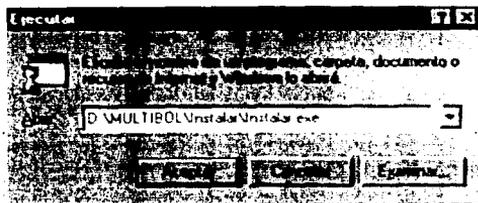
GUIA DE INSTALACION

GUÍA DE INSTALACIÓN

Para instalar "MULTIBOL" de un clic sobre el botón de inicio para desplegar la barra de menú de inicio a continuación de un clic sobre ejecutar.



Se debe ejecutar el archivo `instalar.exe` que vienen en el disco de instalación



La rutina de "empaquetamiento" se realizó con utilería en inglés, por lo que la mayoría de los mensajes que aparecen durante la instalación se despliegan en este idioma. Brevemente los pasos que siguen son:

1. Despliegue del mensaje

Please wait

Copying files to temporary directory

que indica el inicio de la instalación.

2. Aparece una caja de diálogo para seleccionar la forma en que este se desea instalar "MULTIBOL". Para usuarios poco experimentados se recomienda seleccionar la opción *Full* (instalación completa). Esta opción copia en el subdirectorio C:\MULTIBOL todos los archivos que conforman este sistema.

Los archivos que conforman el sistema son aquellos con extensión EXE, los cuales pueden ejecutarse por sí solos, aunque MULTIBOL inicie con el archivo intro.exe y desde ahí establece la navegación hacia los demás temas.

También se copian los archivos de runtime en el subdirectorio C:\RUNMTMB.

Archivos que pueden ser compartidos con otras aplicaciones realizadas en ToolBook II, siempre y cuando se direccionen al subdirectorio C:\RUNMTMB, como el subdirectorio común de todas estas aplicaciones.

3. Se muestra una caja de información donde se indica que archivo se está instalando y su porcentaje de copiado, así como el porcentaje total de la instalación. Una vez que se termina de copiar, se le pide al usuario que indique si quiere que se genere un grupo en Windows, y se realicen los enlaces correspondientes para que se ejecute el archivo de arranque de MULTIBOL.

Al finalizar, se despliega un mensaje que indica el final de la instalación. Ahora se puede ejecutar MULTIBOL desde el menú de inicio.

En la instalación personalizada el usuario puede seleccionar que archivos instalar y cuales no, así como seleccionar el directorio donde se quiere instalar los archivos de *runtime*, archivos útiles para cualquier otra aplicación de Toolbook, con el simple hecho de indicarles a cada una de las aplicaciones donde encontrar los archivos de runtime.

Para finalizar aparece un mensaje de que la instalación ha concluido y MULTIBOL se puede ejecutar desde el menú de inicio.

PANTALLAS DEL SISTEMA

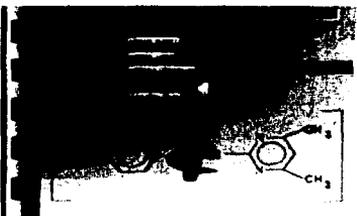
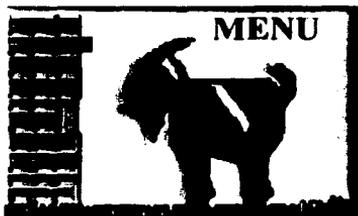
COMPUTACIONAL

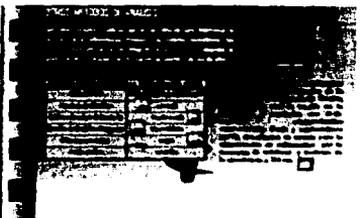
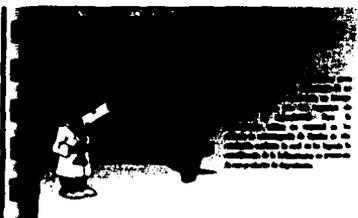
DESARROLLO DE UN PROGRAMA DE
MULTIMEDIA PARA EL DISEÑO DE PÓLIS
ENTRENAMIENTO CON
SOLAMENTE UNA UNIDAD

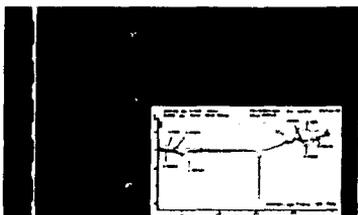
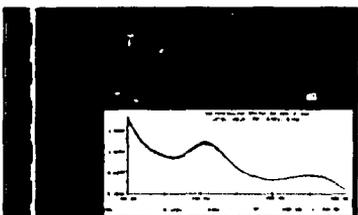


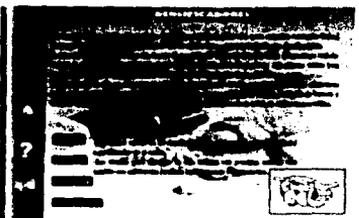
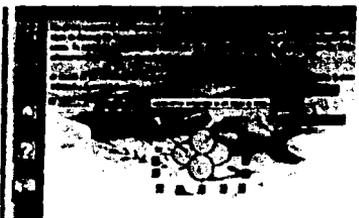
INSTITUTO VENEZOLANO
DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS
Y DE DESARROLLO

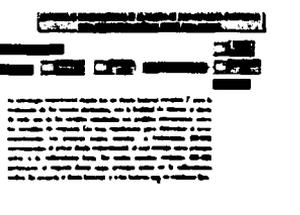
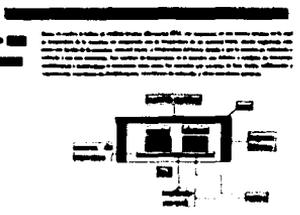
PEREGRINANTILAS PLS-ARABOLLA

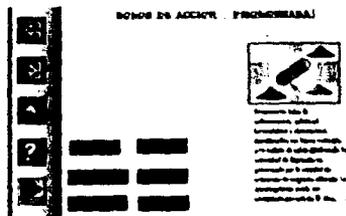
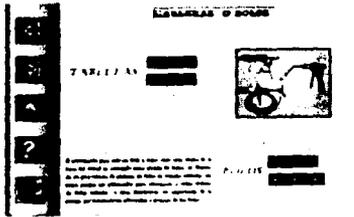
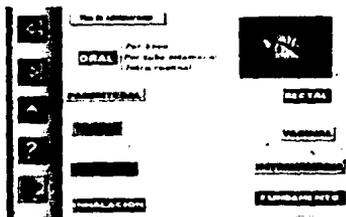
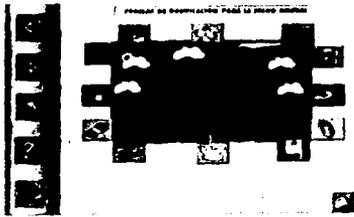
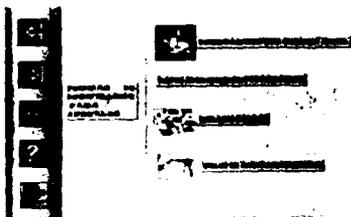
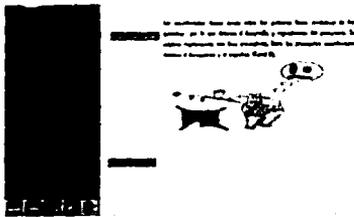
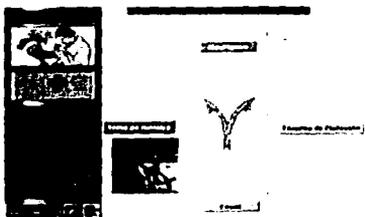


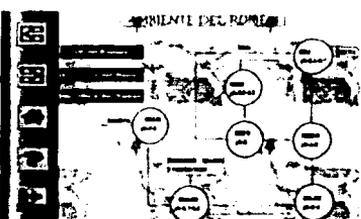
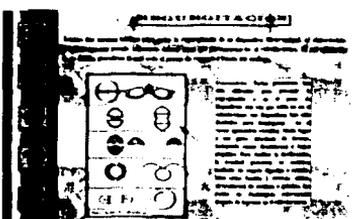
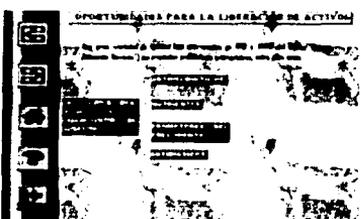


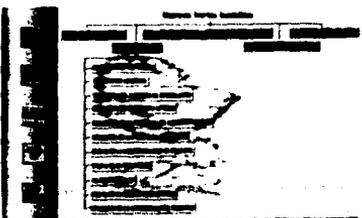
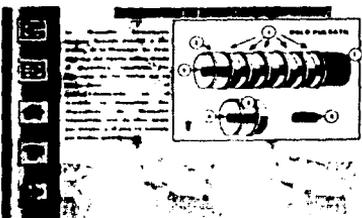
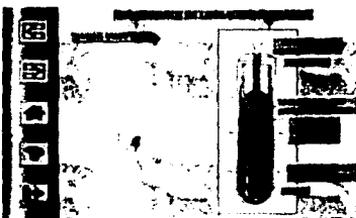
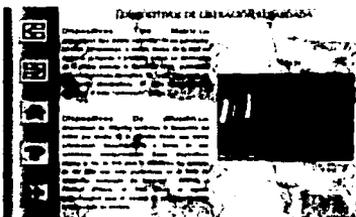
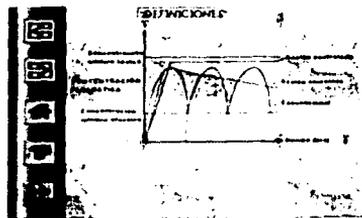
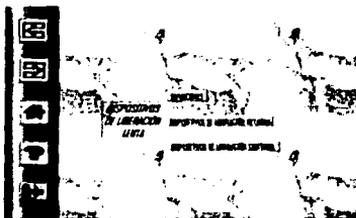


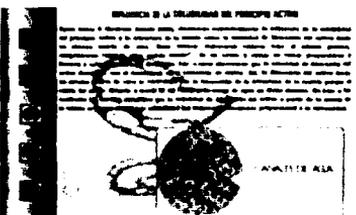
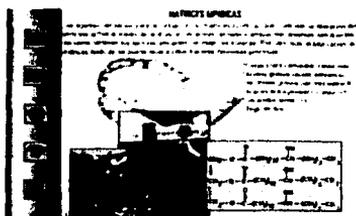
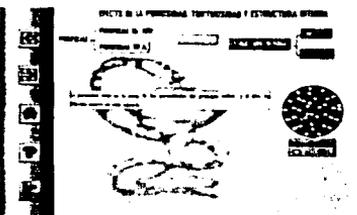
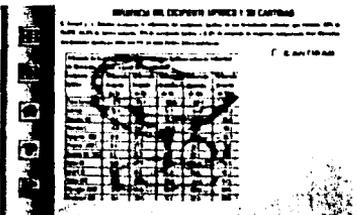
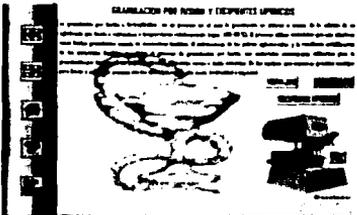
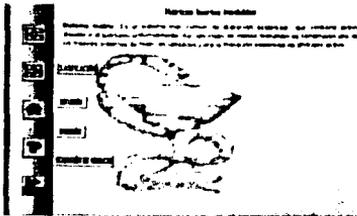












PREPARACIÓN DE MATERIALES PARA LA OBTENCIÓN DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANCA

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.



PREPARACIÓN DE MICROESFERAS

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.



SECTORES INCLINADOS EN CAPA

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.



Diagrama de flujo de un proceso de fabricación de microesferas.

```

    graph TD
      A[Preparación de la solución de goma de guar y goma de tragacanto] --> B[Preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto]
      B --> C[Preparación de la solución de goma de guar y goma de tragacanto]
      C --> D[Preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto]
      D --> E[Preparación de la solución de goma de guar y goma de tragacanto]
      E --> F[Preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto]
  
```

MÉTODOS

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.

1. Método de la solución de goma de guar y goma de tragacanto.

2. Método de la solución de goma de guar y goma de tragacanto.

3. Método de la solución de goma de guar y goma de tragacanto.

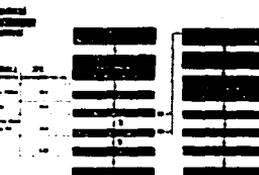
PREPARACIÓN DE MICROESFERAS

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.



PREPARACIÓN DE MICROESFERAS

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.



PREPARACIÓN DE MICROESFERAS

Se debe tener presente que antes de iniciar el trabajo se debe preparar la solución de goma de guar y la solución de goma de tragacanto. Estas soluciones se preparan en un recipiente de vidrio y se mezclan con un agitador magnético. Después de preparar las soluciones se debe proceder a la preparación de la mezcla de goma de guar y goma de tragacanto.



Informe de Características de los Organismos

12

Informe de la Situación

[Redacted text block]



Informe de PUESTA DE LIBERACIÓN IN VITRO

En virtud de la autorización de la Secretaría de Salud se autoriza para la liberación in vitro de células animales de origen humano de línea G que se describen en el siguiente cuadro:

Table with columns for 'C.P. (Código)', 'Fecha de Emisión', and 'Descripción'. It contains several rows of data, some of which are partially obscured by redaction.

Informe de PUESTA DE LIBERACIÓN IN VITRO

En virtud de la autorización de la Secretaría de Salud se autoriza para la liberación in vitro de células animales de origen humano de línea G que se describen en el siguiente cuadro:

Table with columns for 'C.P. (Código)', 'Fecha de Emisión', and 'Descripción'. It contains several rows of data, some of which are partially obscured by redaction.

Informe de PROCEDIMIENTO PARA LA EMISIÓN

Los procedimientos para la emisión de las licencias de liberación in vitro de células animales de origen humano de línea G se describen en el siguiente cuadro:



Informe de PROCEDIMIENTO PARA LA EMISIÓN

Los procedimientos para la emisión de las licencias de liberación in vitro de células animales de origen humano de línea G se describen en el siguiente cuadro:



Informe de PROCEDIMIENTO PARA LA EMISIÓN

Los procedimientos para la emisión de las licencias de liberación in vitro de células animales de origen humano de línea G se describen en el siguiente cuadro:



[Redacted text block]

Informe de PROCEDIMIENTO PARA LA EMISIÓN

Los procedimientos para la emisión de las licencias de liberación in vitro de células animales de origen humano de línea G se describen en el siguiente cuadro:



DISCUSSION

DISCUSIÓN

El campo de la salud animal es un terreno poco explotado y de gran importancia económica. Dicho campo también muestra un espacio al Q.F.B. para el desarrollo de nuevos dispositivos ya que la fisiología animal constituye un reto a vencer. Por otra parte los cambios que se han producido en las últimas décadas, como el resultado de las innovadoras tecnologías de la información y la comunicación han dado lugar a una sociedad con nuevas y crecientes necesidades a las que el sistema educativo tiene que dar respuesta. Así, en la Sección de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se desarrolló una forma farmacéutica sólida de tipo veterinario "Bolos de Sulfametazina Sódica" para el tratamiento de la Coccidiosis Caprina en donde la metodología que se siguió para el desarrollo de esta forma farmacéutica se muestra en un Sistema Multimedia realizado con el *Authoring Toolbook*. La finalidad de este sistema es dar al estudiante de la carrera de Q.F.B. una herramienta en la que se muestre un caso de estudio de cómo desarrollar un medicamento.

Lo anterior parte de que el diseño de una forma farmacéutica conlleva una gama de conocimientos teóricos y de métodos analíticos demasiado amplios, dificultando su transmisión de forma óptima a los estudiantes. Por otro lado, parece ser que se nos ha olvidado que nuestra capacidad de percepción no sólo radica en el sentido de la vista, el del oído o el del tacto, sino que tenemos que hacer una suma de estos para lograr tener lo que llamamos un aprendizaje significativo.

MULTIBOL hace una conjunción de los sentidos de la vista, oído y tacto permitiendo al usuario manejar interactivamente información, imágenes, objetos gráficos, animaciones, video y sonidos, logrando así que el concepto mostrado se refuerce.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los materiales multimedia que se utilizaron en MULTIBOL fueron muy variados entre ellos tenemos a:

1. El HIPERTEXTO

2. Las IMÁGENES las cuales fueron recopiladas a través de la World Wide Web (Internet), otras mediante escaneado, fotografías, video, clips o bien dibujadas. Los formatos utilizados fueron BMP, GIF y JPEG.

3. ANIMACIONES las animaciones presentadas en MULTIBOL tienen la característica de ser planas, estas sirvieron para ejemplificar algunas simulaciones.

4. VIDEO el formato de video utilizado fue el AVI y también ayudo a ejemplificar simulaciones o bien secuencias de figuras.

5. SONIDOS en MULTIBOL los sonidos fueron de gran ayuda ya que mediante la voz se nos permitió explicar algún proceso y con los clips resaltamos efectos de los iconos y botones de navegación.

En MULTIBOL la computadora cumple con sus tres modos de empleo, ya que permite la disseminación de información, la enseñanza tutorial y la comunicación por medio de la computadora.

A grandes rasgos, para facilitar la elaboración de "MULTIBOL" se siguió un procedimiento sistematizado y ordenado, para ello en primera instancia se delimito el tema, se fijaron los objetivos, metas y alcances, se realizó una investigación bibliográfica y hemerográfica, posteriormente se visualizo el diseño de "MULTIBOL" llevándose a la práctica y una vez terminado se realizaron pruebas al sistema para verificar que cumple con lo que establecimos como autor.

Para la realización de "MULTIBOL" se tomaron como base las fases planteadas por Maria Luisa Riquelme para el ciclo de vida de un producto informático. Así durante el diseño uno de los primeros pasos tomados fue el realizar un diagrama de flujo de datos para establecer una adecuada navegación del sistema. Por otro lado, para diseñar las pantallas se busco primero un fondo de página representativo al tema y que a su vez fuera estético puesto que este tipo de productos entra por los ojos, una vez obtenido este se coloco la información textual sin saturar la página con exceso de esta, dicha información se acompaño en la medida de lo posible por animaciones, imágenes, elementos gráficos o video con la finalidad de que el usuario al momento de manipularlo logre una mejor comprensión de lo expuesto.

Observando la navegación del sistema tenemos que se puede realizar hojeándolo sin saltarse ninguna página o bien acceder directamente al tema de interés para el usuario y retornar al menú principal o salir del sistema. La navegación del sistema es de tipo compuesta, ya que esta es libre y en algunos casos limitado por una organización más lógica. Para llegar a esto fue necesario que durante los inicios del diseño se realizara un diagrama de flujo para visualizar en este el contenido temático y los enlaces existentes, es necesario recalcar que es sumamente importante elaborar dicho diagrama ya que permite al autor delimitar el contenido del sistema y sobre todo evitar que la información se vuelva divagación, además este fue la base para elaborar un diagrama de navegación que muestra a través de caracteres específicos la relación entre la página principal, el menu, temas, subtemas, subsubtemas y ayuda, tal diagrama de navegación tiene la finalidad de que el desarrollador no se pierda y siempre sepa hacia donde se dirige.

Es necesario mencionar que para la elaboración de esta tesis no se realizo ningun trabajo experimental (de laboratorio), solo nos limitamos a recopilar, depurar y sistematizar información para obtener una parte escrita en donde abordamos ampliamente el tema y como culminación de este trabajo presentamos dicha información en un Sistema Multimedia que explica el tema de forma atractiva, amena, compactada e interactiva.

- ◆ En Resumen, para poder desarrollar un programa en ambiente multimedia es necesario llevar a cabo las siguientes acciones:
 - Elaborar un concentrado de los temas a tratar
 - Recopilar la información escrita de diversas fuentes (libros, tesis, revistas, red, etc.).
 - Depurar la información.
 - Diseñar un diagrama de flujo para impedir que la navegación se vuelva divagación.
 - Redactar textos, diseñar iconos y los fondos de pantalla, capturar y retocar imágenes, elaborar videos, animaciones y efectos de sonido.
 - Colocar las piezas anteriores en su sitio y armar el programa con los enlaces previstos.
 - Construir un diagrama de navegación que permita al usuario no perderse en el sistema y saber hacia a donde se dirige.
 - Depurar y corregir el sistema para que se ejecute adecuadamente.
 - Elaborar los manuales técnicos y de usuario para facilitar su uso
 - Empaquetar el sistema.
 - Realizar la documentación correspondiente

Por otro lado, para la realización de este trabajo se necesito de la colaboración de todo un equipo que orientara al autor durante su elaboración, el equipo fue integrado por.

- 1) Especialistas en el área farmacéutica que revisaron que la información a transmitir estuviese expresada correctamente.
- 2) Especialistas en el área veterinaria que orientaron acerca de los aspectos fisiológicos de la cabra, la patología de la coccidiosis y sobre el diagnóstico y tratamiento.
- 3) Especialistas en el área computacional que nos capacitaron en el uso del *Authoring* y verificaron el buen funcionamiento del sistema

MULTIBOL elimina las pocas desventajas que algunas veces llegan a tener los sistemas multimedia debido a que evita la fragmentación del conocimiento, la saturación de la información y los aspectos superficiales y no relevantes de la siguiente forma:

- 1) Manejando un tema general y todos sus aspectos relevantes desde la planeación del sistema.
- 2) Colocando solo aquellos conceptos o información clave y las figuras, animaciones, objetos gráficos, videos y sonidos sin excesos.
- 3) Enfocando la atención del usuario a la información dada sin utilizar distractores.

Por último, resaltemos que este tipo de sistemas son excelentes herramientas para la transmisión de información, desarrollar habilidades y en algunos casos para capacitar y que de ninguna forma se pretende con ellos suplir al profesor, puesto que la finalidad de estos es apoyar al profesor enriqueciendo el tema, conservando el profesor su función de guía, consejero, motivador e inductor entre otras, lo cual hay que remarcar ningún tipo de tecnología por sofisticada que sea puede sustituir

En resumen podemos decir que "MULTIBOL" es interactivo ya que permite una comunicación reciproca entre el usuario y la máquina logrando el primero tener el control y acceso a la información precisa que está buscando, adentrándose a los tópicos que son de su interés e ignorando aquellos que conoce bien y sobre todo a su propio ritmo y en el momento que el lo decida. Además "MULTIBOL" cumple con la característica de que cada uno de los elementos que lo componen (iconos, botones, animaciones, video, sonidos, navegación) realizan la acción para la cual fueron diseñados por lo tanto podemos decir que es un sistema robusto, pero no validado aun, puesto que fue creado con la finalidad de ser una herramienta de transmisión de información y generación de habilidades para el alumno así como para el personal involucrado en las áreas de producción, investigación y desarrollo de la industria farmacéutica, dicha validación se verificará hasta que cumpla y por ende se compruebe dicho propósito

CONCLUSIONES

- ◆ "MULTIBOL" facilita al usuario el acceso a la información referente al diseño de una forma farmacéutica sólida "Bolos de Sulfametazina Sódica" de manera sencilla, amena e interactiva y sobre todo fomentando su curiosidad, lo que lo hace seguir un ritmo de estudio personalizado.

- ◆ "MULTIBOL" es una herramienta de transmisión de información para los estudiantes de la carrera de Q.F.B. que cursan las asignaturas de Tecnología Farmacéutica y Diseño y Estabilidad de Medicamentos y también para el personal de la industria farmacéutica involucrado con las áreas de producción, investigación y desarrollo.

- ◆ El diagrama de flujo de datos constituye uno de los aspectos más importantes en la elaboración de un sistema multimedia y es imposible construir un programa bien diseñado sin este. Este nos sirvió para estructurar la interface de usuario de "MULTIBOL" mostrando la ruta para realizar los enlaces de este y el flujo adecuado de su información.

- ◆ Una pieza fundamental en estos sistemas es el diagrama de navegación que permite no perdersenos en el sistema y saber siempre hacia a donde nos dirigimos.

- ◆ Por el contenido dado en "MULTIBOL" afirmamos que puede constituir también una herramienta útil en la carrera de Médico Veterinario Zootecnista sobre todo en especialidades acerca de rumiantes.

- ◆ Es importante cuando se termina de construir el sistema elaborar un manual del usuario y una guía de instalación puesto que le permiten al usuario saber como instalar el sistema, así como tener una guía rápida de cómo usarlo y visualizar rápidamente lo que puede encontrar en el

- ◆ Las acciones a llevar a cabo para el desarrollo de un programa multimedia son:
 - Análisis y especificación de los requerimientos.
 - Diseño
 - Desarrollo
 - Depuración
 - Corrección
 - Empaquetamiento y documentación

- ◆ "MULTIBOL" no pretende de ninguna forma sustituir al profesor y si ser una herramienta más de apoyo en la transmisión de información e incluso habilidades de una forma diferente, ya que el usuario utiliza varios de sus sentidos "tacto, oído y vista".

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

- A. Balicka-Ramisz. "Studies on coccidiosis in goats in Poland". Veterinary parasitology No. 81. (1999). 347-349 pp.
- Aguilar Sánchez María Dolores. "Desarrollo de métodos analíticos y estudios de Estabilidad para la Sulfametazina sódica en materia prima y plasma. Desarrollo y validación de un método analítico para evaluar la estabilidad de la sulfametazina sódica por CLAR". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (1998). 41-51 pp.
- Amador González Enrique, "Caracterización Física y Mecánica de Lactosas para Compresión Directa". Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM (1995) 14 pp.
- Amador González Enrique, "Fabricación de un Bolo de Liberación Prolongada con Sulfametazina Sódica para el Tratamiento de Coccidiosis en Cabras", Tesis, Especialización en Procesos Farmacéuticos, FES-Zaragoza, UNAM.(1999). 44-84 pp.
- Arbiza, A.S.I. "Producción de Caprinos: Capítulo Sanidad". AGT Editor S.A. México, D.F (1986).
- Arpe, H. J., Bieker, E, et. Al. "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry", 5ª. Ed., Alemania. (1985). 184pp.
- B. Bittner et. al., "The impact of co-solvents and the composition of experimental formulations on the pump rate of the ALZET® osmotic pump", International Journal of Pharmaceutics, Vol. 205. (2000). 195-198 pp
- Bahena Tapia, Pilar Alejandra. "Fluidiza, Desarrollo de un sistema computacional multimedia para explicar el proceso de fluidización aplicado a la farmacia industrial" Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.(1999).
- Bañuelos. "Estudio de la presencia del protozooario *Eimeria* en explotaciones ovinas con diferentes sistemas de manejo". Tesis de Licenciatura M.V.Z. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán U.N.A.M (1987)
- Bevill R. F. "In Veterinary Pharmacology and Therapeutics". Edited by Booth, N. H. McDonald. E. I. Iowa State University Press Ames (1991). 785 pp.
- Blodinger, Jack. "Formulation of Veterinary dosage Forms". Capítulo 3 (Formulation of Drug Dosage Forms for Animals). Editorial Marcel Dekker. New York, USA (1983) 135-173 pp.
- Blood, D.C., J.A. Henderson y O.M. Radostits "Medicina Veterinaria". 6a. ed. Edit. Interamericana. México, D.F. (1988).

- Booth, N. H. Y Mc Donald, L. E. "Veterinary Pharmacology and Therapeutics" IOWA State University Press/AMES, E. U. A., (1988). 785-789, 794 pp.
- Bodmeier Roland, Paeratakul Ornlaksana, et al., "Formation of Sustained Release Wax within Hard Gelatin Capsules in a Fluidized Bed" Drug Development and Industrial Pharmacy, 16 (9). (1990). 1505-1519 pp.
- Bretschneider, Udo. PC para principiantes. 3ª. Ed. MARCOMBO. Borxarcueditores. España. (1996). 19-22, 357 pp.
- Bungo Takashi et. al., "Direction of jaw movement in dairy cattle during the rumination period", Applied Animal Behaviour Science", Vol 64. (1999). 227-232 pp.
- Cartensen Thuro Jens. "Solid Pharmaceutic: Mechanical Properties and Rate Phenomena". Academic press. U.S.A. (1980) 96, 184-189, 210-211 pp.
- Castillo Rodríguez, Miriam Aide. "Desarrollo de un Programa en Ambiente Multimedia sobre Electroforesis Capilar". Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2001).
- Chávez Rivera, Oscar. "Patogenia, Control y tratamiento de la Coccidiosis Caprina usando bolos intraruminales de Sulfametazina y Cultivo Monoespecifico de Eimeria". Tesis de maestria en Ciencias d en Producción Animal (ovino y caprinos). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2000).
- Chou Shih-Toon, "Bolo de liberación lenta". Patente 4,066,754. Estados Unidos. (1978).
- Clarke's. "Isolation and Identification of Drugs". 2a ed Pharmaceutical Press. Great Britain. (1986) 984-985 pp.
- Connors K. A. "Curso de Análisis Farmacéutico: Ensayo del Medicamento". Reverté. España. (1981) 520-522 pp.
- Cordero del Campillo M. y Hidalgo A.M.R. "Etología Eimeriosis Ovinas". Revista Ovis Madrid, España. No. 45. (1996).11-18 pp.
- Cuéllar, O.J.A. "Parasitosis del Aparato Digestivo. En: Principales Enfermedades de los Ovinos y Caprinos". Edit. por Pijoán, P. y Tortora, J. México, D.F. (1986) 103-118 pp.
- Danckwerts M. P. "Development of a zero-order release oral compressed tablet with potential for commercial tableting production". International Journal of Pharmaceutics. 112. (1994) 37-45 pp.
- Danckwerts M. P. & Van der Watt J. G. " The effect of processing variables on the compression properties of controlled release core-in-cup compressed tablets from a new adjustable punch". International Journal of Pharmaceutics. 123. (1995) 5-94 pp

- Danckwerts M. P., Van der Watt J. G. & Moodley I., "The effect of processing variables on the release of ibuprofen and caffeine from controlled-release nonswellable Core-in-Cup compressed tablets". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22 (7). (1996). 681-687 pp.
- Danckwerts M. P., Van der Watt J. G. & Moodley I., "Zero-Order Release of Theophylline from a Core-in-Cup Tablet in Sequenced Simulated Gastric and Intestinal Fluid". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 24 (2). (1998). 163-167 pp.
- Dar Alfred, "Tecnología Farmacéutica. Ed. Acribia. Zaragoza, España. 1979. 300-301, 344-345 pp.
- Davis, L.R. y Bowman, G.W. Intranuclear stages and second generation schizonts of *Eimeria ahsata* in domestic sheep. II Int. Cong. Parasitol., J. Parasitol., 56 Sect. II, Part. 1, (1970). No. 122.
- Deb, A.R., B.N. Sinha, B.N. Sahai y M.Z. Ansari. Efficacy of amprolium, sulphamethazine and sulmet against coccidiosis in goats. *Indian Vet. J.* 58. (1981). 689-691 pp
- Delacorte-Thibaut, B. Devise, Guyot J.C., Traisnel M. "Formulation des Comprimés a L'Aide d' une Chaîne D'Extensiométrie". *Journal Pharmaceutique Belgique*. Vol. 29, no. 6. (1974). 191 pp.
- Delacorte-Thibaut, Guyot J.C., Traisnel M. "Formulation Technologique des Comprimés Établissement de fiches techniques, Science Technologie Pharmaceutique" Vol 11, no. 3. (1982). 132 pp.
- De la Fuente, L.C. y Cuquerella, A.M. "Diagnóstico. Eimeriosis Ovinas" *Revista Ovis Madrid, España*. No. 45. (1996). 41-47 pp.
- De la Fuente, L.C. "Patología y Clínica. Eimeriosis Ovinas". *Revista Ovis Madrid, España*. No. 45. (1996). 31-39 pp.
- DeWees, M.H. "Coccidiosis in dairy goats". *Dairy Goat J.* Vol. 61 No. 4 (1983)
- Díaz, Paloma et. Al. "De la multimedia a la hipermedia". RA-MA. Textos Universitarios. España. 1996. 55,58 pp.
- Dredán J., Zelkó R., et al., " Effect of chemical properties on drug release from hydrophobic matrices". *International Journal of Pharmaceutics* 160. (1998) 257-260 pp.
- Evrard B. & Delattre L. "In vitro Evaluation of Lipid Matrices for the Development of a Sustained-Release Sulfamethazine Bolus for Lambs" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22 (2). (1996) 111-118 pp.

- Fara John W. & Ray Nigel. "Osmotic Pumps in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications". Editado por Praveen Tyle, Marcel Dekker, New York. Capítulo 2. 138-172 pp.
- Fayer, R. Epidemiology of protozoan infections: the coccidia. *Vet. Parasitol.*(1980). 75-103 pp.
- Ferrer Silot, Tatiana. "Criterios Generales para la Elaboración de un Manual de Calidad para la Industria Farmacéutica, en Ambiente Multimedia". Tesina de especialidad. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2000).
- Flanders P., Dyer G.A. & Jordan D "The Control of Drug Release From Conventional Melt Granulation Matrices". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13 (6). (1987). 1001-1022 pp.
- Florey, Klaus. "Analytical Profiles of Drug Substances". Vol. 7. Editorial Academic Press. New York. United States of America. (1978). 402-422 pp.
- Foster Todd P. & Parrot Eugene I. "Release of Highly Water-Soluble Medicinal Compounds from Inert, Heterogeneous Matrixes. I: Physical Mixture". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79 (9).(1990). 806-810 pp.
- Foye, William O. "Principios de Química Farmacéutica".Vol. 2. Reverté. Barcelona, España. (1984). 945-946 pp.
- García B. M. "Breve Historia del Software Educativo". (1994) 13 pp.
- Giannola L. I., V. De Caro & Rizzo M. C. "Preparation of white beeswax microspheres loaded with valproic acid and kinetic study of drug release" *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 21 (7). (1995). 793-807 pp.
- Giannola L. I., V. De Caro & Severino A "Carnauba wax microspheres loaded with valproic acid: preparation and evaluation of drug Release" *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (13).(1995). 1563-1572 pp.
- Gómez, Almaraz Lizth. "Elaboración de programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la tecnología farmacéutica", "Desarrollo de un programa en ambiente multimedia para Bioequivalencia de medicamentos" Tesis de licenciatura Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM (2001)
- Gómez Mirón, Margot. "Desarrollo de un Método Espectrofotométrico Confiable para Cuantificar la Cantidad de Sulfametazina Sódica Liberada en el Proceso de Disolución de Bolos de Liberación Controlada". Tesis Química Farmacéutica Biológica UNAM, FES-C. (1998). 2-7, 14-21, 41-60, 90 pp.

- Goodman, A. G. Et. al., "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". Panamericana. 8ª. Ed. México. (1991). 1019 pp.
- Gregory, M.W. y Catchpole, J. "Output of coccidial oocysts (particularly *Eimeria crandallis*) by naturally-infected lambs: daily and hourly patterns and clinical significance". *Dtsch. tierärztl. Wschr.* (1987a). 497-540 pp.
- Gregory, M.W. y Catchpole, J. "Ovine coccidiosis: pathology of *Eimeria ovinoidalis* infection". *Int. J. Parasitol.* (1987b). 1099-1111 pp.
- Gregory, M.W., J. Catchpole y C.C. Norton. "Observations on the endogenous stages of *E. crandallis* in domestic lambs (*Ovis aries*). *Int. J. Parasitol.* (1989a) 907-914 pp.
- Gregory, M.W. y J. Catchpole. "Ovine coccidiosis: heavy infection in young lambs increases resistance without causing disease". *Veterinary Record.* (1989) 458-461 pp.
- GrenT. & Nystrom C. "Porous cellulose matrices containing lipophilic release modifiers-a potencial oral extended-release system". *International Journal of Pharmaceutics*. 184. (1999) 7-19 pp.
- Gyunk Robert J. "Rumen Retention Devices in Drug Delivery Devices "Fundamentals and Applications". Editado por Praveen Tyle, Marcel Dekker, New York, Capítulo 20. (1983). 549-561 pp.
- "Handbook of Pharmaceutical Excipients". American Pharmaceutical Association, USA. (1986) 49-50, 173-175, 253-256, 321-324 pp.
- Helle, O. "Winter resistant oocysts in the pasture as a source of coccidial infection in lambs". *Acta Vet. Scand.* 11. (1970). 545-564 pp.
- Hernández Saldaña, Martha Berenice. "Manual de operacion para el manejo del cromatografo CLAR Waters Software millenium 2000 en ambiente multimedia. Tests de licenciatura Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2001)
- Hertzberg, H. et. al., "Prophylaxis of bovine trichostrongylidosis dictyocaulosis in the alpine region: comparison of an early and late administration of the oxfendaxole pulse release bolus to first year grazing calves". *Veterinary Parasitology*, Vol. 66 (1996) 181-192 pp.
- Hidalgo, A.M.R. y Cordero del Campillo, M. "Ciclo Biológico y Epidemiología Eimeriosis Ovinas". *Revista Ovis*. Madrid, España No. 45 (1996) 19-29 pp.
- Ishino Ryuzo, Yoshino Hiroyuki, Hirakawa Yoshiyuki & Noda Kazuo "Influence of Internal Structure on Kinetics of Drug Release from Wax Matrix Tablets" *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 38(12) (1990) 3440-3445 pp.

- Ishino Ryuzo & Sunada Hisakazu. "Influence of Drug Solubility and Matrix Structure on Release Rate of Drugs from Wax Matrix Tablets". Chemical Pharmaceutical Bulletin. 41(1). (1993). 196-200 pp.
- Jiménez Díaz, Juan Ricardo. "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura en un Sistema Multimedia". Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (1998).
- Jiménez Lugo Thania. "Caracterización Física, Química y Reológica de la Sulfametazina sódica: Comparación de Tres Proveedores en México". Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (1997).
- Kimberling C. V. "Diseases of Sheep. Diseases the digestive System". 3a. Ed. Edit. Lea y Febiger. Philadelphia. U.S.A. (1988). 159-163 pp.
- Klimes J. & Zahradnick M. "Vyuziti HPLC pri studiu stability vybraných sulfonamidu. II" Sledování stability sulfadimidinu v kyselém prostředí, Československa Farmacie. Vol. 35. No. 3. (1986). 114-118 pp.
- Klimes J. & Zahradnick M. "Identifikace Hydrolytických rozkladných produktu vybraných sulfonamidu pomocí TLC". Československa Farmacie. Vol. 36. No. 6. (1987) 250-253 pp.
- Lachman L., Lieberman H. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lea & Febiger Philadelphia press. U.S.A. (1986). 66-73, 80-81, 171-196, 453-455 pp.
- M. C. Smith; Cornell U; S. B. Gauss; G. F. W. Haenlein. "Goat Handbook. Extension Goat Handbook". No. A-2. All About Goats. No. G-6. Coccidiosis Pennsylvania State U University Park (1992)
- Martínez Pacheco, Claudia Lorena. "Estudio de Compatibilidad de la Mezcla Sulfametazina Excipientes para una Formulación de Bolos para Cabras" Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM (1994)
- Maury, Luc; Rambaud, Joelle et. al. "Physicochemical and structural Study of Sulfamethazine" Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 74. No. 4 (1985) 422-426 pp.
- Mesley, R. J. Houghton "Infrared Identification of Pharmaceutically Important Sulfonamides with Particular Reference to the Occurrence of Polymorphism" Journal Pharmaceutical Sciences. Vol. 25, No. 19. (1967). 298 pp.
- Meyer, J. I. "Farmacología y Terapéutica Veterinaria" Zaragoza 5ª ed España (1988) 382-383 pp.

Mir, Z. "Monensin, chlortetracycline and tylosin effects on performance and digestion in lambs fed a ground alfalfa diet". *Can. J. Anim. Sci.* 69. (1989.) 505-508 pp

Mota, José Carlos. "Introducción a Toolbook y multimedia Toolbook 3, Incluye digital video producer". RA-MA. España. (1996). 2-3pp.

Muwalla, M.M., M.N. Abo-Shehada y F. Tawfiq. "Effects of monensin on daily gain and natural coccidial infection in Awassi lambs Small Rumin". 13 (1994) 205-209 pp

Narváez A. M. "Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre la disolución de polvos y tabletas". Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2000).

NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.

Now, J. F. M. Et. Al. "Dose dependent disposition of sulphadimidine and of its N₄-acetyl and hydroxy metabolites in plasma and milk of dairy cows". *The Veterinary Quarterly*. Vol 7. No. 3.1985.177-186 pp.

Parikh Dilip M. "Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology". Marcel Dekker. USA. (1997). 194-198 pp.

Pérez Alvarez Francisco Celso. "Estudio comparativo de dos marcas de Celulosa microcristalina para determinar su equivalencia en compresión directa de tabletas" Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (1997) 21 pp

Pope David G "Specialized Dose Dispensing Equipment in Formulation of Veterinary Dosage Forms". Marcel Dekker, New York. Capitulo 4 90-92 pp

Pout, D.D. "Coccidiosis of sheep" *Vet. Bull.* 39 (1969) 609-618 pp.

Quiroz, R.H. "Parasitología y Enfermedades Parasitarias en Animales Domésticos". Edit. Limusa. México.(1984).130-135 pp.

Quittet E. "La cabra. Guía Práctica para el Ganadero". Ediciones Mundi Prensa. Madrid España. (1986). 52-62 pp

Qiu Yihon, Flood Kolette, et al. "Design of sustained-release matrix systems for a highly water-soluble compound, ABT-089". *International Journal of Pharmaceutics*. (1997). 43-52 pp

Qiu Yihon, Chidambaram N & Flood Kolette "Design and evaluation of layered diffusional matrices for zero-order sustained-release" *Journal of Controlled release* 51 (1998).123-130 pp.

RACZ, I. "Drug Formulación". John Wiley and Sons. Hungría. (1989) 108 pp

Rafael Monsalvo, Miguel Angel. "Proyecto de mezclado, sistema multimedia para apoyar la enseñanza de la tecnología farmacéutica". Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (1997).

"Regmingtons Pharmaceutical Sciences". Mac Publishing Company. USA. (1988). 242-243 pp.

Riquelme, G. "Informática y métodos de diseño de productos informáticos computacionales". Tesis de maestría. Instituto Politécnico Nacional. (1995). 55 pp.

Rothen, Alexandra, Michael Dahn & Gurny. "Formulación and Technology Aspects of Controlled Drug Delivery in Animals". *Pharmaceutical Science & Technology Today*. No. 7. (2000). 222-231 pp.

Royce Alan, Suryawanshi Jiwaji, et al. "Alternative Granulation Technique: Melt Granulation". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 22 (9&10). (1996). 917-924 pp.

Sarabia Martínez, Miriam. "Elaboración de programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la tecnología farmacéutica" "Desarrollo de un programa en ambiente multimedia para la estabilidad de fármacos y medicamentos". Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.(2001).

Schaefer T., Holm P. & Kristensen H.G., "Melt Granulation in a Laboratory Scale High Shear Mixer". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 16 (8) (1990). 1249-1277 pp.

Schumacher G.E., Nagwekar Janardan B. "Kinetic and Thermodynamic Aspects of In Vitro Interphase Transfer of Sulfonamides I: Influence of Methyl Group Substitution on Transfer of Unionized Sulfonamides". *Journal Pharmaceutical Sciences*. Vol. 63, No.2. (1974) 240-244 pp.

Schumacher G.E., Nagwekar Janardan B. "Kinetic and Thermodynamic Aspects of In Vitro Interphase Transfer of Sulfonamides II: Influence of Interface Composition on Transfer of Unionized Sulfonamides". *Journal Pharmaceutical Sciences*. Vol. 63, No.2. (1974) 245-249 pp.

Senger, C.M. "Chemical inhibition of sporulation of *Eimeria bovis* oocysts". *Exp. Parasit* 8. (1959). 244-248 pp

Shetty, S.N. y Asuzu, I U. "Distribution and excretion of sulphacetamide, sulphadimidine and sulphaniilamide in West African Dwarf goats". *Indian Vet. J.* 66 (1989). 928-932 pp.

Singh Saranjit. "Prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel conforme a los lineamientos internacionales". *Pharmaceutical Technology*. Vol. 3, No. 5 (1999). 35-47 pp.

Skoog, Douglas A & West, Doland K. "Análisis Instrumental". 2a. Ed. Nva. Editorial Interamericana. México. (1986). 530 pp.

Smith, M.C. y Sherman, D.M. "Goat Medicine Protozoal Diseases" Edit. Lea y Febiger. Philadelphia. U.S.A. (1994). 312-319 pp.

Soulsby, E. J. "Parasitología y Enfermedades Parasitarias en los Animales Domésticos". 7ª ed. Editorial Interamericana. México. (1987). 602-605, 613-614 pp.

Sumano, L.H. y Ocampo C.L. "Farmacología Veterinaria". Edit. McGraw-Hill. México, D.F. (1991).

Tacher Stanbler J. A. "Utilización de Bolos de Sulfametazina Intrarruminal en el Control de la Coccidiosis en cabritos". Tesis de Licenciatura FES-Cuautitlan.UNAM. (1994). 5, 7, 16, 22-41 pp.

The Merck Index; An Enciclopedia of Chemical and Drugs. Merck & Co. 9a. Ed., USA. (1976).

Tongwen Xu & Binglin He. "Mechanism of Sustained drug release in diffusion-controlled polymen matrix-application of percolation theory". International Journal of Pharmaceutics. (1998). 170, 139-149 pp.

Trujeque García, Ana Belem. "Desarrollo de métodos analíticos y estudios de Estabilidad para la Sulfametazina sódica en materia prima y plasma". Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación de Sulfametazina en Plasma de Cabra por CLAR Tesis: Química Farmacéutica Bióloga. UNAM, FES-C. (1998) 16, 48-63, 100 pp

USP 24, NF 19. "Pharmacopeia". The Sdard of Quahty. (2000) 1569, 1859, 1876, 1862 pp.

Valdés J. R. "La Estabilidad de los Productos Farmaceuticos" Industria Médico Farmacéutica. Aportación del autor a la doctora Raquel López Arellano 2-9 pp

Vandamme Th. F. & Ngombo Mukendi J. F. "Controlled Release of Levamisole from Poly-(ϵ -caprolactone) Matrices II. Effects of Water Soluble Polymer and Iron Powder Incorporated Into Matrices", International Journal of Pharmaceutics. 132 (1996) 153-163 pp.

Villafuerte Robles Leopoldo. "Envejecimiento y Estabilidad de los medicamentos". Informacéutico. Vol. 7, No. 4. (2000). 19-29 pp

Wells I. J. "Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances, edit Harmols. Great Britain. 44. (1988) 87, 180-183, 209-215 pp

William, Leslie. "Bolos for supplying biologically benefical substances to ruminant animals". Patente US5869083. Estados Unidos.(1999).

Yang Shiang Shiu., Guillory Keith J. K. "Polimorphism in Sulfonamides". Journal Pharmaceutical Sciences. Vol. 61, No. 1. (1972) 26-40 pp.

Zanjac Maria, "Kinetics and mechanism of degradation of some 2-sulfanilamidopyrimidine derivatives" parte IV. Mechanism and kinetics of specific acid-catalyzed hydrolysis of sulfadimidine. Pol. J. Pharmacol. 29. (1977). 555-563 pp.

Zanjac Maria, "Kinetics and mechanism of degradation of some 2-sulfanilamidopyrimidine derivatives". parte V. Mechanism of sulfadimidine solvolysis. Pol. J. Pharmacol. 29. (1977). 683-688 pp.

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

<http://noguera.fcep.uv.es/pupitre/grafica2.htm> 2001.
http://roble.pntic.mec.es/~sblanco1/pagina_n4.htm 2001.
<http://roble.pntic.mec.es/~sblanco1/hipertex.htm> 2001.
<http://sol.info.unlp.edu.ar/~zapico/tmm/teo6.html> 2001.
<http://sol.info.unlp.edu.ar/~zapico/tmm/teo6.html> 2001.
<http://sol.info.unlp.edu.ar/~zapico/tmm/teo6.html> 2001.
<http://web.es.mun.ca/k12media/resources/formats/video.avi.html> 2001.
<http://www.angelfire.com/pq/cabras.2000>.
<http://www.ces.ncsu.edu/lenoir/staff/jmix/Ag/G1/parasites.html> 2000.
<http://www.hawaii.edu/anasc/Proceed/Hhl/peggs.htm> 2000.
<http://www.midi.org> 2001.
<http://www.npeg.org> 2001.
<http://www.patents.ibm.com/ibm.html> 2000.
http://www.revistaenlinea.com/75_multi.htm 2001.
<http://www.saxonet.de/coccidia/coccid02.htm> 2000.
<http://www.sounds.tipowav.wav> 2001
<http://www.spin.com.mx/gruposcs/gcs-szin.html> 2000
<http://www.tresdefebrero.com.ar/centroweb/internet.htm#03> 2001.
<http://www.uady.mx/educacio/servicio/ceprosed/ceciha/cbtis.html> 2001.
http://www.uem.es/info/multidoc/multidoc/revista_num8/siguenza.html#multimedia 2001.
<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html> 2001.
http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/aplicacion_real.html 2001.
<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/procedimientos.html> 2001.
<http://www.vrml.org> 2001
<http://www.w3.org> 2001.
<http://www.w3.org/MarkUp> 2001