

### ZIPAMIX®

N° de Registro: Q-7833-242

Premezcla promotor de crecimiento

#### DESCRIPCIÓN:

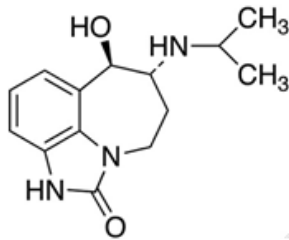
ZIPAMIX® es una premezcla promotor de crecimiento y rendimiento, no esteroide para administrar al final del proceso de engorda de bovinos en alimentación intensiva en corral.

#### FÓRMULA:

Cada kg contiene:

Clorhidrato de Zilpaterol	48 g
Excipiente cbp	1 kg

#### FÓRMULA ESTRUCTURAL DEL CLORHIDRATO DE ZILPATEROL:



#### FÓRMULA MOLECULAR DEL CLORHIDRATO DE ZILPATEROL:

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> • HCl

#### PROPIEDADES FÁRMACOLÓGICAS Y SUS EFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE CARNE:

El clorhidrato de zilpaterol es un agonista β-2 adrenérgico. Estos compuestos se han utilizado en la producción animal, para promover una mayor eficiencia de la conversión del alimento, asimismo, causan una modificación en el crecimiento; el incremento del músculo esquelético y la disminución de la deposición de grasa, se manifiesta en un mayor rendimiento de la canal, con mejores características de la misma, sobre todo, en mercados que prefieren la carne llamada “magra”.

Los animales alimentados con agonistas β-adrenérgicos depositan, en sus tejidos, menos grasa y mayor proteína que los que no son alimentados con estos agentes.

Esta reducción en grasa es congruente con la acción bien documentada de la estimulación de los índices de lipólisis y la atenuación de la lipogénesis.

Se ha demostrado que el músculo esquelético, en el ganado bovino, tienen numerosos y abundantes receptores β-adrenérgicos en la superficie celular. Investigación previa, ha demostrado que muchos agonistas β-adrenérgicos son capaces de incrementar la síntesis y disminuir la degradación de proteínas. El efecto neto de estos cambios, es un incremento notable de la proteína en el tejido muscular esquelético, acompañado de hipertrofia.

#### SEGURIDAD:

En numerosos estudios de eficacia, en varios países, se ha provisto información adicional relacionada con la evaluación de la seguridad del clorhidrato de zilpaterol cuando se alimenta al ganado de engorda en condiciones normales, como parte de los informes de los estudios individuales. No se han observado reacciones adversas de consideración que merezcan alguna indicación o restricción relacionada con la seguridad del producto. Cabe señalar que se han hecho varios estudios a gran escala (cientos o miles de animales observados).

#### METABOLISMO, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN:

En general, los agonistas β-adrenérgicos, que tienen anillos aromáticos hidroxilados (como es el caso del zilpaterol), se absorben bien por la vía oral, son metabolizados únicamente por conjugaciones y tienen vidas medias, relativamente, cortas.

En el caso específico del zilpaterol, la información acerca de su farmacocinética es muy escasa, sin embargo, actualmente su uso y dosis están ampliamente respaldadas por numerosos estudios de eficacia en ganado bovino.

Asimismo, existen estudios de residuos que han determinado que un estado estable se logra luego de la administración oral diaria a la dosis terapéutica más común (0.15µg/kg), al cabo de 12 días.



Se ha determinado que el tejido “diana” o “blanco” para un estudio de residuos es el hígado, siendo éste el tejido de los llamados “comestibles” en el que se encuentran las concentraciones más altas, seguido del riñón y el músculo.

### INDICACIONES:

Indicado en ganado bovino de engorda en etapa de finalización para aumentar la tasa de ganancia de peso y mejorar la conversión alimenticia. Aumenta el rendimiento de la canal y disminuye el depósito de grasa para la obtención de carne magra.

### DOSIS Y MÉTODO DE PREPARACIÓN:

Adminístrese continuamente, durante los últimos 30 días de la engorda en corral, a razón de 0.15 mg de clorhidrato de zilpaterol por kg de peso corporal al día. Para aproximarse a la dosis, se deben tomar en cuenta: el promedio de peso corporal de los animales y el promedio individual de consumo de alimento. Por ejemplo, para animales con peso promedio de 400 kg que ingieren, en promedio, 10 kg de alimento terminado (90% de materia seca) por día, se recomiendan 125 g de **ZIPAMIX®** por tonelada de alimento terminado.

Para el cálculo más preciso de la cantidad de **ZIPAMIX®** a incluir en la dieta, se recomienda el uso de la siguiente fórmula:

$$\frac{3.125 \text{ (constante)} \times \text{Promedio de peso corporal (kg)}}{\text{Promedio de consumo de alimento (kg)}} = \text{Gramos de Zipamix® por tonelada de alimento}$$

Se sugiere mezclar previamente en la premezcla mineral y vigilar apropiadamente el proceso de mezclado.

Una vez calculada la cantidad de **ZIPAMIX®** para cada tonelada de alimento, se procederá a agregar dicha cantidad a la premezcla de sales minerales; es decir, se debe dosificar la cantidad calculada en la fórmula descrita por cada saco de minerales, que generalmente contienen entre 15 a 25 kg, para agregarse a razón de un saco por tonelada de alimento.

Este “núcleo” (minerales más **ZIPAMIX®**) se puede agregar inmediatamente al alimento o guardarse para su posterior mezclado.

Para una mejor homogeneidad, se recomienda mezclar primero los ingredientes con partículas más pequeñas y densas, como son las pastas y granos, luego la mezcla primaria de minerales con **ZIPAMIX®**, siguiendo con los forrajes. Al último se recomiendan los líquidos, como sebos y melaza.

### VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral, mezclado con el alimento.

### BENEFICIOS:

- El vehículo de **ZIPAMIX®** está diseñado con la más alta tecnología, con un tamaño de partícula uniforme, el cual permite obtener una óptima calidad en el mezclado.
- La molécula de **ZIPAMIX®** es estable ante las temperaturas medioambientales durante el tiempo que permanezca almacenado, lo cual permite expresar su efecto en el corral de engorda al obtener una mayor ganancia de peso y una mejor eficiencia de la conversión alimenticia.
- Mejora las características de la canal al incrementar la carne magra y aumentar el rendimiento de la canal en un rango de 1 hasta 2.5 puntos porcentuales.
- La carne obtenida de los bovinos finalizados con **ZIPAMIX®** conserva sus características organolépticas.

### CONTRAINDICACIONES:

Este producto no debe ser utilizado con ningún producto que afecte la presión sanguínea o la frecuencia cardiaca.

### EFFECTOS ADVERSOS:

No se han reportado efectos colaterales en animales que lo consumen en su periodo de finalización, ni en el público que consume su carne, vísceras y subproductos.





**TOXICIDAD:**

Los estudios de toxicidad aguda, subcrónica, genética, carcinogenicidad, teratogenicidad y desempeño reproductivo han demostrado que el Clorhidrato de Zilpaterol no es tóxico, no produce mutagenicidad, ni genotoxicidad, no tiene potencial carcinogénico y no afecta negativamente la reproducción.

Se han realizado diferentes estudios para determinar la seguridad en el uso de Clorhidrato de Zilpaterol por parte del usuario del producto en la fabricación del alimento para el ganado, en los animales que lo consumen en su ración de finalización y en el público que consume la carne, vísceras y subproductos de los animales finalizados con Clorhidrato de Zilpaterol, demostrando que el Clorhidrato de Zilpaterol no es tóxico, no produce mutagenicidad, ni genotoxicidad, no tiene potencial carcinogénico y no afecta negativamente la reproducción.

**PERIODO DE RETIRO:**

El sacrificio de bovinos destinados a consumo humano debe esperar, por lo menos, 72 horas (3 días) posteriores a la última administración del producto.

**ADVERTENCIAS:**

- Producto de uso exclusivo en medicina veterinaria, no se use en humanos.
- Para un almacenamiento prolongado, hasta su caducidad, consérvese en un lugar fresco y seco a temperatura ambiente (<25°C), perfectamente cerrado.
- Durante su manejo, se recomienda utilizar guantes, mascarilla con filtro, lentes protectores y overol.
- No coma ni fume durante su manejo.
- En caso de contacto con la piel, enjuague con abundante agua; en caso de accidente, llame al médico.
- En caso de sospecha de intoxicación por su ingestión o inhalación accidental, puede ser útil un bloqueador  $\beta$ -2 adrenérgico, como el propranolol, bajo estricta supervisión médica.

- No se deje al alcance de los niños, ni de los animales domésticos.
- Evite la inhalación directa del producto y el directo con la piel y ojos.

**PRESENTACIÓN:**

Saco de 10 kg

**CONSULTE AL MÉDICO VETERINARIO**

**Su venta requiere receta médica cuantificada  
Para uso exclusivo del médico veterinario**

*La presentación de cualquier reacción adversa deberá de reportarse a la Unidad de Farmacovigilancia Veterinaria de PiSA Agropecuaria.*

**Responsables del contenido:**

Departamento Técnico, PiSA Agropecuaria S.A. de C.V.



### ESTUDIO CLÍNICO DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE ZIPAMIX®

A finales del año 2016, PISA Agropecuaria, llevo a cabo un estudio clínico comparativo, controlado prospectivo doble ciego con tres tratamientos en tres bloques, bajo la supervisión de la máxima casa de estudios de México, la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM con la colaboración de dos investigadores ampliamente reconocidos a nivel nacional e internacional; el Dr. Hector Sumano López, del Departamento de Farmacología de la UNAM y la Dra. María Salud Rubio Lozano del Centro de Enseñanza Práctica e Investigación en Producción y Salud Animal CEPIPSA.

Dicho estudio se realizó de acuerdo al modelo estadístico “Bloques completos generalizados” incluyendo un total de 861 animales, machos enteros, de los cuales se conformaron 3 bloques en un total de 9 corrales, a los cuales se les asigno uno de los tres tratamiento, **ZIPAMIX®**, Producto de Referencia y Testigo Negativo. Es importante mencionar que los animales utilizados en dichos grupos contaban con características similares en cuanto a peso, raza y edad, asimismo, todos recibieron el mismo tipo de dieta, cambiando únicamente la fuente de clorhidrato de Zilpaterol y en el grupo testigo negativo en el cual no se adiciono Zilpaterol.

Las variables más importantes evaluadas en el estudio fueron en dos vertientes, relacionadas a la conversión alimenticia durante el periodo de alimentación y al momento del sacrificio: peso canal caliente, peso de canal fría y porcentaje de rendimiento de la canal, asimismo, se realizaron evaluaciones de parámetros en rastros, siendo estos los más importantes o trascendentes: grasa dorsal, grasas visceral, área del ojo de la chuleta, porcentaje de carne en cortes primarios, kilogramos de carne en cortes primarios sin grasa y sin hueso, además de evaluarse la calidad de la canal mediante el sistema de evaluación USDA Beef grading system (Sistema de Clasificación de Carne) y la Norma oficial Mexicana 078.

La hipótesis del estudio consistió en demostrar la “No inferioridad de dos presentaciones comerciales de Clorhidrato de Zilpaterol”. Los resultados generales obtenidos bajo las condiciones del estudio, demostraron que el producto **ZIPAMIX®** no mostro diferencia estadística significativa en rendimiento y calidad de carne en comparación con el Producto de Referencia. Sin embargo en la revisión individual por parámetro evaluado, el producto **ZIPAMIX®** tubo diferencia estadística significativa en la grasa dorsal evaluada en centímetros a nivel de la 12va costilla, encontrando 0.056 cm menos que el producto de referencia (**ZIPAMIX®** 0.348 cm, producto de referencia 0.404 cm). Asimismo, el la variable de kilogramos de carne en cortes primarios sin grasa y sin hueso, **ZIPAMIX®** obtuvo 1.72 kg más que el producto de referencia (**ZIPAMIX®** 191.14 kg, producto de referencia 189.68 kg), sin embargo esta diferencia solo fue numérica, ya que estadísticamente ambos tratamientos se comportaron similares, sin diferencia estadística significativa.

Para mayor información te invitamos a leer el artículo científico “*Non-inferiority trial of two comercial zilpaterol HCl brands in Bos indicus cattle under humid tropical conditions*” realizado por el Departamento de Fisiología y Farmacología, así como el Centro de Enseñanza Práctica e Investigación en Producción y Sanidad Animal de la Universidad Autónoma de México UNAM. Salud M. y Sumano H. (2018). Veterinaria México OA.



**PRUEBAS DE COMPARACIÓN DE ENANTIÓMEROS (ISÓMEROS) DE LA MOLÉCULA DE CLORHIDRATO DE ZILPATEROL DEL PRODUCTO ZIPAMIX®**

Los productos genéricos siempre han sido cuestionados a lo largo de la historia en cuanto a estabilidad y calidad de moléculas se refiere, ya que al no tratarse de un producto innovador con registro de patente, se tiene la creencia de que la pureza de la sal es menor a estos productos de referencia. Es importante mencionar que una vez que un producto pierde la patente en cuanto uso de molécula se refiere, cualquier laboratorio diferente al inventor de la molécula, puede fabricar productos comerciales con dicha molécula. Por esta razón PiSA Agropecuaria ha realizado diversos y numerosas pruebas de laboratorio que garantizan que la pureza y estabilidad de su molécula es la adecuada e igual al Producto de Referencia.

El clorhidrato del Zilpaterol está conformado por 4 enantiómeros ópticos debido a que presenta dos carbonos quirales. Los enantiómeros identificados son: (6R, 7R), (6R, 7S), (6S, 7S) y (6S, 7R). El clorhidrato de Zilpaterol (CAS 119520-05-7) que es el comercializado normalmente, tiene una mezcla trans Zilpaterol racémico o mezcla racémica solo de dos de estos 4 enantiómeros (6R, 7R) o Levógiro negativo y (6S y 7S) o Dextrógiro positivo (proporción 1:1 aproximadamente), que se han identificado en la literatura como los de mayor efecto terapéutico.

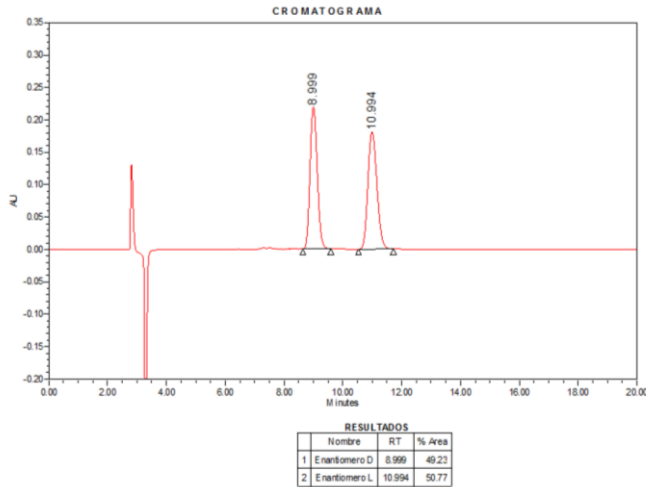
Por esta razón se realizaron estudios de cromatografía de líquidos de alta resolución, del producto **ZIPAMIX®** y se compararon con el Producto de Referencia y el estándar Sigma-Aldrich.

En el primer análisis comparativo se realizó la cromatografía en materia prima del **ZIPAMIX®** contra el estándar primario de clorhidrato de Zilpaterol del estándar Sigma-Aldrich lote (SZBE174XV); los resultados obtenidos demostraron que ambos materiales tienen la misma proporción de enantiómeros D y L de clorhidrato de Zilpaterol, presentando el mismo perfil cromatográfico.

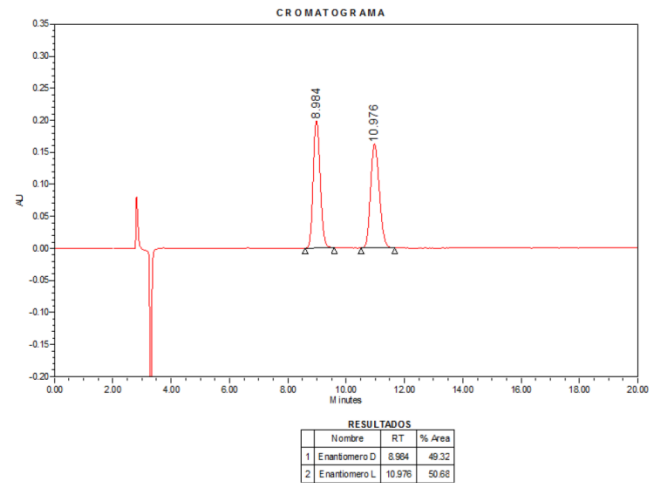
**Cuadro 1. Porcentaje de enantiómeros de clorhidrato de Zilpaterol de estándar Sigma-Aldrich y materia prima de ZIPAMIX®**

Enantiómeros de Clorhidrato de Zilpaterol	Estándar Sigma-Aldrich: lote SZBE174XV	Material Prima Clorhidrato de Zilpaterol PiSA
% Enantiómero D (6S y 7S)	49.23%	49.27%
% Enantiómero L (6R, 7R)	50.77%	50.73%





Gráfica 1. Estándar Primario Clorhidrato de Zilpaterol (Sigma Aldrich)



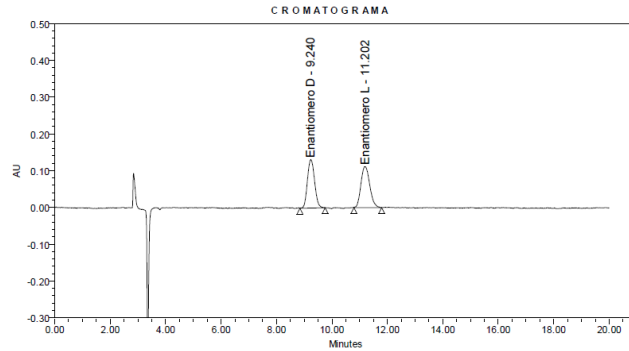
Gráfica 2. Materia Prima Clorhidrato de Zilpaterol PiSA

Como segundo análisis se realizó una cromatografía de producto terminado de Zipamix® y el Producto de Referencia, así como el estándar Sigma-Aldrich lote (SZBF076XV); los resultados obtenidos demostraron que ambos materiales tienen la misma proporción de enantiómeros D y L de clorhidrato de Zilpaterol, presentando el mismo perfil cromatográfico.

**Cuadro 2. Porcentaje de enantiómeros de clorhidrato de Zilpaterol de estándar Sigma-Aldrich, de PT Clorhidrato de Zilpaterol ZIPAMIX® y PT Clorhidrato de Zilpaterol Producto de Referencia.**

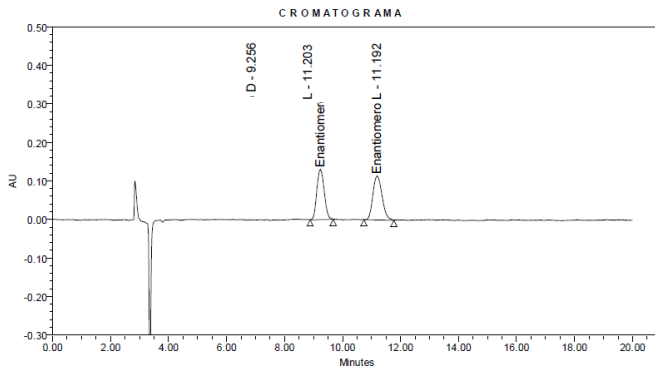
Enantiómeros de Clorhidrato de Zilpaterol	Estándar Sigma-Aldrich: lote SZBE174XV	PT Clorhidrato de Zilpaterol PiSA	PT Clorhidrato de Zilpaterol Referencia
% Enantiómero D (6S y 7S)	48.84%	49.18%	49.33%
% Enantiómero L (6R, 7R)	51.16%	50.82%	50.67%





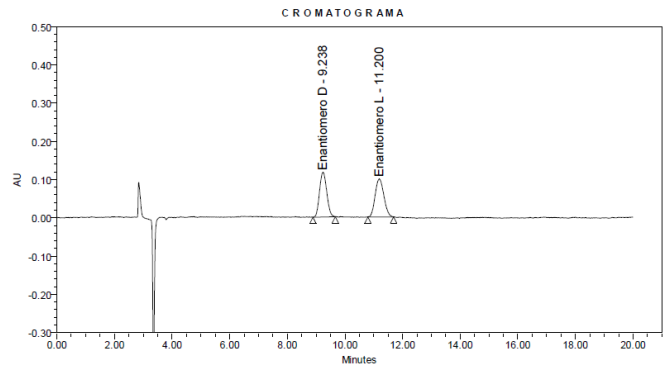
RESULTADOS					
Nombre de la muestra	Nombre	RT	Área (µV*sec)	% Area	
1	Std sigma	Enantiomero D	9.240	2357895	48.84
2	Std sigma	Enantiomero L	11.202	2469440	51.16

Gráfica 3. Estándar primario clorhidrato de Zilpaterol (Sigma Aldrich)



RESULTADOS					
Nombre de la muestra	Nombre	RT	Área (µV*sec)	% Area	
1	PT Línea	Enantiomero D	9.256	482853	49.18
2	PT Línea	Enantiomero L	11.203	498956	50.82

Gráfica 4. PT ZIPAMIX®



RESULTADOS					
Nombre de la muestra	Nombre	RT	Área (µV*sec)	% Area	
1	PT	Enantiomero D	9.238	2038762	49.33
2	PT	Enantiomero L	11.200	2094353	50.67

Gráfica 5. PT Zilpaterol Producto de Referencia

Derivado de las pruebas cromatográficas antes mencionadas, se puede concluir que la estabilidad y concentración isomérica o de enantiómeros presente en el producto Zipamix® es idéntica a la encontrada y mostrada en el producto de referencia y el estándar primario de Zilpaterol Sigma-Aldrich.

