



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE
FÁRMACOS EN MEDICINA VETERINARIA: PARTE I**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

BELEM DE LA CRUZ GARCÍA

ASESORES:

DR. JORGE LUIS TÓRTORA PÉREZ
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ
Q.F.B. GRISELDA GAYTÁN SOTELO



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

UNIVERSIDAD NACIONAL
 AUTÓNOMA DE
 MÉXICO

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

U N A M
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



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

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

Sistemas de liberación modificada de fármacos
en medicina veterinaria: parte I
 que presenta la pasante: Belem de la Cruz García
 con número de cuenta: 09753986-7 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Mayo de 2005

PRESIDENTE	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodriguez</u>	
VOCAL	<u>QFB. Guadalupe Rebollar Barrera</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Enrique Amador González</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MVZ. Angel G. Martínez Sosa</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFI. Guadalupe Koizumi Castro</u>	

AGRADECIMIENTOS

★ A Dios y a la vida.

★ A la UNAM y a la FES Cuautitlán y a todos mis profesores.

★ A mis abuelos Ignacia Domínguez y Adolfo García por su cuidado y cariño. Los quiero mucho.

★ A Luis Arturo Hernández Iturria por su incondicional apoyo y compañía todos éstos años de conocernos. Gracias por siempre estar presente cuando lo necesitamos. Sabe cuanto lo aprecio y que lo quiero como a un padre.

★ A Enrique Amador González. Te agradezco todo el tiempo que dedicaste a ésta tesis, todas tus aportaciones y tus consejos. Te admiro y te respeto no sólo por tus logros profesionales sino también por todos tus logros personales. Te agradezco además tu amistad, “una amistad que es un afecto desinteresado que sólo habita en los corazones puros” y todo tu apoyo que me ayudó a cumplir con éste sueño.

★ A mis otros asesores de tesis, Dr. Jorge Luis Tórtora Pérez por la minuciosa revisión de ésta tesis y su tiempo dedicado a ello, estimo y aprecio todas sus aportaciones, sus comentarios, consejos y su apoyo, le admiro mucho; y a Griselda Gaytán.

★ A mis compañeros de profesión y en especial a Israel Sánchez Sánchez por su amistad todos éstos años y que deseo que ésta se fortalezca y perdure por mucho tiempo más. Te estimo mucho.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a mi mamá Ofelia García D. a quien amo profundamente, respeto y admiro por su coraje y fuerza para salir adelante.

Gracias por ser mi mamá, por ser mi mejor amiga y sobre todo gracias por tu apoyo y por darme el regalo más hermoso que ahora tengo, una herencia para toda la vida.

Te amo.

I. ÍNDICE GENERAL.

	Página
I. ÍNDICE GENERAL.	I
1.1. Índice de figuras.	V
1.2. Índice de gráficos.	VII
1.3. Índice de tablas.	IX
II. OBJETIVOS.	X
III. INTRODUCCIÓN.	XI
IV. MARCO TEÓRICO.	1
4.1. Importancia de los sistemas de liberación modificada de fármacos en medicina veterinaria.	1
4.1.1. Generalidades	1
4.1.2. Razones para el desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos en el área veterinaria	4
4.2. Clasificación de los sistemas de liberación modificada de fármacos.	7
4.3. Terminología.	8
4.3.1. Sistemas de liberación modificada	8
4.3.1.1. Sistemas de liberación retardada	8
4.3.1.2. Sistemas de liberación prolongada	9
4.3.1.3. Otros tipos de liberación	11
4.4. Ventajas y desventajas de la liberación modificada de fármacos en el área veterinaria.	12
4.5. Características / propiedades de la formulación de liberación prolongada en el área veterinaria.	14
V. MERCADO FARMACÉUTICO VETERINARIO.	17
5.1. Clasificación del mercado veterinario.	17
5.2. Mercado farmacéutico veterinario.	25

VI. ASPECTOS REGULATORIOS VETERINARIOS.	31
VII. MEDICINA VETERINARIA Y EL QUÍMICO FARMACÉUTICO.	37
VIII. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VIA ORAL.	40
8.1. Introducción.	40
8.2. Anatomía y fisiología del sistema digestivo de los rumiantes.	41
8.3. Criterios en el diseño de los sistemas de liberación modificada de fármacos en rumen.	44
8.4. Sistemas de liberación modificada de fármacos vía oral.	46
8.4.1 Clasificación de los sistemas de liberación modificada de fármacos vía oral	49
8.5. Sistemas de liberación de fármacos Intrarruminales.	49
a) Sistemas cuyo mecanismo de retención está basado en la densidad.	49
8.5.1. Marston	51
8.5.2. Hemingway	51
8.5.3. Bolo de vidrio soluble	53
8.5.4. Monensina RDD	54
8.5.5. Paratect	56
8.5.6. Ivomec SR®	58
b) Sistemas cuyo mecanismo de retención esta basado en la geometría.	61
8.5.7 Laby	63
8.5.8 Paratect Flex®	65
8.5.9 Rumensin ABC®	68
8.5.10 Sistemas pulsátiles	70
8.6. Sistemas de liberación postruminales.	72
8.6.1. Tratamiento con calor	73

8.6.2. Tratamiento químico	74
8.6.3. Análogos de baja solubilidad	74
8.6.4. Formulaciones basadas en lípidos	75
8.6.5. Polímeros pH sensibles (sistemas inversos de revestimiento o recubrimiento entérico) inertes ruminalmente	76
8.6.6. Aplicaciones comerciales de los sistemas post_ruminales	78
8.7. Conclusiones.	78
IX. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA INTRAVAGINAL.	80
9.1. Introducción.	80
9.2. Ciclo estral del ganado.	82
9.3. Razones para el control de la reproducción en el ganado.	89
9.4. Terapia sencilla (monofármaco) para el control del ciclo estral.	90
9.5. Terapia de combinación de fármacos para el control del ciclo estral.	91
9.6. Sistemas de liberación modificada de fármacos vía intravaginal.	91
9.6.1 PRID	94
9.6.2 CIDR- S / G	100
9.6.3 CIDR- B®	102
9.6.4 CIDR para cerdos	106
9.6.5 INVAS	107
9.6.6 Dispositivo intravaginal de Rajamahendran	110
9.6.7 Esponjas	112
9.6.8 Aros	116
9.6.9. Dispositivo "plasthyd" en forma de C	116

9.6.10 Dispositivo de reproducción inteligente (IBD)	117
9.7. Futuros Desarrollos	121
9.8. Conclusiones	122
X. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS	
VÍA SUBCUTÁNEA.	124
10.1. Introducción.	124
10.2. Composición de la piel.	125
10.3. Vía de administración subcutánea.	127
10.4. Implantes subcutáneos.	130
10.5. Implantes subcutáneos en la región submandibular.	132
10.6. Implantes subcutáneos en oreja.	134
10.6.1 Implante Syncro MATE-B®	136
10.6.2 Implante Syncro MATE-C®	139
10.6.3 Implante de poliuretano-MGA	140
10.6.4 Implantes de silicón-norgestomet	140
10.6.5 Implantes des silicón-norgestomet (Crestar)	141
10.6.6 Compudose®	142
10.7. Otros implantes subcutáneos.	145
10.7.1 VITS	145
10.7.2 ALZET	146
10.7.3 Micropartículas o Microesferas/microcápsulas	147
10.7.4 DURIN	150
10.7.5 ATRIGEL®	151
10.7.6 Acetato Isobutirato de sacarosa (SABER™)	152
10.8. Conclusiones.	154
XI. CONCLUSIONES.	155
XII. BIBLIOGRAFÍA.	157

1.1. Índice de Figuras.

	Página
V. MERCADO FARMACÉUTICO VETERINARIO	17
1. Animal de producción y animal de compañía.	17
VIII. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA ORAL.	40
2. Animal perteneciente al grupo de los rumiantes.	40
3. El sistema digestivo de un rumiante mostrando la posición relativa de los órganos digestivos.	41
4. La digestión bovina.	42
5. Administración de un bolo.	48
6. Ejemplos de dispositivos de liberación de fármacos intraruminales.	52
7. Diseño del dispositivo monensina RDD	55
8. Vista seccional del bolo Ivomec SR®.	59
9. Dispositivos cuyo mecanismo de retención está basado en la geometría.	61
10. Dispositivo que contiene "alas" para prevenir la regurgitación.	62
11. Principales componentes del dispositivo Laby.	64
12. Paratect Flex®. a) Bolo enrollado para la administración en ganado bovino y b) esquemático.	67
13. Fotografía del dispositivo Rumensin.	68
14. Esquema del dispositivo Rumensin.	69
15. "Pellet" de aminoácidos protegidos del rumen.	76
IX. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA INTRAVAGINAL.	80
16. Vaca con su becerro.	80
17. Anatomía reproductiva de la vaca.	82
18. Estructura química de la progesterona y el estradiol	84

19. Ciclo estral.	88
20. Estructura química del silicón.	94
21. Dispositivo de liberación intravaginal de progesterona PRID.	96
22. Dispositivo PRID localizado intravaginalmente.	97
23. a) CIDR-S (Ovejas) y b) CIDR-G (Ovejas y cabras).	101
24. Dispositivo CIDR-B® con dimensiones.	103
25. Sistema de Aplicación Intravaginal (INVAS).	107
26. Dispositivo intravaginal Rajamahendran.	110
27. Fotografía de una esponja.	114
28. Ejemplo esquemático de una esponja (Repromap®).	114
29. Dispositivo de reproducción inteligente (IBD).	118
X. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS	
VÍA SUBCUTÁNEA.	124
30. Rebaño de ganado bovino.	124
31. Composición de la piel.	126
32. Sitio de inyección subcutánea.	128
33. Implante subcutáneo.	131
34. Implante aplicado al interior de la superficie externa de la oreja.	135
35. Diagrama esquemático del implante para oreja Syncro Mate-B®.	137
36. Compudose.	142
37. Bomba osmótica ALZET.	147
38. Microesferas biodegradables conteniendo progesterona y estradiol.	149
39. Implante DURIN™.	151

1.2. Índice Gráficos

	Página
IV. MARCO TEÓRICO.	1
1. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo para una sola dosis de fármaco, para las vías de administración intravenosa y oral.	2
2. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo para el tratamiento en varias dosis vía oral.	3
3. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo de la liberación controlada.	10
4. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo de la liberación sostenida.	11
5. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo de la liberación repetida.	12
V. MERCADO FARMACÉUTICO VETERINARIO.	17
6. Producción de carne en canal de bovino en México.	20
7. Producción de carne en canal porcina en México.	21
8. Producción de carne en canal avícola (aves de engorda) en México.	21
9. Producción de leche bovina (millones de litros) en México.	22
10. Producción de huevo de gallina en México.	22
11. Población de animales de compañía (%) en los Estados Unidos en 1997.	24
12. Población de animales de compañía (%) en México.	24
13. Mercado Mundial en Salud Animal.	26
14. Comparación del mercado farmacéutico veterinario para animales de producción y animales de compañía.	28
15. Ventas (%) en productos farmacéuticos para la salud animal.	30

IX. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA INTRAVAGINAL.	80
16. Liberación <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de progesterona a partir de un dispositivo PRID. a) Liberación <i>in vitro</i> y b) cantidad acumulativa de progesterona liberada <i>in vivo</i> .	98
17. Liberación <i>in vitro</i> de progesterona a partir del CIDR-B®	104
18. Concentraciones plasmáticas de progesterona durante un período de inserción de 7 días del CIDR-B®.	105
19. Porcentaje medio de la cantidad de progesterona liberada <i>in vitro</i> a partir del dispositivo INVAS para el ganado bovino en función de la raíz cuadrada del tiempo mostrando aparente concordancia con el comportamiento de liberación de Higuchi.	109
20. Concentraciones medias séricas de progesterona en novillas ovariectomizadas por un período de inserción de 12 días del dispositivo Rajamahendran.	111
X. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA SUBCUTÁNEA.	124
21. Liberación <i>in vitro</i> de norgestomet en función de la raíz cuadrada del tiempo (días ¹ / ₂) a partir del implante para oreja (Syncro MATE-B®) determinada por Kesler y Favero y Chien y Lau.	137
22. Liberación <i>in vivo</i> de norgestomet en función de la raíz cuadrada del tiempo (días ¹ / ₂) a partir del implante para oreja (Syncro MATE-B®) determinada por Kesler y Favero y Chien y Lau.	138
23. Cantidad liberada de norgestomet <i>in vivo</i> en función de la raíz cuadrada del tiempo (días ¹ / ₂) a partir de matrices de hidron y de silicón posterior a la implantación subcutánea en la oreja del ganado bovino.	141

1.3. Índice de Tablas.

	Página
V. MERCADO FARMACÉUTICO VETERINARIO.	17
1. Producción pecuaria por producto y por especie (leche y huevo).	18
2. Producción pecuaria por producto y por especie (carne en canal).	19
3. Mercado mundial en salud animal.	27
4. Resumen de las áreas de mercado en la industria de la salud animal en Estados Unidos.	29
IX. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA INTRAVAGINAL.	80
5. Duraciones del ciclo estral y de las fases luteal y folicular en el ganado.	84
6. Concentraciones de estradiol y progesterona en plasma durante las fases folicular y luteal del ciclo estral en el ganado.	87
7. Sistemas de liberación de fármacos vía intravaginal conteniendo la hormona natural progesterona administrada al ganado para el control del ciclo estral.	92
8. Sistemas de liberación de fármacos vía intravaginal conteniendo progestágenos sintéticos administrados al ganado para el control del ciclo estral.	93
X. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA SUBCUTÁNEA.	124
9. Rutas subcutáneas de liberación de fármacos usadas para el control del ciclo estral en el ganado bovino.	133
10. Implantes aprobados para el ganado bovino.	143

II. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo General.

★ Elaborar un material bibliográfico con base en la investigación, recopilación, depuración y sistematización de la información acerca de los sistemas de liberación modificada de fármacos en medicina veterinaria como fuente de información para los Farmacéuticos y demás profesionales que deseen incursionar en el área de farmacia veterinaria.

2.1.1. Objetivos Particulares.

★ Investigar, recopilar, depurar y sistematizar la información acerca de los sistemas de liberación modificada de fármacos en medicina veterinaria para las vías de administración oral, intravaginal y subcutánea.

★ Conocer la participación del Farmacéutico en el equipo del cuidado de la salud, en la investigación y desarrollo de sistemas novedosos de liberación de fármacos en productos veterinarios para ejercer una alta calidad de la medicina veterinaria.

★ Conocer la importancia de mejorar las formas de dosificación convencionales para obtener formulaciones provechosas y efectivas en el área veterinaria.

III. INTRODUCCIÓN.

En años recientes la salud animal se ha convertido en un área de gran interés para el Farmacéutico por razones económicas, de investigación y de zoonosis (Banker, 2002).

En Estados Unidos desde los años 60's, en las universidades de farmacia se comenzaron a ofrecer cursos de farmacia agrícola, terapéutica veterinaria e investigación de productos veterinarios y a la fecha varios colegios de Estados Unidos cuyas ventas representan casi un tercio del total de las ventas en la industria de la salud animal, están localizados en campos agrícolas concedidos a éstas universidades en sus estados respectivos (Banker, 2002).

Actualmente la tecnología de liberación modificada de fármacos juega un importante papel en el desarrollo de la industria farmacéutica en salud animal y existen numerosos ejemplos de innovadores sistemas de liberación modificada de fármacos (Ahmed y Kasraian, 2002).

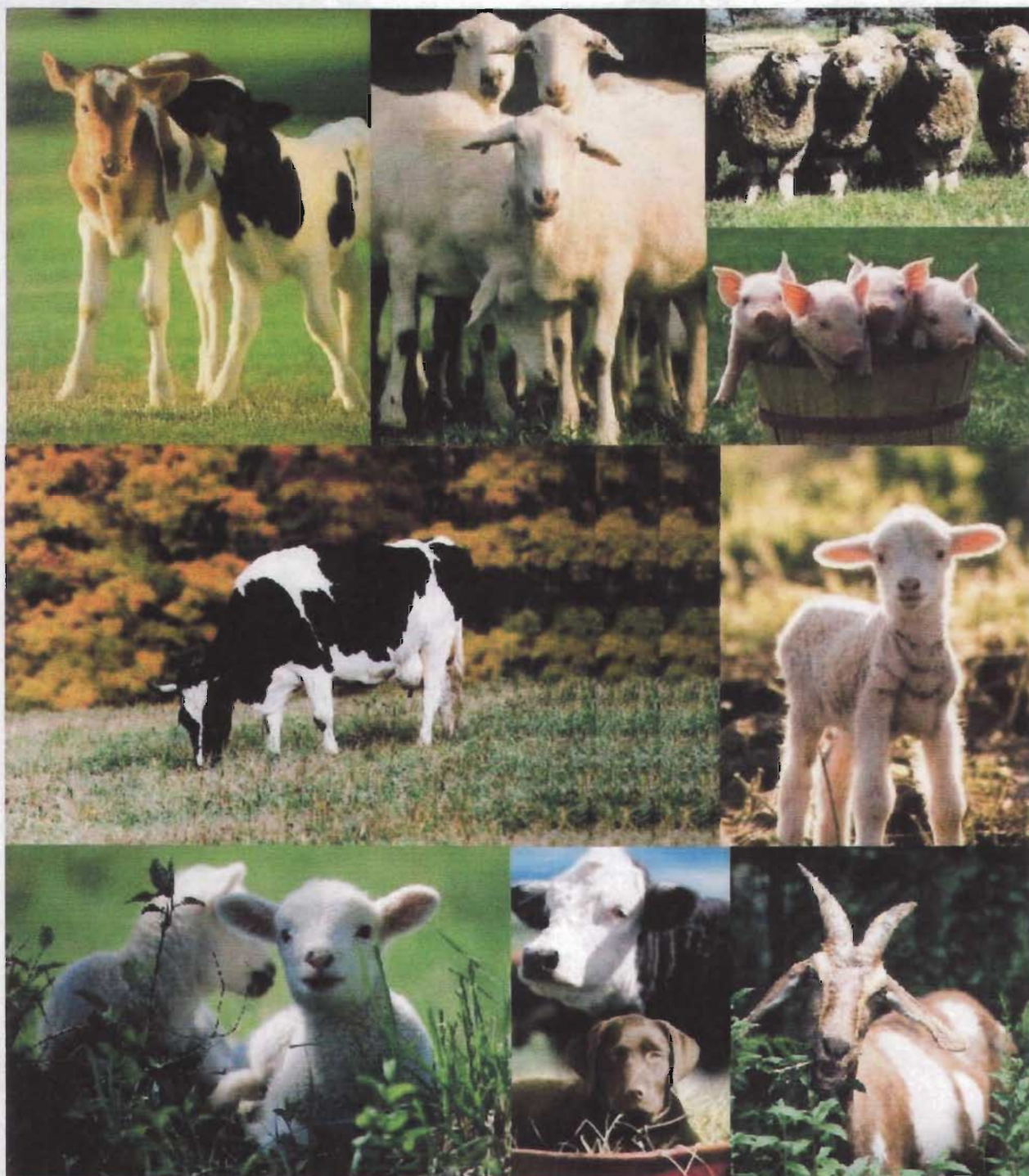
Algunos de los medicamentos veterinarios son de liberación controlada e incluyen pesticidas, parasiticidas, antibióticos, vacunas, hormonas del crecimiento y reproducción, suplementos nutricionales y reguladores del estro (Mathiowitz, 1999).

En la presente tesis, se pretende mostrar la importancia del área de la salud animal, como un área de gran interés no sólo por las razones anteriormente mencionadas sino como un campo de trabajo en el que el Farmacéutico puede incursionar, pues por razones de anatomía y fisiología se pueden desarrollar novedosos y únicos sistemas de liberación de fármacos.

El área de la farmacia veterinaria es un área prometedora y en expansión pues habrá más tecnologías de liberación de fármacos del área humana adaptadas para su uso en la medicina animal, se mejorarán las ya existentes y se desarrollarán otras tecnologías novedosas.

La investigación documental se llevó a cabo a partir de citas bibliográficas, hemerográficas y de internet; en la presente tesis se encontrará información concerniente a los dispositivos de liberación modificada de fármacos administrados vía oral, intravaginal y subcutánea, pues de acuerdo a la experiencia de médicos veterinarios, son las vías de administración de fármacos más utilizadas actualmente en la práctica ganadera.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS EN MEDICINA VETERINARIA: PARTE I



IV. MARCO TEÓRICO.

4.1. Importancia de los sistemas de liberación modificada de fármacos en medicina veterinaria.

4.1.1. Generalidades.

El objetivo de todo sistema de suministro o entrega de fármacos es hacer llegar una dosis terapéutica de fármaco al sitio correspondiente del organismo, para alcanzar con rapidez la concentración necesaria del mismo y después mantenerla (Remington, 1998).

En términos ideales, este objetivo señala los dos aspectos más importantes de la administración de fármacos: ubicación espacial y suministro temporal. La ubicación espacial se relaciona con la orientación de un fármaco hacia un órgano o tejido específico, mientras que el suministro temporal hace referencia al control de la velocidad con que se le hace llegar al tejido blanco (Remington, 1998).

Según la vía de administración, una forma farmacéutica convencional del fármaco, por ejemplo solución, suspensión, cápsula ó comprimidos, probablemente genere un perfil de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo, similar al ilustrado en el gráfico 1 (Remington, 1998).

En éste gráfico, se observa que en la administración intravenosa o por vía oral, no se mantienen niveles sanguíneos (concentración plasmática) del fármaco en el rango terapéutico durante períodos prolongados. La breve duración de la acción de las formas farmacéuticas convencionales, se debe a la incapacidad de controlar el suministro temporal (Remington, 1998).

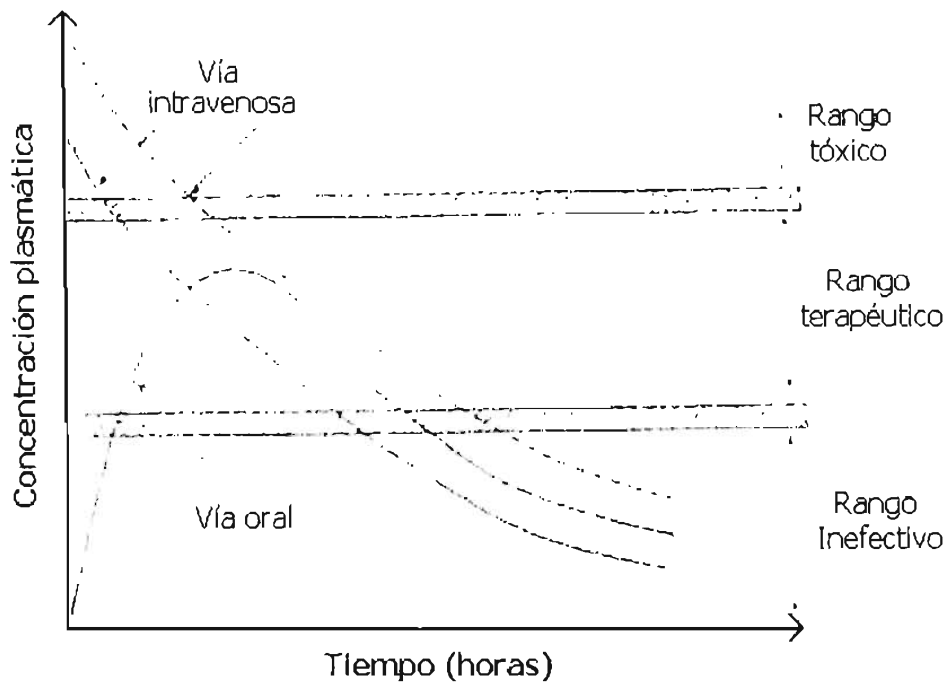


Gráfico 1. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo, para una sola dosis de fármaco, para las vías de administración intravenosa y oral (Remington, 1998).

Si se intenta mantener niveles plasmáticos de fármaco en el rango terapéutico por períodos prolongados aumentando la dosis inicial de una inyección intravenosa, (como muestra la línea punteada del gráfico 1), se pueden alcanzar niveles tóxicos de entrada. Obviamente este enfoque es indeseable e inadecuado. Una alternativa es administrar el fármaco en forma repetida a un intervalo de dosificación constante, como en el tratamiento en varias dosis para la vía oral (gráfico 2) (Remington, 1998).

En este caso, la concentración plasmática de fármaco y el tiempo requerido para alcanzar el rango terapéutico dependen de la dosis y del intervalo de dosificación. El tratamiento con dosis múltiples presenta varios problemas inherentes:

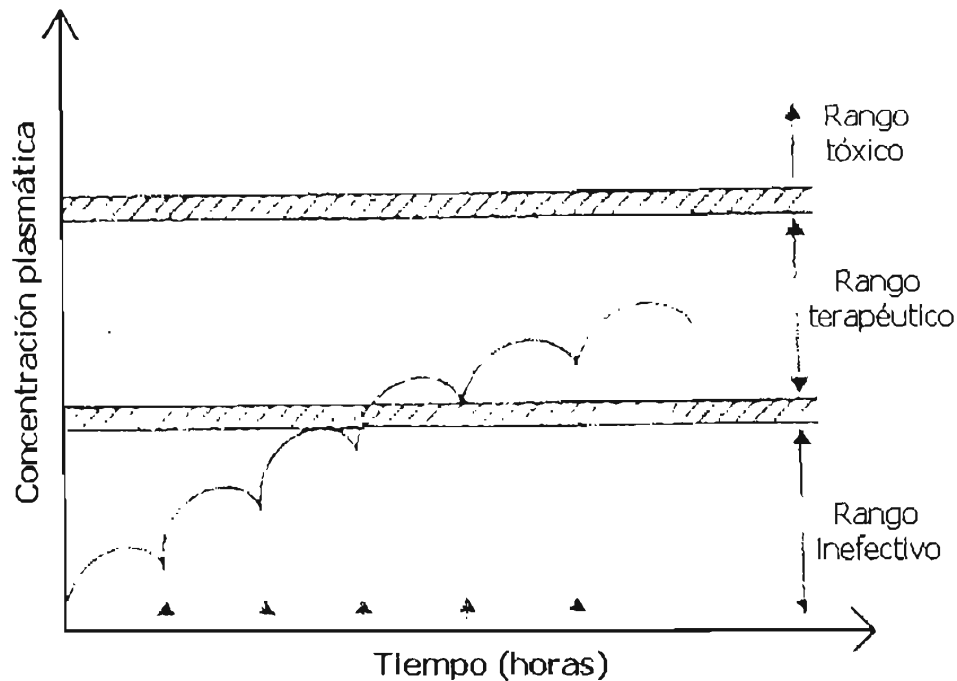


Gráfico 2. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo, para el tratamiento en varias dosis vía oral (Remington, 1998).

1. Si el intervalo de dosificación no es apropiado para la vida media biológica del fármaco, puede haber grandes "picos" y "valles" de su concentración en plasma (Remington, 1998).
2. La concentración de fármaco en plasma puede no estar dentro del rango terapéutico con suficiente prontitud, una consideración importante en algunas enfermedades (Remington, 1998).
3. El incumplimiento de la administración de la dosis requerida en el tiempo correcto de los esquemas de dosis múltiple puede determinar el fracaso de este enfoque (Remington, 1998).
4. Para el caso común de una liberación de fármacos vía intravenosa (bolos intravenosos), el fármaco entra a la circulación principal y puede sufrir el efecto del primer paso. Así, con ciertos fármacos se puede presentar toxicidad en hígado (Remington, 1998).

5. Otro caso común de liberación de fármacos es a partir de la vía intravenosa en donde no se presenta el efecto del primer paso; la duración de la acción de un fármaco es determinada solamente por la velocidad de depuración del mismo, por lo que el control de la velocidad no es posible (excepto por medio del control por infusión); el método es invasivo y frecuentemente doloroso y por esto no es adecuado para indicaciones crónicas (Wise, 2000).

Estos problemas suelen ser lo bastante significativos como para que la farmacoterapia convencional sea menos conveniente que la liberación modificada, además de que no sólo estos aspectos son importantes para seleccionar a los sistemas de liberación modificada como tratamiento terapéutico óptimo en el área veterinaria, sino que hay razones aún más específicas por las que hay un gran interés en el desarrollo de nuevas rutas de administración o de nuevos sistemas de liberación de fármacos.

4.1.2. Razones para el desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos en el área veterinaria.

La tecnología de liberación de fármacos ha jugado un importante papel en el desarrollo de la industria farmacéutica en salud animal. Ésta industria ha sido la pionera en la aplicación de la tecnología de liberación de fármacos, en la ingeniería y en la biotecnología del desarrollo de productos farmacéuticos veterinarios. En años recientes, se le ha dado importancia considerable al desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos y hay razones por las que existe un gran interés en éstos nuevos sistemas como: la posibilidad de usar fármacos ya conocidos (repatentar fármacos exitosos o con buenas perspectivas) aplicando conceptos y técnicas de los sistemas de liberación de fármacos, aunado al incremento en la inversión económica en nuevas entidades farmacológicas, con lo que se ha fomentado el desarrollo de nuevos sistemas de liberación; además, éstos son necesarios para liberar nuevos fármacos que provienen de la ingeniería genética como son péptidos y proteínas que en sus sitios de acción no se expongan significativamente a la inmunogenicidad o inactivación biológica; y por último

también son interesantes estos sistemas, pues puede mejorarse el "targeting" (entrega de fármacos, sustancias biológicas (hormonas), en sitios o células blanco específicos) en enfermedades causadas por deficiencias de enzimas o terapias de cáncer (Roman, 1990 y Ahmed y Kasraian, 2002).

La medicina veterinaria ofrece muchos retos para el farmacéutico en el desarrollo de los sistemas de liberación modificada de fármacos. Esos retos nacen de la diversa naturaleza del campo, la cual cubre una multitud de especies y razas que difieren en tamaño, edad, hábitos, conducta social, medio ambiente y grado de enfermedad; las prácticas de manejo del rancho ganadero en las cuales el productor ganadero puede no tener un contacto directo con su rebaño o parvada por muchas semanas o meses incluso y los contrastes de anatomía y fisiología que son tan peculiares en las distintas especies animales (Mathiowitz, 1999).

Las características fisiológicas difieren substancialmente entre las especies animales, por ejemplo, grosor de la piel, composición y número de folículos, factores que pueden influir en el diseño de preparaciones transdérmicas donde diferentes mecanismos para la absorción y distribución del fármaco pueden ser explotados (Mathiowitz, 1999).

Las diferencias en la anatomía entre especies pueden también influir en el diseño de los sistemas de liberación oral como en el caso de los animales poligástricos en comparación con los animales monogástricos (Mathiowitz, 1999).

En el área veterinaria el desarrollo de sistemas de liberación modificada de fármacos es más conveniente para los animales de producción, pues es más útil un medicamento que sea administrado en intervalos de tiempo lo más amplios posibles ya que el costo del tratamiento terapéutico se incrementa con la manipulación del animal y se reduce la frecuencia de administración que es requerida durante el período de tratamiento (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

El desarrollo de sistemas complejos de liberación modificada que liberan el fármaco por una estación entera, tiene el alto potencial de abrir bastas áreas del mercado, pues se realiza una mínima manipulación de los animales. Así entonces, el desarrollo de un sistema de liberación modificada de fármacos en animales, permite minimizar el estrés del animal resultante de la manipulación y dosificación de una administración repetida, de la restricción (encierro, confinamiento) y para reducir costos en términos de tiempo y dinero (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

En cuanto a los animales de compañía, primero, los dueños de éstos no tienen que tratar a varios cientos de animales como en un rebaño o parvada, el costo del tratamiento va dirigido hacia un animal en particular. Segundo, el precio pagado por un sistema de liberación, no está determinado por el valor económico del animal, sino por el valor emocional que representa para el dueño, por ello para los animales de compañía existe el desarrollo de formas de dosificación más complejas y más caras (Mathiowitz, 1999). Tercero, es la facilidad de uso para administrar éstos sistemas; y por lo tanto se logra una mayor satisfacción del dueño (Ahmed y Kasraian, 2002).

Aunado a ello, los sistemas de liberación controlada de fármacos, son más convenientes de administrar que la dosificación con inyección repetida y permiten que la cantidad administrada del fármaco sea conocida, en contraste con la administración del fármaco en el agua o comida de los animales, con lo que este tipo de dosificación también puede reducir la exposición a compuestos veterinarios de difícil manejo (Rothen, Dahn y Gurny, 2000), con lo que se protege la seguridad del animal, del ganadero y del consumidor final.

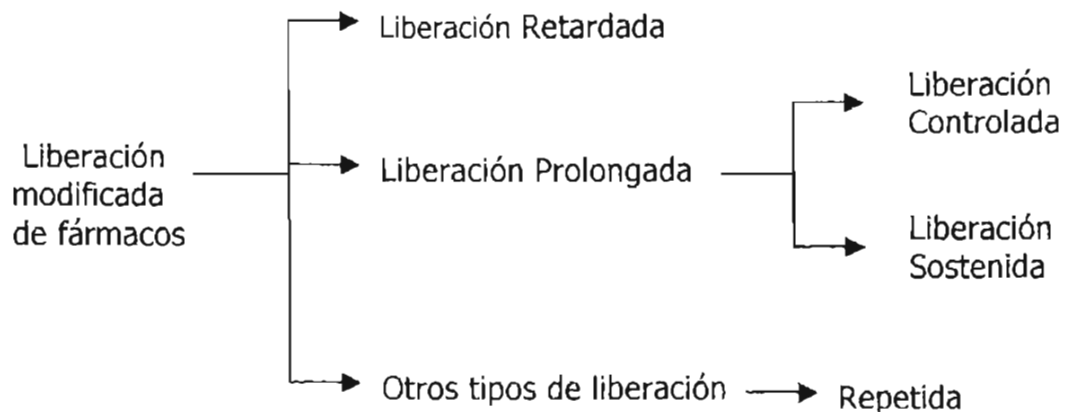
4.2. Clasificación de los sistemas de liberación modificada de fármacos.

Sistema es un conjunto de principios, partes, tecnología, elementos o combinación de procedimientos, coordinados ó destinados a formar un todo, un resultado o en este caso un dispositivo.

La **liberación de fármacos** es un amplio rango de técnicas usadas para proporcionar fármacos al organismo (Wise, 2000).

Sistema de liberación de fármacos es la tecnología utilizada para presentar al fármaco en el sitio demandante (blanco) del organismo para su liberación y su absorción y para que finalmente lleve a cabo su efecto terapéutico.

Para fines de ésta tesis se consideran que los sistemas de liberación modificada de fármacos se pueden dividir en las siguientes categorías:



4.3. Terminología.

4.3.1. Sistema de liberación modificada.

El diseño de los sistemas de liberación modificada de fármacos está basado en principios biofarmacéuticos para alterar la velocidad de liberación del fármaco y / o la sincronización de la liberación del mismo. Los tipos de sistemas de liberación modificada incluyen los sistemas de liberación retardada y los sistemas de liberación prolongada (Swarbrick y Boylan, 2002).

El concepto de liberación modificada es extremadamente amplio, pues hace referencia a la aplicación de un proceso tecnológico a una sustancia química definida, para modificar su interacción con el medio en el cual será utilizada, con el fin de controlar el lugar, el momento, la duración o la magnitud de su acción. El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de los fármacos por cualquiera de las vías de administración (www.ub.es/, 2004).

Es un sistema diseñado con características especiales para la liberación de fármacos, seleccionado para cumplir con objetivos terapéuticos que no se logran con los sistemas de liberación convencional o inmediata. Son sistemas más complejos que los convencionales o de liberación inmediata y por ello se necesitan pruebas más estrictas de control de calidad y de biodisponibilidad (Swarbrick y Boylan, 1990).

4.3.1.1. Sistema de liberación retardada.

Es un sistema con un tipo específico de liberación modificada que no libera el fármaco de manera inmediata, posterior a la administración del mismo. Son sistemas cuyo objetivo es mantener al fármaco dentro de la forma de dosificación por algún tiempo antes de su liberación (Banker, 2002). Se refiere al retraso del momento de liberación total del fármaco y por tanto a la llegada al sitio de acción. Inherente al diseño de la

forma de dosificación de la liberación retardada es la localización o el sitio específico de liberación, en humanos, en las tabletas con recubrimiento entérico el fármaco no es inmediatamente liberado en el estómago, sino que es liberado cuando la forma de dosificación entra en el intestino delgado.

En el caso de los animales, existen sistemas que podrían considerarse dentro de ésta categoría y son conocidos como postruminales o "bypass" de los cuales se hablará con más detalle posteriormente (Swarbrick y Boylan, 1990).

4.3.1.2. Sistema de liberación prolongada.

Es un sistema con un tipo específico de liberación modificada que reduce a la mitad la frecuencia de dosificación, comparado con los sistemas de liberación inmediata ó convencionales (Mathiowitz, 1999). Es cualquier sistema de suministro o disposición de fármacos que logre una liberación lenta del fármaco a lo largo de un período prolongado. Incluye sistemas tales como la liberación sostenida y la liberación controlada. Algunas de los sistemas de liberación prolongada están diseñados con una liberación inmediata de fármaco (inicial), seguida por la liberación lenta del fármaco (Swarbrick y Boylan, 2002).

4.3.1.2.1. Sistema de liberación controlada.

Es un sistema a partir del cual un fármaco es liberado de una manera planeada, predecible y más lento de lo normal (Mathiowitz, 1999). Existe predictibilidad y reproducibilidad de una unidad a otra de su cinética de liberación.

El pico máximo de sus perfiles plasmáticos permanece constante (gráfico 3).

Es un sistema que contiene mayor cantidad de fármaco que un sistema de liberación convencional, pero que lo libera mucho mas lentamente por períodos de horas, días y aún meses en lugar de unos cuantos segundos (Román, 1990).

Este tipo de liberación implica que la velocidad de suministro del fármaco debe ser independiente de la cantidad de fármaco que permanece en la forma farmacéutica y constante a lo largo del tiempo, es decir debe seguir una cinética de orden cero, tal y como se muestra en la siguiente ecuación:

$$k^0 = k_e C_d V_d \quad (1)$$

Donde k^0 es la constante de velocidad de orden cero para la liberación del fármaco (cantidad / tiempo), k_e es la constante de velocidad de primer orden para la eliminación global del fármaco (tiempo⁻¹), C_d es la concentración de fármaco deseado y V_d es el volumen de distribución del fármaco (Remington, 1998).

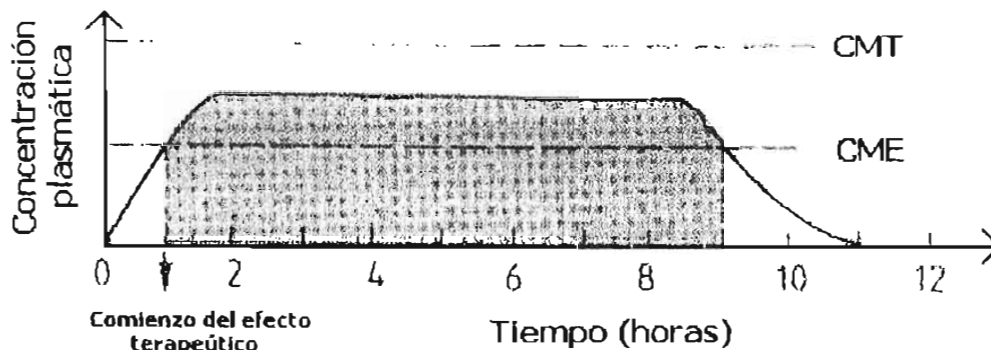


Gráfico 3. Perfiles típicos de la concentración de fármaco en función del tiempo de la liberación controlada (Mc Guire, 2000).

*** CMT: Concentración media tóxica; CME: Concentración media efectiva.**

4.3.1.2.2. Sistema de liberación sostenida.

Es un sistema diseñado para retardar la liberación del fármaco. Su objetivo es mantener los niveles terapéuticos de fármaco, por un período prolongado, además de reducir la frecuencia de administración del fármaco (Roman, 1990).

En el caso de productos orales, liberan con rapidez una fracción predeterminada del fármaco para obtener la respuesta terapéutica normal y a partir de ese momento, continúan con la liberación para mantener la acción por un período de tiempo prolongado (Román, 1990). Sus perfiles plasmáticos se mantienen durante tiempos relativamente prolongados; el pico máximo decrece en función del tiempo y la duración de su efecto terapéutico es sostenida (gráfico 4).

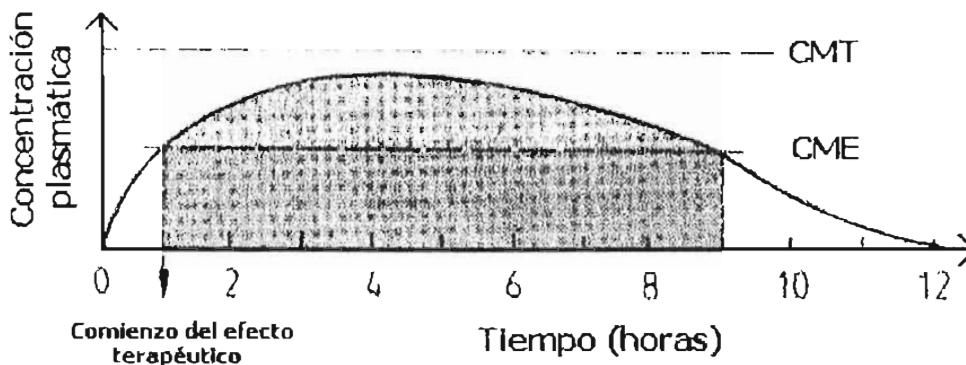


Gráfico 4. Perfiles típicos de la concentración del fármaco en función del tiempo de la liberación sostenida (Mc Guire, 2000).

* **CMT: Concentración media tóxica; CME: Concentración media efectiva.**

4.3.1.3. Definición de otros tipos de liberación.

Liberación Repetida.

Sistemas que utilizan dosificaciones repetitivas, intermitentes de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas a una sola forma farmacéutica. No producen ni mantienen niveles sanguíneos uniformes de un fármaco dentro del rango terapéutico, pues como se puede apreciar en el gráfico 5, tales sistemas pueden tener dos o más niveles de picos de concentración plasmática con períodos intermediarios donde la concentración de fármaco cae por debajo de la concentración mínima efectiva (CME), pero son más efectivos en cuanto al cumplimiento de dosificación que las formas farmacéuticas convencionales (Mc Guire, 2000).

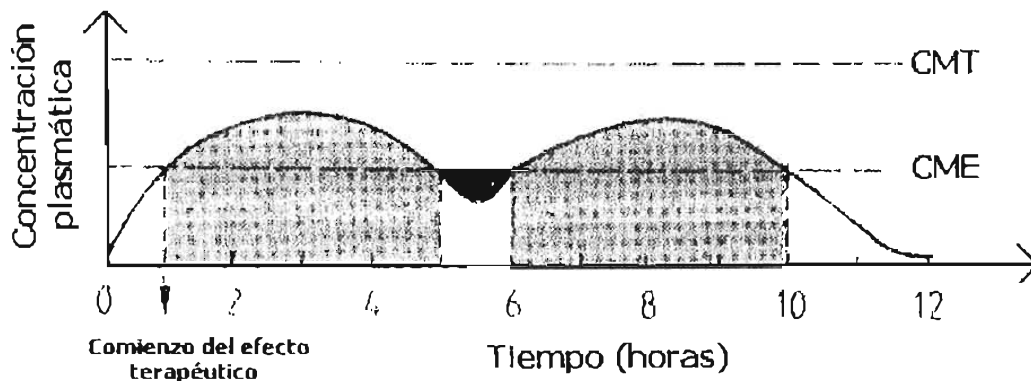


Gráfico 5. Perfiles típicos de la concentración del fármaco en función del tiempo de la liberación repetida (Mc Guire, 2000).

* **CMT: Concentración media tóxica; CME: Concentración media efectiva.**

4.4. Ventajas y desventajas de la liberación modificada de fármacos en el área veterinaria.

Todos los productos de liberación modificada de fármacos tienen el objetivo de mejorar la farmacoterapia en comparación con sus homólogos de liberación convencional. Esta mejoría del tratamiento farmacológico depende de varias ventajas potenciales de dichos sistemas pues:

- ✓ Se reduce la frecuencia de administración, la manipulación y por lo tanto el estrés de los animales (Mathiowitz, 1999).
- ✓ Se disminuye la incidencia de efectos adversos.
- ✓ Se reduce la fluctuación del fármaco en plasma resultando en una constante ó efecto terapéutico prolongado (mejor manejo de la patología).
- ✓ Se reducen los costos en términos de dinero y tiempo en la administración (Mathiowitz, 1999).
- ✓ Reducción de los costos del cuidado de la salud, pues aunque el costo unitario es más alto que las formas farmacéuticas convencionales, el costo promedio del tratamiento a largo plazo puede ser menor.

- ✓ Se mejora la eficiencia del tratamiento, pues se alcanza pronto el efecto deseado y se mantiene por un período prolongado.
- ✓ Se controla la cinética de liberación del fármaco durante tiempos prolongados, no de unas cuantas horas, pues la duración de la acción se prolonga a varios días y en la mayoría de los casos a meses (Mathiowitz, 1999). (La duración típica del tratamiento terapéutico va de 2 semanas a 6 meses).
- ✓ Se permite la entrega de fármacos en sitios específicos ("drug targeting").
- ✓ Se puede administrar fármacos por vías no convencionales.
- ✓ Se puede administrar macromoléculas con efecto terapéutico.
- ✓ Se puede mantener o incrementar la estabilidad del fármaco (Román, 1990).
- ✓ Se permite que la cantidad de fármaco sea conocida.
- ✓ Se reduce la exposición de los operadores a productos inseguros o bien de difícil manejo (Hardee y Baggot, 1998).

En cuanto a las desventajas que presentan este tipo de sistemas se encuentran:

- ✗ A causa de que las formas de dosificación prolongada contienen 2 o más dosis de fármaco, una rápida liberación accidental de una gran proporción de fármaco, debido a una formulación ineficaz, puede causar altos niveles plasmáticos de fármaco y una toxicidad potencial (Swarbrick y Boylan, 1990).
- ✗ La falla de una forma de dosificación modificada para liberar al fármaco completamente en el sitio de aplicación produce una pobre biodisponibilidad del fármaco y fallas para producir el efecto terapéutico deseado (Swarbrick y Boylan, 1990).
- ✗ Debido a las variaciones biológicas entre las especies animales, cada producto de liberación modificada de fármacos tendrá que ser diseñado especialmente, pues lo que puede funcionar para una especie en particular puede fallar para otra (Mathiowitz, 1999).
- ✗ El costo se eleva por unidad (Mathiowitz, 1999).
- ✗ Posible desarrollo de tolerancia (presentación más rápida de resistencia) para fármacos administrados en forma continua durante un largo período de tiempo, como antibióticos.

4.5. Características / propiedades de la formulación de liberación prolongada en el área veterinaria.

El desarrollo de los sistemas de liberación prolongada está sujeto a numerosas variables de considerable importancia. Entre ellas se encuentran la vía de administración, el tipo de sistema de suministro, la enfermedad o condición a tratar, el tipo de animal, la duración del tratamiento y las propiedades del fármaco. Todas estas variables están interrelacionadas y esto impone ciertas limitaciones a la elección de la vía de administración, al diseño del sistema de suministro de fármacos y a la duración del tratamiento (Remington, 1998).

Las limitaciones impuestas por las propiedades del fármaco son de particular interés para el farmacéutico que desarrolla el sistema (Remington, 1998).

Con los sistemas de liberación de fármacos diseñados para humanos, el tamaño de la dosis puede ser una limitante, por ejemplo, el tamaño físico de una forma de dosificación oral sólida puede limitar su desarrollo a causa de que su tamaño puede influenciar en la deglución del mismo. Por el contrario, aunque hay contrastes en el tamaño físico del sistema de liberación oral, implante o inyección, en general, para los animales el tamaño total del sistema de liberación, puede ser mucho más grande, tal como el tamaño de dosis; deberá notarse que a causa de que el animal puede ser más grande (como el caballo, la res o el cerdo) que su contraparte humana, éste requerirá más dosis de fármaco para producir el efecto terapéutico deseado, sin embargo no es el caso de todos los animales pues el tamaño varía de una especie a otra (Mathiowitz, 1999).

La farmacocinética de un fármaco dado en humanos difiere entre infantes, niños, y adultos. Lo mismo se aplica a los animales. Además, en el campo veterinario la farmacocinética de un fármaco dado difiere marcadamente entre las diferentes especies. Comúnmente más que una formulación del recurso de liberación, éste deberá ser preparado basado en la especie y en la edad del animal (Mathiowitz, 1999).

En cuanto al sitio de liberación de los productos veterinarios administrados por vía oral para rumiantes, éstos son frecuentemente retenidos en el retículo-rumen por varios meses (Mathiowitz, 1999).

En humanos un fármaco con una vida media breve requiere dosificaciones frecuentes, esta propiedad lo convierte en un buen candidato a la formulación de liberación prolongada. Por el contrario, cuando se trata de una vida media prolongada, la administración debe realizarse a intervalos más pronunciados y, por lo tanto, el sistema de liberación prolongada no es necesario, pues el efecto es ya prolongado (Remington, 1998).

Los medicamentos veterinarios en contraste, sí pueden poseer un tiempo de vida media muy corto o muy largo, esto por la necesidad de liberar al fármaco por toda una estación de semanas o meses (Mathiowitz, 1999).

El parámetro más usado como margen de seguridad es el índice terapéutico. Por lo general, cuanto mayor es el valor del índice terapéutico más seguro es el fármaco. Los fármacos con valores muy pequeños de índice terapéutico suelen ser malos candidatos a la formulación de productos de liberación prolongada, sobre todo por las limitaciones técnicas para controlar con precisión la velocidad de liberación (Remington, 1998).

Aunque existen muchas similitudes en las formulaciones dirigidas a los animales productores de alimento y a los animales de compañía, existen ciertas implicaciones, pues por ejemplo, la reacción en el sitio de inyección y el dolor, es de considerable importancia en lo que se refiere a la conveniencia y aceptación por el dueño de un animal de compañía, mientras que para los animales productores de alimento concierne a los residuos en tejidos, importante a la hora del sacrificio del animal y su consumo, aunque en lesiones extensas en el punto de aplicación tampoco son deseables (Ahmed y Kasraian, 2002).

Las opciones convencionales en las formas de dosificación entre los animales de compañía y los animales de producción pueden variar sustancialmente, pues mientras las inyecciones son comunes y preferidas para los animales productores de alimento, la administración oral lo es para los animales de compañía (Ahmed y Kasraian, 2002).

En cuanto a las condiciones de almacenamiento de los medicamentos de uso humano y veterinario, puede también haber factores contrastantes pues un veterinario u otro usuario final, no siempre tienen disponible un refrigerador (para mantener estable a un medicamento que así lo requiera), además muchos de los productos de uso veterinario son trasladados por muchos kilómetros en caminos de tránsito difícil, mientras que otros se mantienen en la cajuela del auto o en un lugar de la granja o el rancho ganadero a temperaturas no controladas. Esto impacta potencialmente en los requerimientos de estabilidad del producto (Mathiowitz, 1999).

V. MERCADO FARMACÉUTICO VETERINARIO.

Los medicamentos veterinarios pueden ser convenientemente clasificados en dos grandes categorías:

a) Los medicamentos desarrollados para los **animales de producción** y

b) los desarrollados para los **animales de compañía**.



Figura 1. Animal de producción y animal de compañía.

5.1. Clasificación del Mercado Veterinario.

Los **animales de producción** se clasifican en:

- 1) ganado bovino (incluye vacas lecheras),
- 2) ganado ovino y caprino,
- 3) ganado porcino,
- 4) aves de corral y guajolotes y
- 5) pescado y algunos otros animales a partir de los cuales la carne u otros productos tales como el huevo o la leche son obtenidos (Mathiowitz, 1999).

En México, de acuerdo al Anuario estadístico de producción pecuaria¹ de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), reporta las principales especies y productos pecuarios a nivel nacional y estatal (tabla 1 y 2 (www.sagarpa.gob.mx, www.inegi.gob.mx); gráficos 6, 7, 8, 9 y 10).

**Tabla 1. Producción pecuaria por producto y por especie
(INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).**

Período	Leche (miles de litros)		Huevo (miles de toneladas)
	Bovino	Caprino	
1995	7, 398, 598	139, 049	1, 241, 987
1996	7, 586, 422	122, 925	1, 135, 872
1997	7, 848, 105	120, 528	1, 328, 935
1998	8, 315, 711	127, 744	1, 461, 153
1999	8, 877, 314	130, 998	1, 634, 793
2000	9, 311, 444	131, 177	1, 787, 942
2001	9, 472, 293	139, 873	1, 892, 143
2002	9, 658, 282	146, 468	1, 900, 608
2003	9, 842, 422	147, 607	1, 881, 766
2004*	9, 873, 755	154, 478	1, 906, 476

*Cifras preliminares a partir de la fecha que se indica.

¹ Producción pecuaria es la cantidad de producción que se obtiene de una especie animal en un período determinado, ya sea que ésta lo produzca o bien que la especie misma sea el producto cuantificado en miles de litros o toneladas (www.sagarpa.gob.mx, 2004).

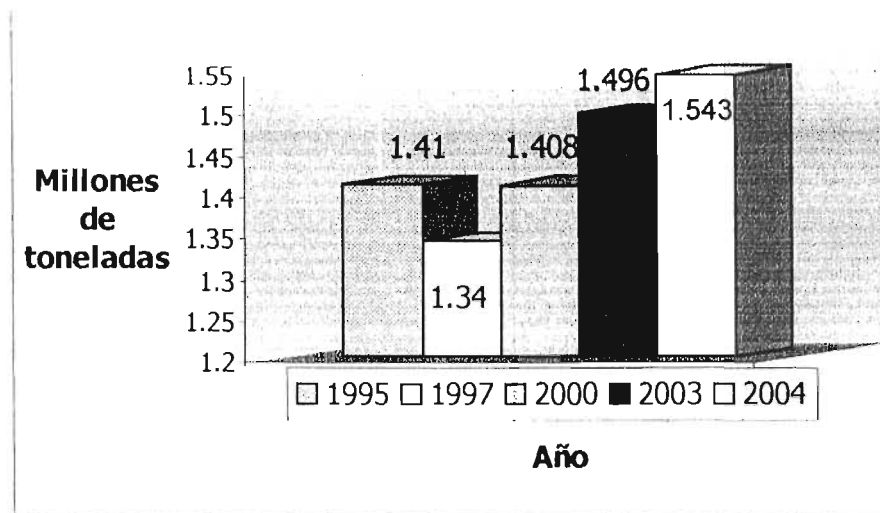
**Tabla 2. Producción pecuaria por producto y por especie
(INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).**

Período	Carne en canal ² (miles de toneladas)				
	Bovino	Porcino	Ovino	Caprino	Ave (aves de engorda)
1995	1, 412, 336	921, 573	29, 887	37, 678	1, 283, 867
1996	1, 329, 947	910, 290	29, 443	35, 879	1, 264, 366
1997	1, 340, 071	939, 243	30, 161	35, 269	1, 441, 905
1998	1, 379, 768	960, 689	30, 389	38, 264	1, 598, 921
1999	1, 399, 629	994, 186	30, 785	37, 431	1, 731,538
2000	1, 408, 618	1, 029, 955	33, 390	38, 760	1, 825, 249
2001	1, 444, 621	1, 057, 843	36, 221	38, 839	1, 928, 022
2002	1, 467, 574	1, 070, 246	38, 196	42, 234	2, 075, 758
2003	1, 496, 030	1, 043, 030	39, 839	41, 992	2, 156, 576
2004*	1, 543, 090	1, 058, 205	42, 140	41, 626	2, 224, 588

*Cifras preliminares a partir de la fecha que se indica.

² Canal: El cuerpo del animal desprovisto de piel, cabeza, vísceras y patas (www.sagarpa.gob.mx, 2004).

Gráfico 6. Producción de carne en canal de bovino en México (INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).

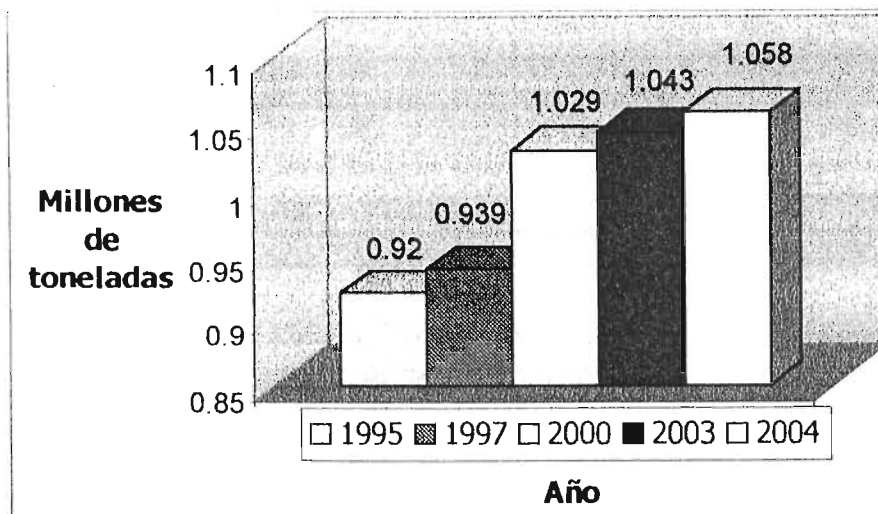


En el gráfico 6 se observa que la producción de carne de bovino en México aumentó a partir del año 2000.

El descenso en la producción a partir de 1996, posiblemente se deba a que se consumió más carne de la que se produjo por un déficit en el comportamiento reproductivo del hato, o por problemas climáticos como las sequías (FAO, 2003).

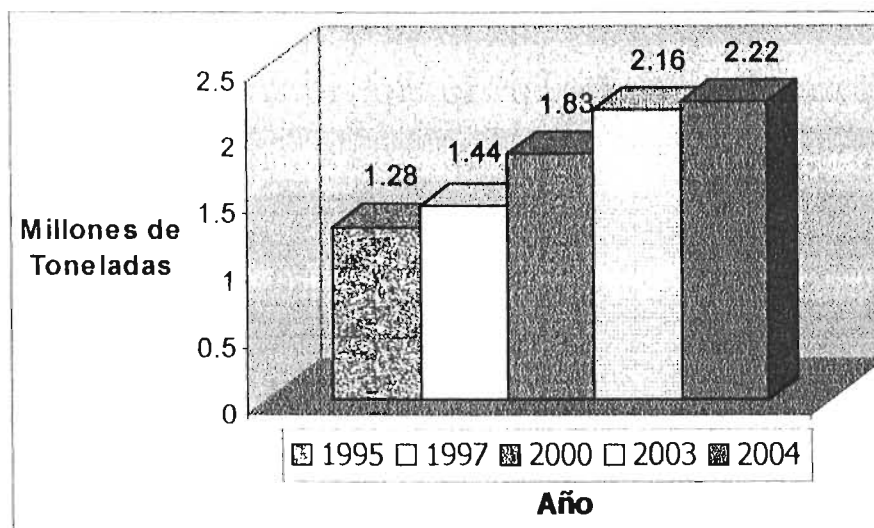
La producción de carne caprina y ovina es de menor importancia comparada con la producción de carne bovina; la producción de carne caprina disminuyó a partir del 2002 por un deterioro genético de la cría, por sequías y por supuesto por la demanda (FAO, 2003).

Gráfico 7. Producción de carne en canal porcina en México (INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).



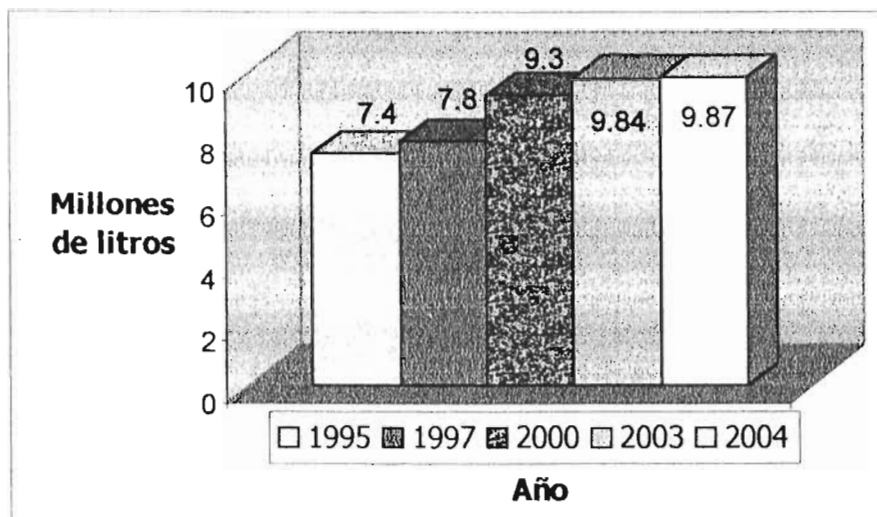
Tal y como se observa en el gráfico 7 la producción de carne porcina en México ha aumentado en los últimos años.

Gráfico 8. Producción de carne en canal avícola en México (INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).



En el gráfico 8 se observa también que la producción avícola en México aumentó en los últimos años mas que la producción bovina a partir de 1997, quizás porque la gente se preocupa más por el colesterol y ha disminuido el consumo de carnes rojas y de carne porcina cuya producción disminuyó a partir del 2003 (FAO, 2003).

**Gráfico 9 . Producción de leche bovina en México
(INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).**



En el gráfico 9 se observa que la producción de leche bovina también ha ido aumentando, pues ha incrementado la exportación de leche por el desarrollo de la industria láctea (FAO, 2003).

**Gráfico 10. Producción de huevo de gallina en México
(INEGI con base a cifras de la SAGARPA, 2005).**

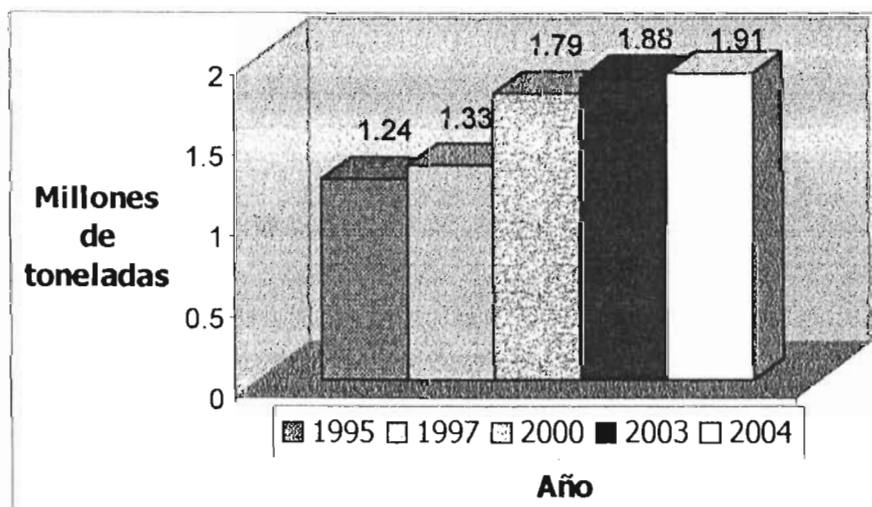


Gráfico 10 que muestra que la producción de huevo de gallina ha aumentado en los últimos años.

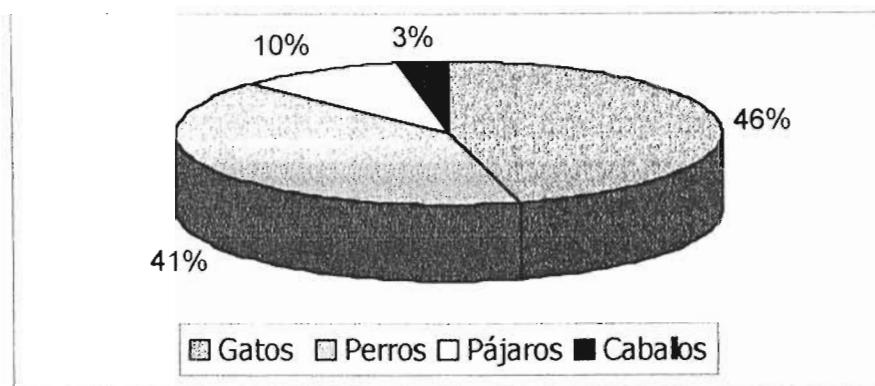
En México, el sector de los animales de producción es de gran importancia, pues de manera general conforme pasa el tiempo la producción de estos animales va en aumento, lo que conlleva a desarrollar sistemas de liberación de fármacos que sean más eficaces en cuanto administración se refiere y seguros en cuanto al control de la liberación, pues esto último impacta directamente en la preservación de la seguridad del abastecimiento o suministro de alimentos a los humanos.

Los **animales de compañía** son aquellos que son mantenidos por el hombre para su disfrute y que viven bajo sus cuidados, generalmente son perros y gatos, sin embargo animales tales como caballos, pájaros, reptiles, conejos, también pueden ser considerados como animales de compañía, aunque algunas veces los reptiles y pájaros son clasificados como animales "exóticos" (Mathiowitz, 1999).

Aproximadamente el 58% de las familias en los Estados Unidos incluyen al menos un animal de compañía. La Asociación Americana de Medicina Veterinaria (The American Veterinary Medical Association's) en 1997 reportó que había 59 millones gatos; 53 millones perros; 12.6 millones pájaros y 4 millones caballos (gráfico11) (Banker, 2002).

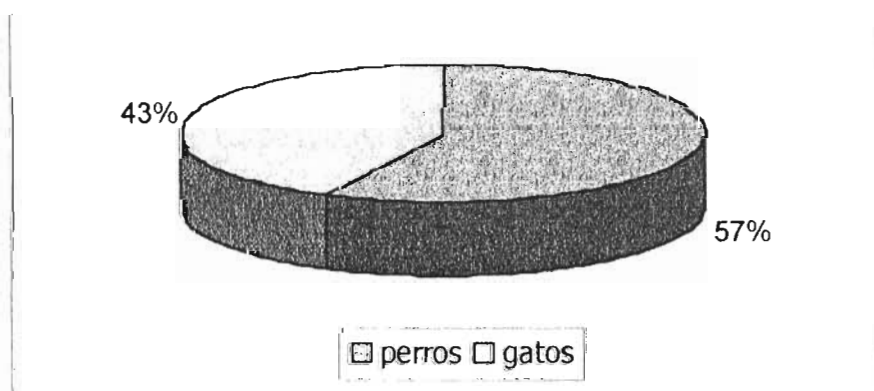
En México, de acuerdo a las Memorias del primer Congreso Internacional de Zootecnia en perros, gatos y otros animales de compañía celebrado en Acapulco en 1997, reportó la población de gatos y perros en México (gráfico 12).

Gráfico 11. Población de Animales de Compañía (%) en los Estados Unidos en 1997 (Banker 2002).



En el gráfico 11 se observa que en Estados Unidos la población de gatos reportada es más grande comparada con otros animales de compañía como los perros, pájaros y caballos.

Gráfico 12. Población de animales de compañía (%) en México (Memorias del primer Congreso Internacional de Zootecnia, 1997).



En el gráfico 12 se observa que en México la población reportada (1997) de perros es más grande comparada con la población de gatos.

De acuerdo a los gráficos 11 y 12 en México existen más perros que gatos, en contraste con lo que existe en Estados Unidos, sin embargo, la población reportada para los dos países es del orden de millones de animales, lo que es de gran importancia si se tiene en cuenta que el número de animales de compañía tiene tendencia a aumentar y que las necesidades veterinarias reflejan cambios en la economía humana y en la sociedad, pues se ha encontrado que existe una desintegración en la estructura habitual de la familia y que se ha incrementado el número de individuos que viven solos, lo que implica que los animales de compañía se han incrementado dentro de éstas nuevas y pequeñas familias, lo que genera un interés emocional en éstos animales y por lo tanto un interés médico (Rathbone y Martínez, 2002).

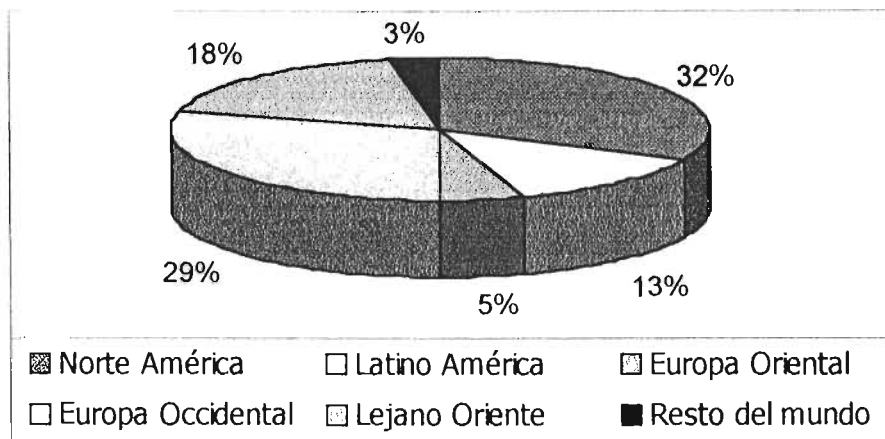
5.2. Mercado Farmacéutico Veterinario.

Existen muchas similitudes entre las industrias enfocadas a la salud humana y las enfocadas a la salud animal, entre ellas que ambas industrias tienen presencia global, son altamente reguladas y tienen que ser altamente competitivas. Sin embargo, hay notables diferencias y existen consideraciones especiales en el desarrollo de productos veterinarios como: la sensibilidad a costos, al tiempo, a la multitud de especies y razas, a la variabilidad en el peso de los animales, a la satisfacción del consumidor, la seguridad del usuario y de la especie a la que va dirigido el medicamento y a las prácticas pecuarias (Ahmed y Kasraian, 2002).

Mathiowitz (1999) menciona que en una reciente perspectiva del Wood Mackenzie Global Consultants (1998), el mercado mundial en salud animal se estimó en 11,000 millones de dólares en ventas. Norte América y Europa Occidental conforman el 60% del mercado farmacéutico mundial, destacando que el principal mercado en dicha área lo conforma Estados Unidos (gráfico 13).

En Estados Unidos el mercado de medicamentos para la salud animal se ha estimado en menos de 3000 millones de dólares, en contraste con el mercado de medicamentos para la salud humana en donde solo una formulación puede generarle a la compañía farmacéutica más de 1000 millones de dólares en ventas (Mathiowitz, 1999).

**Gráfico 13. Mercado Mundial en Salud Animal
(Ahmed y Kasraian, 2002).**



En el gráfico 13 se observa que Norte América conforma la mayor parte del mercado mundial farmacéutico veterinario (32%), seguido de Europa Occidental, el Lejano Oriente, Latino América, Europa Oriental y un 3% lo conforma el resto del mundo.

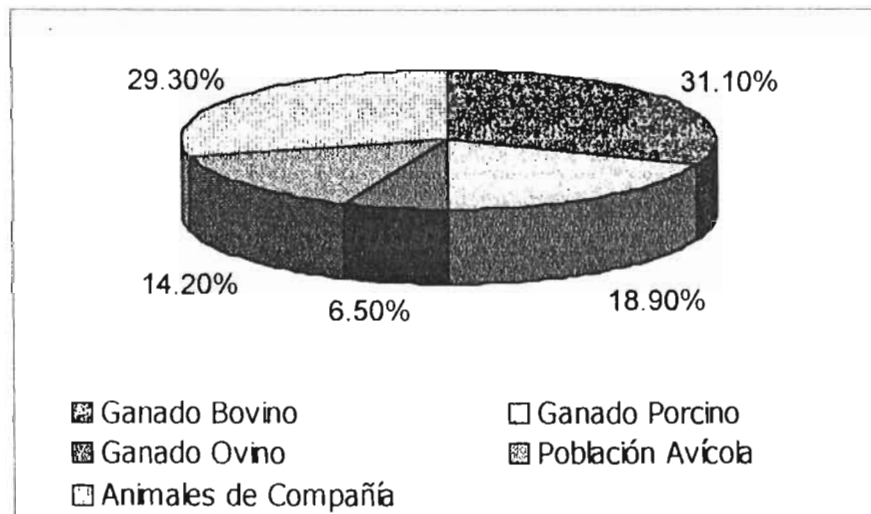
La tabla 3 muestra que en relación con la economía global, las ventas en Estados Unidos representan casi un tercio del total de la industria de la salud animal, los siguientes grandes consumidores de productos para la salud animal son Rusia, (éste cuenta con menos del 10% del total del mercado mundial), le sigue Japón, después China y Francia (cada uno cuenta con cerca del 5-6% del mercado mundial) y finalmente la contribución total del resto de los países representa cerca del 45% del mercado mundial (Mathiowitz, 1999).

Tabla 3. Mercado Mundial en Salud animal (Mathiowitz, 1999).

PAÍS	Ventas mundiales (%)
Estados Unidos	28.7
Rusia	8.8
Japón	7.6
China	5.4
Francia	5.4
Brasil	4.6
Alemania	4.6
Reino Unido	2.9
España	2.8
Italia	2.5
Europa Central	2.2
Korea del Sur	2.0
Otros	22.5

Los productos farmacéuticos para el ganado bovino, porcino, ovino y avícola dominan el mercado farmacéutico en salud animal y se estiman en el 70% de las ventas totales, el restante 30% le corresponde a los animales de compañía tal como se muestra a continuación (gráfico 14), (Ahmed y Kasraian, 2002).

Gráfico 14. Comparación del mercado farmacéutico veterinario para animales de producción y para animales de compañía (Ahmed y Kasraian, 2002).



En el gráfico 14 se observa que el Mercado farmacéutico veterinario va dirigido principalmente para el ganado bovino dentro de los animales de producción; los animales de compañía también conforman un importante segmento del mercado farmacéutico.

Áreas de mercado de menor interés, como la vida salvaje y medicina zoológica, también deben tomarse en cuenta, ya que representan oportunidades únicas para la liberación controlada de fármacos. Por ejemplo, en el manejo de la vida salvaje, se han hecho intentos para proporcionar un sistema de liberación que incluya una vacuna incorporada en un "pellet" para pistola de aire que pueda administrarse al animal mediante un disparo (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Cuando se analiza el mercado en los Estados Unidos (pues dicho país es el principal mercado farmacéutico en el área veterinaria) para los animales de producción y los animales de compañía, se puede dividir en tres áreas: los farmacéuticos, los biológicos y los aditivos medicinales ó alimenticios (tabla 4).

Tabla 4. Resumen de las áreas de mercado en la Industria de la Salud Animal en Estados Unidos (Mathiowitz, 1999).

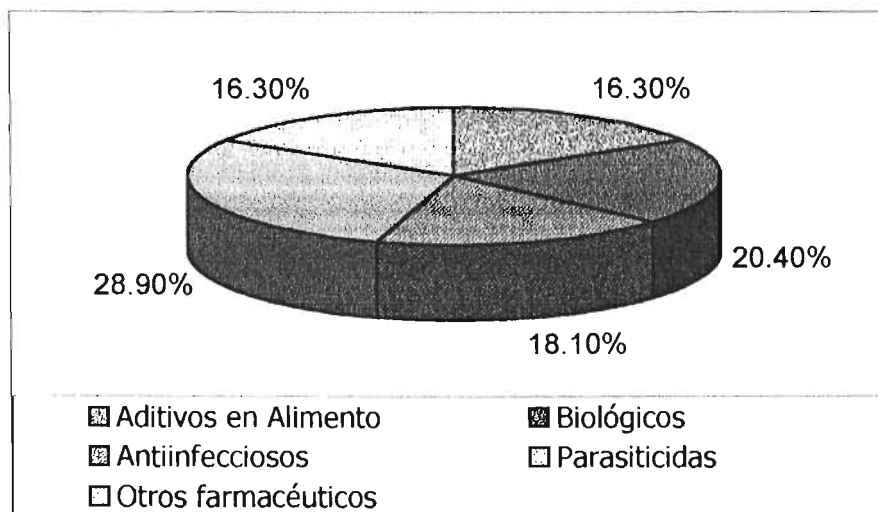
Área Terapéutica	Ventas en Estados Unidos (millones de dólares) en 1997
Antibacteriales	551.9
Biológicos (vacunas y bacterinas)	483.2
Hormonas	266.6
Insecticidas y Parasiticidas	414.1
Parasiticidas Internos	540.2
Vitaminas y aditivos de alimento	134.7
Otros (analgésicos, anestésicos, diagnósticos de laboratorio, antisépticos, artículos para el aseo y cuidado de los animales).	415.3
Total	2806

A partir de las tablas 3 y 4 se puede estimar que el mercado mundial total en Salud Animal es de aproximadamente 9000-10000 millones de dólares. Esto ofrece muchas oportunidades y por esto no es de admirarse que varias compañías, enfocadas a la salud animal se hallan consolidado en los últimos años para mejorar su eficiencia a la luz del amplio alcance de la competitividad en la industria (Mathiowitz, 1999).

A la fecha, la mayoría de los productos veterinarios incluyen antibióticos, agentes antiparasitarios, hormonas para la sincronización del estro, esteroides para el control de la fertilidad (en animales de compañía) y promotores del crecimiento (Rathbone y Martinez, 2002).

Productos farmacéuticos biológicos y parasiticidas son los segmentos terapéuticos más grandes, que comprenden el 50% del mercado mundial (gráfico 15) (Ahmed y Kasraian, 2002). Sin embargo, los medicamentos veterinarios que están siendo generalmente solicitados son también para condiciones veterinarias como el cáncer, la ansiedad, el dolor y la hipertensión (Rathbone y Martínez, 2002).

Gráfico 15. Ventas (%) en productos farmacéuticos para la Salud Animal (Ahmed y Kasraian, 2002).



En éste gráfico se muestra que el mayor porcentaje de ventas en los productos farmacéuticos para la salud animal lo conforman los parasiticidas seguido por los biológicos, los antiinfecciosos, aditivos en alimentos y otros productos farmacéuticos.

VI. ASPECTOS REGULATORIOS VETERINARIOS.

Los requerimientos regulatorios que deben cumplir los medicamentos para la salud humana incluyen toxicidad, seguridad, intervalos de dosificación, efecto terapéutico, estabilidad, excipientes aprobados; los medicamentos veterinarios no sólo incluyen éstos aspectos, sino que también requieren de estudios referentes a residuos de fármacos en tejidos ó en secreciones como la leche (los residuos están compuestos del fármaco y sus metabolitos) y que dichos fármacos sean seguros para los humanos que manipulan dichos productos, particularmente en lo que respecta a los animales de producción. Esto típicamente involucra análisis completos de residuos en tejido, primero con fármacos radiomarcadores que determinan el sitio de deposición y después con un fármaco no radiomarcado que se provee en la formulación final. A partir de esos datos se le informa al ganadero un "tiempo de retiro del tejido" y para cuándo el animal está apto para el sacrificio y que su carne, la leche o el huevo pueden ser consumidos sin riesgo (Hardee y Baggot, 1998; Mathiowitz, 1999).

Antes de que los medicamentos veterinarios lleguen al mercado, son revisados por el Centro de Medicina Veterinaria de la FDA (Federal Drug Administration), el Centro de Biológicos Veterinarios de la USDA (U.S. Department of Agriculture= Departamento de Agricultura de los Estados Unidos) o la Agencia de Protección Ambiental (EPA) o sus equivalentes en otros países dependiendo del tipo de producto. (www.jac.oupjournals.org, 2004).

Dos elementos son necesarios para demostrar la seguridad de los productos de origen animal que serán consumidos por los humanos:

El primero son los datos toxicológicos (toxicidad aguda y crónica del fármaco y sus metabolitos) que incluyen pruebas que caractericen el potencial toxicológico del fármaco, las relaciones dosis-respuesta de esas toxicidades y la identificación de un nivel de efecto adverso no observable para no carcinógenos, dicho nivel es usado para establecer las tolerancias o límites de residuo máximo del fármaco en tejidos comestibles y productos; y el segundo son datos que describan los residuos del fármaco y sus metabolitos en los tejidos en las especies animales (Craigmill y Corteight, 2002).

Los medicamentos para la salud animal, entonces deberán sobrellevar un proceso de revisión estricto antes de estar en el mercado. Antes de que los fabricantes de medicamentos veterinarios los vendan, ellos deberán exponer sus datos a la FDA en donde muestren que el medicamento es seguro para el animal y es efectivo en el tratamiento del padecimiento o condición. Adicionalmente, los medicamentos usados en los animales de producción son evaluados para confirmar que sean seguros para el medio ambiente y para la gente que consume los productos de esos animales (www.jac.oupjournals.org, 2004).

Los insecticidas y pesticidas son regulados por la Agencia de Protección Ambiental e incluye productos aplicados externamente que no son metabolizados por el animal, incluyen muchos productos para el control de moscas, piojos, ácaros, pulgas y garrapatas que son comunes para proteger a los animales de producción y compañía de todos estos artrópodos (www.jac.oupjournals.org, 2004).

Los productos biológicos que actúan sobre el sistema inmune previenen, controlan o tratan las enfermedades. Dichos biológicos están regulados por el Centro para Biológicos Veterinarios de la USDA. Dichos productos deberán mostrar ser puros, seguros, potentes y efectivos antes de ser comercializados. Algunos productos incluyen vacunas y anticuerpos (www.jac.oupjournals.org, 2004).

En México, existen normas oficiales que regulan también todos éstos aspectos, la NOM 004-ZOO-1994 "Control de residuos tóxicos en carne, grasa, hígado y riñón de bovinos, equinos, porcinos y ovinos" establece:

Que el control de residuos tóxicos³ se establece con el fin de asegurar a los ciudadanos el suministro de alimentos sanos e inocuos (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

³ Residuo tóxico es la suma de compuestos presentes en cualquier porción comestible de productos animales, cuyo origen sea medicamentoso o por contaminación ambiental y que por estudios previos se ha determinado que puede constituir un riesgo a la salud pública si se consume por encima de niveles máximos de residuos (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

Que el consumo de alimentos contaminados de origen animal implica diversos riesgos para la salud que dependen de la presencia y magnitud de los residuos nocivos (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

Que entre los beneficios que reporta el hecho de contar con un programa eficaz de residuos, se encuentra el de participar con mayor confianza en el comercio internacional de alimentos, contando de esta forma con las bases suficientes para certificar la inocuidad de los productos alimenticios cárnicos, tanto importados como exportados (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

Que los residuos presentes en los alimentos pueden ser de naturaleza biológica por contaminación microbiana proveniente del manejo inadecuado de los productos; química por el uso incorrecto de medicamentos veterinarios⁴ o plaguicidas; por no concluir el lapso de retiro⁵ o plazo de seguridad estipulado; por contaminación ambiental por diversos elementos como los metales pesados (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

Esta norma tiene por objeto establecer las bases para la detección y el control de residuos tóxicos en tejidos alimenticios primarios de origen animal y es aplicable a la

⁴ Medicamento veterinario: cualquier sustancia aplicada o administrada a un animal destinado a la producción de alimentos con fines terapéuticos, profilácticos, de diagnóstico o para modificar las funciones fisiológicas y / o el comportamiento (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

⁵ Lapso de retiro: es el periodo que debe transcurrir entre el momento en que un animal recibe por última vez un medicamento o alimentos medicados y aquél en que es presentado para su sacrificio y posterior consumo (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

carne, grasa, hígado y riñón de bovinos, equinos, porcinos y ovinos, provenientes de establecimientos de sacrificio ubicados en el país o de una planta aprobada por la SAGARPA, cuando éstos sean de importación (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

Los diferentes elementos compuestos y familias químicas consideradas en esta norma, presentan efectos nocivos relacionados con sus características estructurales, los cuales provocan daños potenciales por consumirlos en alimentos cárnicos que los contengan, por ejemplo:

- 1) **Antibióticos** pues se pone en peligro la vida del consumidor de los productos de origen animal o la salud de éste, ya sea por una reacción de hipersensibilidad, un efecto específico o por el desarrollo y transmisión de organismos patógenos resistentes a la terapia con antibióticos;
- 2) **Arsénico** pues se utiliza en medicina humana o veterinaria como tónico, herbicida, pesticida, agente antimicrobiano o como promotor del crecimiento. Su uso se ha correlacionado con el desarrollo de cáncer en hígado, pulmón y piel;
- 3) **Bencimidazoles** que son compuestos usados para la eliminación de parásitos gastrointestinales y pulmonares, en diferentes especies animales. En humanos provocan anorexia, náuseas, vómito y mareo; algunas veces llegan a ocasionar diarrea, gastritis y dolor de cabeza;
- 4) **Cloranfenicol** es un compuesto antimicrobiano, su peligrosidad radica en que produce anemia aplásica en individuos susceptibles, cuyo efecto no está relacionado a la dosis ingerida;

- 5) Ivermectinas** son compuestos macrocíclicos de lactosa que se emplean en contra de una amplia variedad de nemátodos y parásitos artrópodos. Presentan efectos teratogénicos en animales de laboratorio, entre ellos ratas y conejos;
- 6) Sulfonamidas** son agentes antibacterianos cuyos efectos adversos pueden ser reacciones de hipersensibilidad como: urticaria, angiodema, anafilaxia, pápulas en la piel, fiebre, poliartritis, anemia hemolítica y agranulocitosis; entre otros (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

En dicha norma también se señalan de los grupos de compuestos probados, los tejidos analizados y la metodología utilizada para el análisis, los límites máximos de residuos⁶ de los fármacos de uso veterinario entre otras consideraciones importantes (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

Para mayor información sobre este tema se recomienda consultar más detalladamente la norma mexicana 004-ZOO-1994 y las normas: NOM-009-1994 "Control sanitario de la carne"; NOM-012-1993 "Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimentos para su uso en animales o por consumo de éstos", localizadas en la página web: www.senasica.sagarpa.gob.mx, en donde se encuentran las Normas Oficiales Mexicanas en Materia de Salud Animal, y también la página de la FDA: www.fda.gov.

⁶ Límite máximo de residuos: límite más alto permisible de un residuo que puede considerarse como aceptable en un tejido en particular, cuando éste es analizado por la metodología internacionalmente aceptada para su cuantificación (www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004).

VII. MEDICINA VETERINARIA Y EL QUÍMICO FARMACÉUTICO.

Desde hace mucho tiempo el farmacéutico se ha involucrado en el área de la salud humana. Sin embargo, la salud animal también es un área de gran interés para el farmacéutico por las siguientes razones:

1) Económicas.- De acuerdo al Instituto de Salud Animal (Animal Health Institute AHI), la perspectiva nacional de ventas de los productos para la salud animal en los Estados Unidos en 1999, fueron de un total de 4320 millones de dólares a nivel de fabricante (Banker, 2002).

2) Investigación.- Las compañías de AHI invirtieron mas de 409 millones de dólares en investigación y desarrollo. Aproximadamente el 70% se destinó en la investigación de las formas de dosificación y el 30% restante en investigación biológica (Banker, 2002).

3) Zoonosis.- Las enfermedades que padecen los animales pueden secundariamente ser transferidas al hombre y esto es de gran interés para el área de la salud (Banker, 2002).

En los años 60s y 70s al menos 2 colegios de farmacia ofrecieron cursos en farmacia agrícola, terapéutica veterinaria e investigación del desarrollo de productos veterinarios. Cursos similares resurgieron más tarde en los 90s. En 1987, una gran compañía de farmacia veterinaria y biológica y el Colegio de Farmacia de la Universidad de Iowa se unieron para desarrollar formas de dosificación en veterinaria. Este tipo de programas, enfrenta a los estudiantes de farmacia con el mundo de las enfermedades animales, en las terapias en salud animal y en las formas de dosificación veterinaria (Banker, 2002).

A la fecha, varios colegios de farmacia en los Estados Unidos, están localizados en campos agrícolas concedidos a éstas universidades en sus estados respectivos (Banker, 2002).

Por otro lado hay que tomar en cuenta aspectos pertinentes a la farmacología veterinaria por varias razones:

La primera razón es el comportamiento del fármaco en las distintas especies. Muchas disparidades están basadas en las diferencias farmacocinéticas, por lo que las dosificaciones para las distintas especies son totalmente diferentes y es debido a las diferencias metabólicas y fisiológicas básicas. Las diferencias anatómicas también juegan un papel importante en las diferencias cinéticas particularmente con respecto a las características de absorción gastrointestinal (www.aapspharmaci.org, 2004).

La farmacodinamia también puede variar entre cada especie. La aspirina inhibe la agregación plaquetaria en humanos, caballos, gatos y perros, pero no en el ganado bovino. Los opiodes son otra familia de fármacos en las que las diferencias en receptores parecen ser distintas para diferentes especies (www.aapspharmaci.org, 2004).

Más allá de las diferencias entre especies, las diferencias entre razas también son reconocidas (www.aapspharmaci.org, 2004).

Por último, el aspecto de la salud pública es de gran importancia. Esto incluye el riesgo de resistencia microbiana (uso prudente de antibióticos); la eliminación de los residuos de fármacos en leche, huevos y carne a partir de los animales de producción tratados farmacológicamente y la seguridad ambiental (por ejemplo, los efectos ambientales de un químico biológicamente activo en la excreta animal o el impacto de un fármaco adicionado directamente en el ambiente acuático (www.aapspharmaci.org, 2004).

Así, hay que recordar que todos los animales de compañía y los animales de producción, durante su vida, recibirán o serán tratados con al menos un producto de liberación de fármacos, y estos serán desarrollados y fabricados por farmacéuticos y compañías dedicadas a la ciencia de la salud animal. Además, se ha incrementado el hecho de que los farmacéuticos puedan formular formas de dosificación en salud animal al ordenarse la prescripción veterinaria (Banker, 2002).

El estudiante de farmacia deberá tener un entendimiento y conocimiento básico de la ciencia veterinaria y ser el mejor preparado para entender y proveer información y aconsejar a los clientes quienes tengan preguntas y necesidades concernientes a los fármacos veterinarios para sus animales de compañía tales como perros y gatos en el área metropolitana o aves, caballos, cerdos o ganado bovino en las prácticas o áreas rurales (Banker, 2002).

El farmacéutico, entonces puede encontrar oportunidades de trabajo en las áreas veterinarias de administración, enseñanza académica y clínica, cuidado primario del paciente e investigación (www.aapspharmsci.org, 2004).

Por último, es importante tener en cuenta que la salud de los animales de producción es importante para preservar la seguridad de nuestro propio suministro de alimento y que la salud de los animales de compañía ayuda a contribuir a nuestro bienestar y a nuestra calidad de vida (www.jac.oupjournals.org, 2004).

VIII. SISTEMAS DE LIBERACION MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA ORAL.

8.1. Introducción.

Los animales rumiantes⁷ como el ganado bovino, el ovino y el caprino, son las principales fuentes de carne, leche, lana y piel, por ello son importantes segmentos en la economía agrícola (Wu y Papas, 1997). Los rumiantes presentan problemas específicos de salud que influyen su bienestar y su productividad. Uno de los problemas principales de producción de ganado en pastoreo es la adquisición de infecciones cuyas manifestaciones en el animal enfermo son la pérdida de apetito, peso, diarrea y en casos severos la muerte, es por ello que el control de la infección es de gran importancia económica para los ganaderos y ha conducido al desarrollo de los sistemas de liberación de fármacos Intrarruminales (Vandamme y Ellis, 2004).

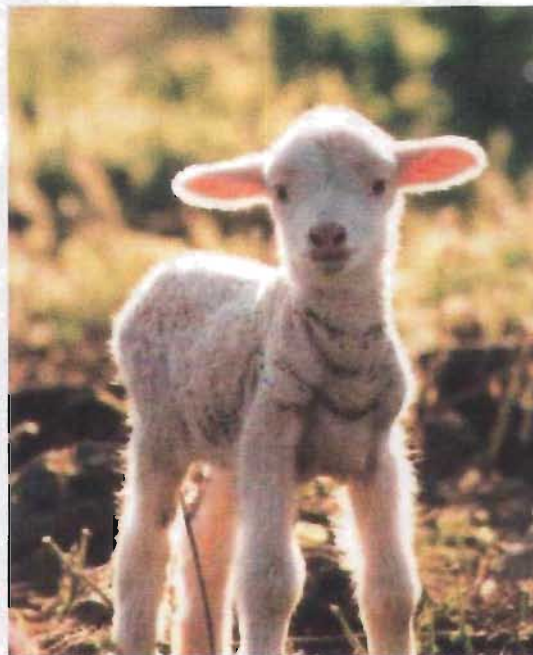


Figura 2. Animal perteneciente al grupo de los rumiantes.

⁷ Rumia: Característica distintiva de los rumiantes que consiste en la regurgitación de la ingesta (Huerta, 2002).

8.2. Anatomía y fisiología del sistema digestivo de los rumiantes.

El papel de los rumiantes en la cadena alimenticia es particularmente prominente a causa de que ellos pueden utilizar la celulosa y el nitrógeno no proteico los cuales son abundantes en la naturaleza (paja, pastos) y no son utilizados o lo son pobremente por otros animales de granja y los humanos (Wu y Papas, 1997).

De acuerdo con Cardinal (1997), los rumiantes poseen un sistema digestivo semejante al de otros animales que consiste de los mismos componentes generales tales como la cavidad oral, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto (figura 3).

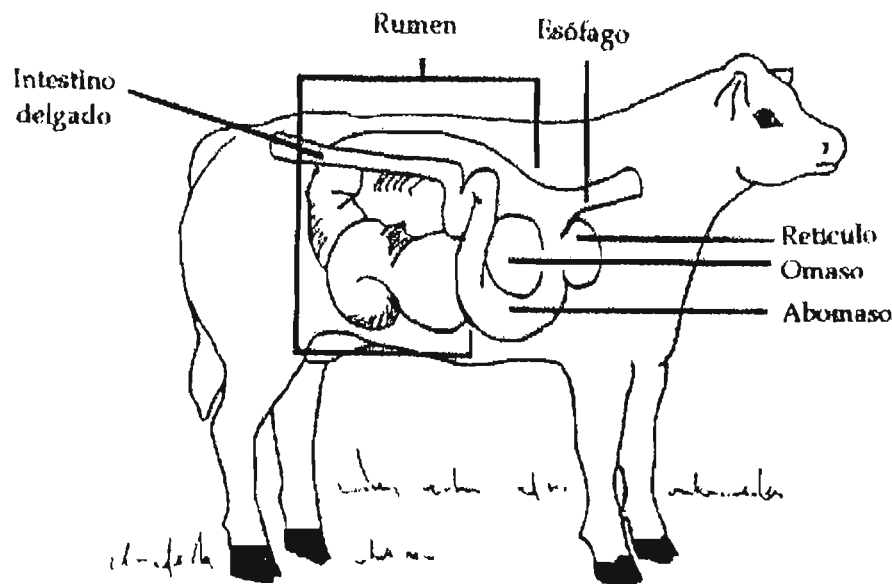


Figura 3. Sistema digestivo de un rumiante mostrando la posición relativa de los órganos digestivos (Gyurik, 1988).

Cardinal (1997) menciona que en contraste con otros animales (no rumiantes), el estómago de un rumiante es relativamente más grande y complejo. En estos animales, el estómago está compuesto por cuatro compartimientos, denominados rumen, retículo, omaso y abomaso (figura 3).

El tracto digestivo restante es similar al de la mayoría de los animales monogástricos tales como el caballo, el cerdo, el perro y el gato (Hardee y Baggot, 1998).

Los compartimientos rumen, retículo y omaso están cubiertos con una membrana mucosa no "glandular" (Cardinal, 1997); de acuerdo a Wu y Papas (1997), el rumen es el compartimiento más grande y se ha desarrollado como el principal sitio de fermentación por un gran número de bacterias anaerobias y protozoarios (figura 4).

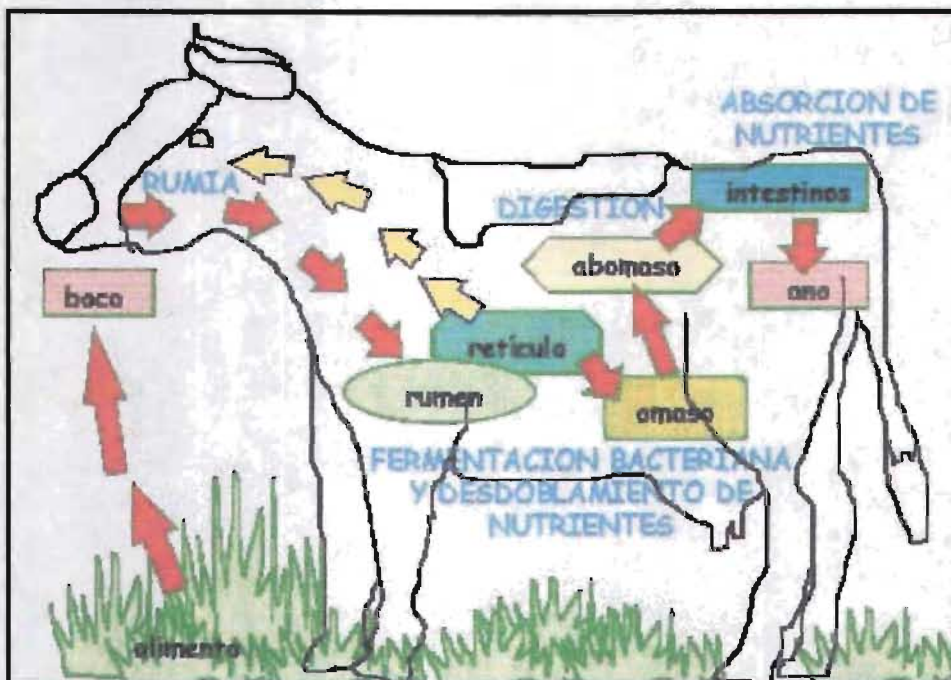


Figura 4. La digestión bovina (www.sagarpa.gob.mx, 2005)

En el rumen, la ingesta de celulosa es hidrolizada a ácidos grasos de cadena corta tales como el acético, propiónico y butírico, los cuales son usados por el animal como principal fuente energética; algunas especies de bacterias son capaces de utilizar los ácidos grasos y el nitrógeno no proteico para sintetizar aminoácidos y proteínas (Wu y Papas, 1997), y cubrir los requerimientos metabólicos para el crecimiento, el mantenimiento y la producción animal.

El pH del rumen es de 6.5-7 y el pH del retículo es de 6 (Vandamme y Ellis, 2004).

El proceso de fermentación en rumen puede ser beneficioso por la utilización de celulosa y nitrógeno no proteico y dañino por la reducción del valor nutritivo de carbohidratos, proteínas de alto valor biológico y de lípidos insaturados (Wu y Papas, 1997).

Además, el proceso de fermentación es acompañado por el desprendimiento de grandes cantidades de gas (hasta 600 litros / día), cuya composición es del 40-70% de dióxido de carbono, 20-40% de metano, 15-35% de nitrógeno, 0.1-7% de oxígeno, 0.1-0.5% de hidrógeno y 0.1-0.5% de sulfuro de hidrógeno. La presión interna total en el rumen está en el rango de 1-1.1 atmósferas. La temperatura del rumen se encuentra en el rango de 38-42° C (Cardinal, 1997).

La capacidad aproximada del retículo-rumen adulto es de 100 a 225 litros en el ganado bovino y de 10 a 25 litros en ovejas y cabras, de ésta forma, el retículo-rumen ocupa aproximadamente el 60% de la capacidad total del tracto gastrointestinal (Hardee y Baggot, 1998).

En el omaso se lleva a cabo la absorción de nutrimentos y la preparación de la ingesta para su hidrólisis posterior en el abomaso (Huerta, 2002). Ocupa cerca del 2% de la capacidad total del tracto gastrointestinal (Hardee y Baggot, 1998) y tiene un pH de 4-5 (Vandamme y Ellis, 2004).

El abomaso es equivalente al estómago de los monogástricos y tiene una membrana mucosa "glandular" y su función es en gran medida, similar al estómago de los otros mamíferos (Wu y Papas, 1997). Ocupa del 4% al 5% de la capacidad total del tracto gastrointestinal en el ganado bovino adulto y del 7.5% al 10% en ovejas y cabras (Hardee y Baggot, 1998); tiene un pH de 2- 3 (Vandamme y Ellis, 2004).

El consumo y la regurgitación de la comida desde el retículo-rumen son acompañados por la secreción de grandes cantidades de saliva. La saliva tiene un pH relativamente alto ~ 8.2 (Cardinal, 1997).

En la parte baja del rumen, el material está relativamente bien digerido, hidratado y es, por lo tanto, de alta densidad. En las capas superiores del rumen flotan los materiales recién ingeridos, los cuales están relativamente secos y son de baja densidad. Los tiempos de tránsito gastrointestinal son largos, 3-3.5 días; gran parte de este tiempo es de residencia en el rumen. El prolongado tiempo de tránsito gastrointestinal tendrá consecuencias significativas sobre la velocidad de absorción de las formas de dosificación vía oral en rumiantes (Cardinal, 1997).

8.3. Criterios en el diseño de los sistemas de liberación modificada de fármacos en rumen.

Como se mencionó con anterioridad, la fermentación puede ser benéfica y nociva para los rumiantes; cuando se desea mejorar la eficiencia alimenticia, los microorganismos del rumen fácilmente hidrolizan los aminoácidos y otros nutrimentos, pero la fermentación en el rumen puede también destruir, modificar o inactivar los fármacos usados para prevenir o tratar la enfermedad del rumiante (Wu, y Papas, 1997).

Otras consideraciones importantes son el pH del rumen; el sistema de liberación de fármacos no debe ser sensible a cambios de pH, pues no sería consistente en su funcionamiento, además, la atmósfera anaeróbica del rumen, genera condiciones fuertemente reductoras (Amador, 1999).

Es por ello que los sistemas de liberación de fármacos deben estar diseñados para soportar éstas condiciones; en el proceso de fermentación, las enzimas liberadas por los microorganismos son capaces de "romper" casi todo dentro del rumen, de manera que deben utilizarse en el desarrollo de éstos dispositivos, materiales inertes capaces de soportar estas enzimas. Aún cuando diversos plásticos no durarían mucho en el rumen, el polietileno y el polipropileno, así como el acero inoxidable son buenas elecciones para las superficies de dispositivos destinados a permanecer en el rumen (Amador, 1999).

Hay que tener en cuenta además los aspectos regulatorios descritos en la sección VI de la presente tesis, pues un dispositivo o sistema de liberación de fármacos deberá ser diseñado de forma tal que los residuos de fármaco de los mismos no excedan los niveles permisibles en la carne o en la leche cuando el animal sea sacrificado para su consumo. Igualmente el sistema de liberación deberá diseñarse considerando los efectos adversos potenciales al ambiente, pues al ser eliminados sus productos en las heces, particularmente pueden actuar sobre microorganismos de vida libre, de importancia en la degradación de las propias heces y en la calidad orgánica de los suelos (Amador, 1999).

Así, se reconoce la necesidad de cumplir con sistemas de liberación estables en el rumen para implementar avances significativos en la producción y salud animal.

Un sistema de liberación de fármacos estable en rumen, deberá satisfacer los siguientes tres criterios:

- 1) Eficacia.- El sistema de liberación deberá estar protegido del medio del rumen y proveer biodisponibilidad post-ruminal para él o los fármaco(s) liberado(s) (Wu y Papas, 1997).
- 2) Seguridad.- Los componentes usados en la formulación de los sistemas de liberación de fármacos, deberán ser seguros para los animales y los humanos. Los procesos químicos u otros procesos de formulación no deberán generar residuos indeseables en el producto final que afecten la seguridad de los animales y humanos (Wu y Papas, 1997).

3) Costo.- Un sistema de liberación de fármacos estable en rumen deberá ser costo-efectivo en comparación con un método o procedimiento convencional (Wu y Papas, 1997).

Hay que considerar que en el retículo-rumen se pueden encontrar clavos, alambres, piedras y objetos semejantes y aunque las paredes musculosas de éste compartimiento son lo suficientemente duras, y resistentes, casos severos pueden resultar en la perforación de la pared del compartimiento retículo-rumen y el pericardio adyacente, por lo tanto es razonable evitar las partes agudas en un dispositivo (Amador, 1999).

No olvidar que la selección de una forma de dosificación en animales está basada en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, en la relativa duración (inmediata o prolongada) del efecto deseado y en las especies animales a las cuales la forma de dosificación está dirigida o propuesta (Hardee y Baggot, 1998).

8.4. Sistemas de liberación modificada de fármacos vía oral.

Las formas de dosificación sólidas tales como las tabletas son las formas farmacéuticas más comunes de administrar a los humanos, sin embargo no son tan comunes en los animales, pues la vía de administración puede consumir tiempo, ser difícil y en cierto modo incierta pues no se puede asegurar que la tableta se ha tragado (deglutido) ó será escupida por el animal después de que se le ha administrado y que el administrador se ha desplazado a tratar a otros animales (Banker, 2002).

Las tabletas convencionales y los bolos de liberación modificada de fármacos son formas de dosificación sólidas que son usadas para la administración en animales de compañía (o pequeños animales) como los perros y en rumiantes respectivamente (Hardee y Baggot, 1998).

Las formulaciones veterinarias deben ser probadas en las especies blanco o bien para aquellos animales para los cuales será aplicado el medicamento (Banker, 2002).

La dosis del fármaco que se necesita administrar a una gran variedad de mamíferos como lo es un San Bernardo, una vaca o un caballo es un aspecto a considerar y en muchos de los casos es necesaria la administración de cantidades relativamente altas de fármaco. El "bolo" es comúnmente utilizado para proveer grandes cantidades o dosis de fármaco. Un bolo no es más que una gran tableta, la cual puede pesar de 3 a 156 g o más. A los bolos se le dá forma cilíndrica pues de ser redondos podrían ser muy voluminosos y serían difíciles de administrar y tragar o deglutir por el animal (Banker, 2002).

Cardinal (1997) menciona que se requieren diversas características con respecto al diseño de cualquier dispositivo intra-ruminal:

Primero, el dispositivo o sistema de liberación de fármacos debe estar diseñado de tal forma que pueda ser administrado oralmente, en forma manual con una "pistola" de bolos (lanza bolos) o un equivalente (figura 5).

Una pistola de bolos es una herramienta tipo bastón (barra o varilla) diseñada para "transportar" al dispositivo a través de la cavidad oral del animal y permitir que el bolo o dispositivo sea colocado próximo al extremo superior del esófago (Cardinal, 1997).

Segundo, el dispositivo debe contar con algún mecanismo para su retención prolongada en el rumen del animal, con el fin de prevenir la regurgitación del mismo. Dos métodos son comúnmente empleados para lograr esto. El primero involucra la incorporación de componentes que le proporcionen una densidad tal que asegure la permanencia del dispositivo en el retículo-rumen y que éste no será regurgitado (Cardinal, 1997).

Alternativamente, la retención del dispositivo puede lograrse a través de la incorporación de un medio que permita que las dimensiones totales del dispositivo se expandan una vez que pasa por el esófago y se encuentra dentro de la cavidad del retículo-rumen. Esto se lleva a cabo usando un diseño que lleve a la expansión de al menos una dimensión del dispositivo (Cardinal, 1997).

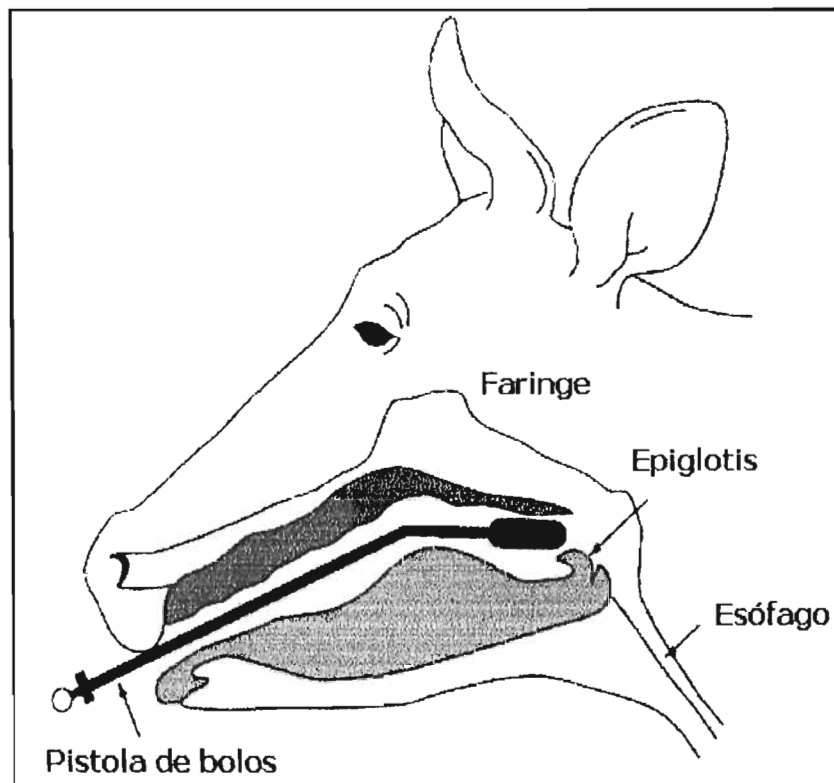


Figura 5. Administración de un bolo.
(Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

El criterio final del diseño para un dispositivo o bolo intra-ruminal es la *incorporación de un mecanismo para la liberación prolongada del fármaco*. Estos dispositivos están comúnmente diseñados ya sea para una liberación de fármacos relativamente corta (3-5 días) o para una liberación muy prolongada (Cardinal, 1997).

8.4.1 Clasificación de los sistemas de liberación modificada de fármacos vía oral.

Los sistemas de liberación modificada de fármacos administrados por vía oral se pueden dividir convenientemente en: Sistemas de liberación de fármacos intra-ruminales y sistemas de liberación de fármacos post-ruminales.

8.5. Sistemas de liberación de fármacos intra-ruminales.

Los sistemas de liberación de fármacos intra-ruminales, están diseñados para ser administrados y retenidos en el rumen y liberar al fármaco por períodos prolongados (hasta de meses) (Mathiowitz, 1999).

Para fines de la presente tesis se clasifican de acuerdo a su mecanismo de retención en: Sistemas cuyo mecanismo de retención está basado en la densidad y sistemas cuyo mecanismo de retención está basado en la geometría.

a) Sistemas cuyo mecanismo de retención está basado en la densidad.

El factor crítico o la característica seleccionada para la retención del dispositivo en el retículo-rumen es la densidad; para la retención prolongada es deseable una densidad que va de 1.5 a 8 g/cm³ y esto se logra con la ayuda de excipientes incorporados a la formulación del dispositivo, tales como el hierro, la arcilla, el sulfato de sodio dihidratado y el sulfato de calcio (Banker, 2002). La densidad mínima para prevenir la regurgitación varía dependiendo de la dieta pues si el animal pastorea libremente, se necesita una mayor densidad debido a que la motilidad en el rumen es mayor en animales que consumen fibra que en aquellos estabulados (que permanecen en el establo), que reciben dietas más energéticas, concentrados y con menos fibra (Amador, 1999).

Los sistemas de liberación de fármacos cuyo mecanismo de retención está basado en la densidad y cuyo mecanismo de liberación es la *erosión* consisten en un dispositivo de alta densidad que se erosiona lentamente, donde los sistemas son bolos que están compuestos del fármaco, cera carnauba, sulfato de bario, polietilenglicol y polvo de hierro (Cardinal, 1997).

Los sistemas erosionables están diseñados para disolverse debido a la acción de la disolución o desgastarse debido a la acción mecánica del rumen (Cardinal, 1997).

Algunas de las características requeridas en los bolos erosionables fueron investigadas y se observó que conforme aumenta la densidad del dispositivo, el grado de regurgitación disminuye. Sus datos indican que densidades mayores a 2.0 g/ cm³ serían suficientes para prevenir la regurgitación de los bolos. Debe notarse, sin embargo, que el tamaño y la forma también serán determinantes para su retención (Cardinal, 1997).

Una segunda e igualmente importante consecuencia de la localización de un bolo erosionable es su efecto sobre la velocidad de liberación, pues se demostró que la velocidad de liberación es substancialmente mayor en el retículo que en el rumen. Este resultado probablemente se debe a diferencias en la naturaleza y el grado de las contracciones musculares y/o los efectos de abrasión provenientes de otros materiales ingeridos que tienden a localizarse en este compartimiento (Cardinal, 1997).

Diversos autores han desarrollado bolos erosionables que están diseñados para liberar varios fármacos, elementos traza o nutrientes a ovejas o ganado bovino en pastoreo (Cardinal, 1997).

8.5.1. Marston.

Descripción del sistema de liberación:

Bolo erosionable que contiene óxido de cobalto y otros diluentes (Mathiowitz, 1999).

Fármaco: Óxido de Cobalto (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de Retención: Densidad (Mathiowitz, 1999).

Animal blanco: Rumiantes (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de liberación: Erosión (Mathiowitz, 1999).

8.5.2. Hemingway y colaboradores.

Descripción del sistema de liberación:

Dispositivo erosionable compuesto de una matriz central (núcleo) de partículas comprimidas conteniendo el activo o nutriente. Este núcleo tipo matriz es recubierto con una película rígida formada por un polímero.

Fármaco: Minerales y Vitaminas (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de Retención: Densidad (Mathiowitz, 1999).

Animal blanco y tiempo de liberación aproximado: Rumiantes, la duración de la actividad de éste dispositivo está en función de la composición del núcleo.

Mecanismo de liberación: El recubrimiento es insoluble en los fluidos ruminales pero es "frágil" y progresivamente se fractura, permitiendo la erosión del núcleo (Mathiowitz, 1999).

Otros sistemas de este tipo incluyen al **Spanbolet® II (Norden Laboratories)**, que libera sulfametazina por un período de 3 a 50 días (figura 6a), y el **Chronomintic®** que libera hidrocloreto de levamisol (un antihelmíntico) por cerca de 90 días. El **Chronomintic®** es un cilindro de alta densidad conteniendo al fármaco en un núcleo en el centro. El exterior del cilindro está cubierto con una membrana impermeable de poliuretano para prevenir la liberación del fármaco a partir de las paredes externas. Una perforación interna provee una liberación radial del fármaco (Vandamme y Ellis, 2004).

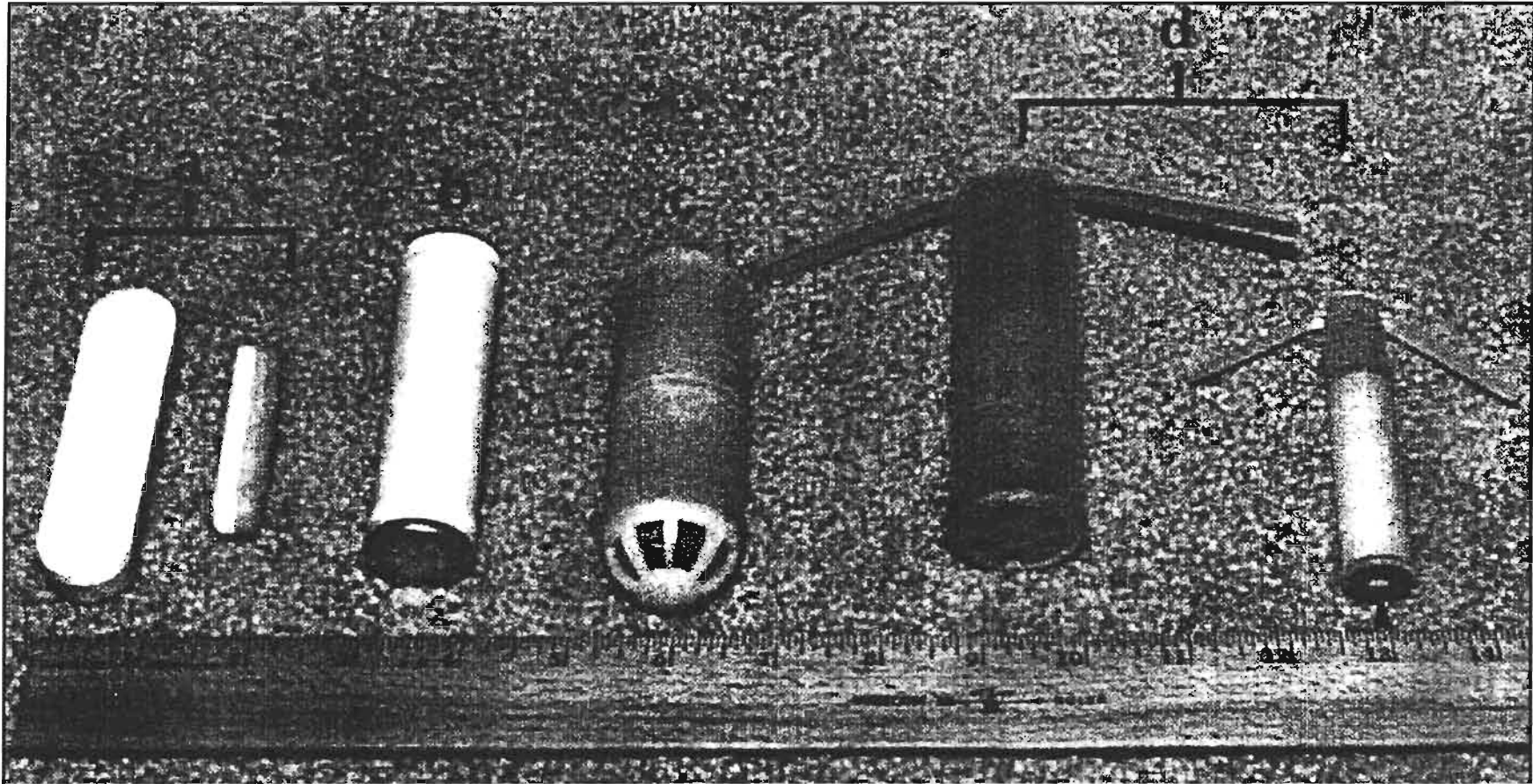


Figura 6. Ejemplos de dispositivos de liberación de fármacos intrarruminales. a) Dos bolos Spanbolet, el más grande es para ganado bovino y el otro para ovejas. La capa oscura contiene hierro, el cual incrementa la densidad del bolo; b) Bolo Paratect, en el extremo muestra una de las membranas semipermeables, la que permite al fármaco permear hacia el fluido ruminal; c) Bolo Rumensin; d) Dos dispositivos Captec, el dispositivo más grande es para el ganado bovino y el otro es para ovejas (Gyurik, 1988).

8.5.3. Bolo de vidrio soluble.

En Inglaterra, se describió el desarrollo de diversos bolos erosionables en donde el componente erosionable es vidrio soluble (Cardinal, 1997). El vidrio está preparado con P_2O_5 , Na_2O y CaO donde el P_2O_5 es el óxido formador del vidrio. Los otros dos óxidos sirven para modificar las propiedades de disolución (Cardinal, 1997).

Descripción del sistema de liberación:

Estos vidrios son formados fundiendo los componentes (el vidrio y el fármaco) a $700^\circ C$ y dándole a la mezcla fundida la forma deseada. Los sistemas de vidrio soluble preparados como se describió anteriormente, son sólo de valor para la liberación de fármacos u otros componentes activos que son estables a las temperaturas extremadamente altas requeridas para la formación del vidrio. Es posible sin embargo, preformar el vidrio y entonces incorporar los fármacos u otros componentes activos en el vidrio en etapas subsecuentes (Cardinal, 1997).

Fármaco: Dependiendo del tamaño de partícula y del pH, tales vidrios pueden ser utilizados para liberar nutrientes traza como el cobre, cobalto y selenio (Cardinal, 1997).

Mecanismo de Retención: Densidad (Mathiowitz, 1999).

Animal y tiempo aproximado de liberación: Ganado en pastoreo como el ovino, por periodos de hasta un año (Cardinal, 1997).

Mecanismo de liberación: El fármaco es liberado por difusión y/o disolución del vidrio (erosión debida a la disolución) (Mathiowitz, 1999). El fármaco puede ser incorporado en los espacios intersticiales a través de un proceso de sinterización⁸ mediado por presión o vía la incorporación del fármaco en reservorios formados en el vidrio durante procesos anteriores. En el primer caso, el fármaco es liberado por difusión del propio fármaco y / o disolución del vidrio. En el segundo caso, el fármaco es liberado en forma de una sola dosis con la ruptura de uno o más puntos en la pared del reservorio de vidrio (Cardinal, 1997).

⁸ Sinterizar: Soldar o conglomerar sin alcanzar la temperatura de fusión (García-Pelayo, 1983).

En este último caso, la liberación de una serie de dosis por un periodo prolongado de tiempo se logra a través del uso de vidrios con velocidades variables de disolución. Tal propuesta (o aproximación) puede ser de valor para la liberación de antihelmínticos para toda una temporada de pastoreo vía una serie de cuatro a seis dosis liberadas por espacios de 30-45 días (Cardinal, 1997).

8.5.4. Monensina RDD®.

Conrad y laboratorios Lilly (Elanco Animal Health)

Descripción del sistema de liberación:

El dispositivo está compuesto de un núcleo tipo matriz, compuesto de la mezcla del activo con ácido poliláctico / poliglicólico (PLA/PGA) que es colocada dentro de un cilindro metálico. La mezcla del activo con los polímeros se mantiene en el interior del cilindro con un adhesivo. El dispositivo está cubierto con plástico y los extremos del cilindro están protegidos con tapas de plástico que ayudan a prevenir la abrasión mecánica de la mezcla de fármaco / polímero. En este dispositivo el fármaco cristalino se encuentra disperso a una concentración del 40% por peso, en una matriz 80/20 (w/w) de PLA/PGA (Cardinal, 1997).

El polímero es biodegradable y sufre principalmente hidrólisis superficial en presencia de medio acuoso. La hidratación total (completa) del polímero se minimiza debido a la hidrofobicidad tanto del fármaco como del polímero. Un copolímero de relativamente bajo peso molecular de PLA/PGA es utilizado para asegurar una velocidad de degradación relativamente alta en comparación a otras aplicaciones de este copolímero biodegradable como en los implantes biodegradables de larga duración (acción prolongada) (figura 7) (Cardinal, 1997).

Fármaco: Monensina sódica cristalina dispersa; éste fármaco previene la acidosis, pues controla las bacterias productoras de ácidos grasos volátiles, el timpanismo⁹ y la coccidiosis¹⁰ (www.viarural.com, 2005). El dispositivo contiene 16.5 g de monensina con el copolímero de PLA / PGA teniendo un peso molecular promedio de 3000-3800 g/mol (Cardinal, 1997).

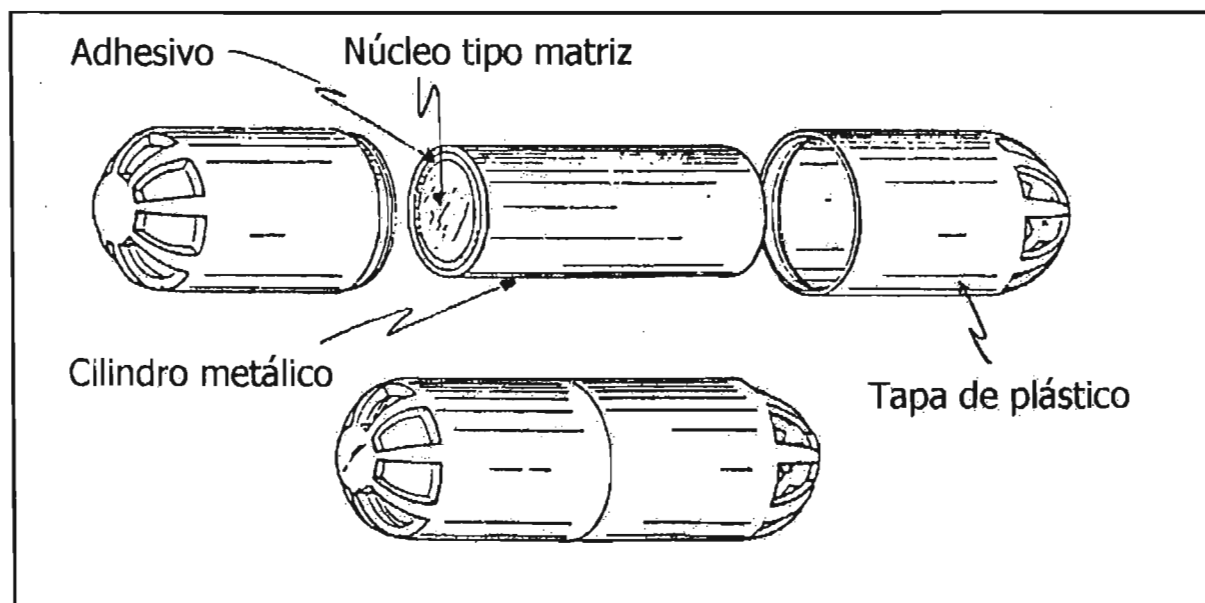


Figura 7. Diseño del dispositivo Monensina RDD® (Cardinal, 1997).

Mecanismo de Retención: Densidad (Mathiowitz, 1999).

Animal y tiempo aproximado de liberación: Ganado bovino y ovino; 90-150 días. A partir de los efectos en las variaciones en el peso molecular promedio del copolímero sobre la velocidad de disolución promedio, el dispositivo sería capaz de liberar el activo por toda una temporada de pastoreo y la velocidad de liberación promedio diaria podría ser variada en un rango amplio (Cardinal, 1997).

⁹ Timpanismo: Excesiva producción de gas en el rumen y la imposibilidad del animal para expulsarlo, debido entre otros factores a la ingesta de pasturas que poseen un alto contenido de proteínas, agua y almidón, pero pobres en fibras.

¹⁰ Coccidiosis: "Diarrea sanguinolenta". Enfermedad infecciosa parasitaria debida a la presencia y acción de protozoarios del género *Eimeria* (Amador, 1999).

Mecanismo de liberación: Liberación prolongada por hidrólisis y degradación controlada de un copolímero de bajo peso molecular del ácido poliláctico / poliglicólico (PLA/PGA) (Cardinal, 1997).

8.5.5. Paratect.

Descripción del sistema de liberación:

De acuerdo a Mathiowitz (1999), es un sistema tipo reservorio que consiste en un cilindro de acero inoxidable de cerca de 4 pulgadas de longitud y 1 pulgada de diámetro, que es llenado con una pasta de fármaco/polietilenglicol 400. Cada extremo del cilindro está tapado o cerrado con membranas que controlan la velocidad de liberación, preparadas a partir de microporos sinterizados de discos de polietileno, que están impregnados con triacetato de celulosa (figura 6b).

Fármaco: Tartrato de Morantel, un antihelmíntico (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de Retención: Densidad (Mathiowitz, 1999).

Animal y tiempo aproximado de liberación: Ganado; 90 días (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de liberación: Difusión simple del fármaco a través de los canales hidratados de los poros de la membrana impregnados a cada extremo del cilindro (Mathiowitz, 1999).

Estudios con éste dispositivo indican que es eficaz; los animales tratados resultaron con una ganancia de peso de 50 kg, 33% más pesados que los animales control sin tratamiento. Con éstos dispositivos los animales reciben una suficiente exposición al parásito para desarrollar resistencia natural. Esto de alguna forma evita la necesidad de administrar el producto en el segundo año en pastoreo y subsiguientes (Cardinal, 1997).

Los sistemas descritos a continuación utilizan la tecnología "Push-Melt" para proporcionar la liberación controlada de un activo por más de un año en el rumen del ganado bovino y ovino. Utilizan la tecnología osmótica desarrollada originalmente por Alza para **Oros**® y la minibomba de **Alzet**® (Rothen, Dahn y Gurny, 2000), en la cual se estableció (Cardinal, 1997) que una dosis diaria de ivermectina en el rango de 12 mg/día era suficiente para proteger al ganado contra parásitos por toda una temporada de pastoreo; con una duración de liberación de 135 días (Cardinal, 1997). El sistema es apropiado para la liberación de parasiticidas, insecticidas, suplementos nutricionales, antibióticos, promotores del crecimiento y supresores del estro (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Los sistemas tipo reservorio y matriz proporcionan muy buen control de la velocidad de liberación pero su utilidad está generalmente limitada a activos con solubilidad acuosa relativamente alta. Debido a estas limitaciones, diversos grupos han trabajado para desarrollar sistemas ruminales en donde la velocidad de liberación es en su mayor parte independiente de la solubilidad acuosa del activo dando un control preciso de la velocidad de liberación (Cardinal, 1997).

Los primeros trabajos en la corporación ALZA establecieron la utilidad de las tecnologías osmóticas para lograr este objetivo (Cardinal, 1997). Ellos demostraron que los sistemas basados en la presión osmótica son efectivos para la liberación de compuestos solubles en agua y compuestos insolubles en agua, para aplicaciones orales en humanos. Su trabajo pionero en los sistemas **OROS**® y **Push-Pull**® estableció que la velocidad de transporte de agua a través de una membrana semipermeable podría ser utilizado como el principio determinante de la velocidad de liberación total del fármaco a partir del dispositivo de liberación. Características específicas del diseño de la tecnología Push-Pull la hacen especialmente adecuada para la liberación de compuestos muy poco solubles en agua y/o aquellos con índices terapéuticos estrechos. El fármaco Ivermectina es un ejemplo de un compuesto que posee ambos atributos (Cardinal, 1997).

El sistema **IVOMEK SR®** es un producto para el ganado bovino actualmente vendido en Europa y su comercialización en los Estados Unidos comenzó en 1997 (Cardinal, 1997). Otros dos productos comerciales que han sido desarrollados usando la tecnología Push-Melt son el **Dura SE®** (Shering Plough Animal Health) que libera selenito de sodio por un período de 4 meses (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

8.5.6. IVOMEK SR® (Merial).

Descripción del sistema de liberación:

Es un sistema osmótico que consiste de una membrana semipermeable moldeada por inyección que encapsula una tableta osmótica, una capa de separación (dique), a la formulación conteniendo al fármaco y a hierro densificador (Rothen, Dahn y Gurny, 2000). El sistema está compuesto de una membrana en forma de copa que es obtenida a partir del acetato de celulosa y varios plastificantes (figura 8) (Cardinal, 1999).

Dicha membrana encapsula a una tableta osmótica (comprende una mezcla de una sal e hidrogel) que se hincha con la entrada de agua a través de ésta membrana. Localizada sobre ésta tableta se encuentra una capa de partición, una capa que contiene al fármaco y un densificador (Mathiowitz, 1999).

Ambas capas la de partición y la del fármaco son preparadas a partir de parafina y de Cab-O-Sil (agente viscosante o espesante). El fármaco es suspendido a una concentración del 22% en la capa de fármaco (Cardinal 1997; Mathiowitz, 1999).

La capa de partición deberá servir básicamente como un pistón para ayudar a dirigir el flujo de la capa conteniendo al fármaco a través del puerto o canal de salida localizado centralmente en el densificador. La capa de fármaco se comienza a suavizar o reblandecer en el rango de 31-35° C. Bajo éstas condiciones el fármaco es mantenido como una suspensión durante el almacenamiento y liberación, sin sedimentar.

A temperaturas superiores de 35° C, el material tiene la fluidez necesaria para fluir a través del canal y del puerto de salida seleccionado. El densificador está hecho de un relleno de hierro. El puerto central en el densificador está cubierto con un "Capscreen" (cap = capa o tapa y screen = reja, malla, pantalla, criba) hecha de plástico y diseñada de tal forma para que la suspensión del fármaco atraviese la serie de aperturas en ésta tapa (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

Fármaco: Ivermectina, un potente y efectivo parasitocida (Cardinal, 1997).

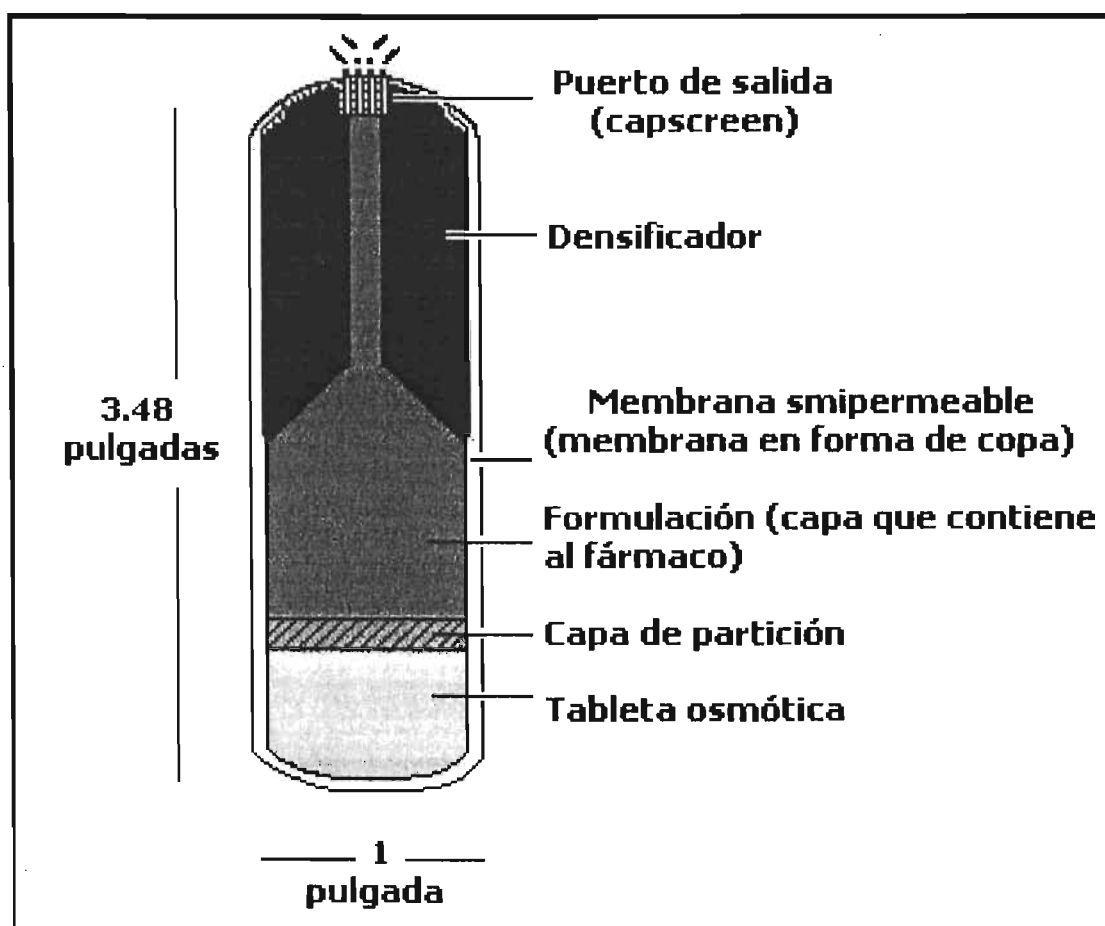


Figura 8. Vista seccional del bolo IVOMEC SR® (Cardinal, 1997).

Mecanismo de Retención: Densidad (Mathiowitz, 1999).

Animal y tiempo aproximado de liberación: Ganado bovino; 110 días según Mathiowitz, 1999 o 135 días según Rothen, Dahn y Gurny, 2000.

Mecanismo de liberación:

Sistema osmótico que absorbe el agua (tableta osmótica) a través de la membrana semipermeable seguida por la expansión del hidrogel que constantemente fuerza al vehículo conteniendo al fármaco a fluir a través del puerto de salida (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

Otro sistema osmótico es el desarrollado por Thombre y colaboradores que usa un dispositivo similar al del Paractec® descrito con anterioridad (Cardinal, 1997).

Otros Sistemas cuyo mecanismo de retención es la densidad incluye la **Time Capsule** que libera óxido de zinc por más de 6 semanas en el ganado ovino para tratar el eczema facial¹¹, el **Autoworm / multidosis 130** y el dispositivo **Bagnall y Gyuril** cuyo mecanismo de liberación es pulsátil y el dispositivo **Kwan y Steber** cuyo mecanismo de liberación es la degradación de una matriz polimérica (Mathiowitz, 1999).

¹¹ Eczema facial: Condición de severa dermatitis en los rumiantes por una toxina en esporas del hongo *Pithomyces chartarum* el cual vive en el material muerto vegetativo en pasturas.

b) Sistemas cuyo mecanismo de retención está basado en la geometría.

Varias geometrías han sido utilizadas para prevenir la regurgitación o el regreso esofágico de los dispositivos una vez que están en el retículo-rumen (Amador, 1999).

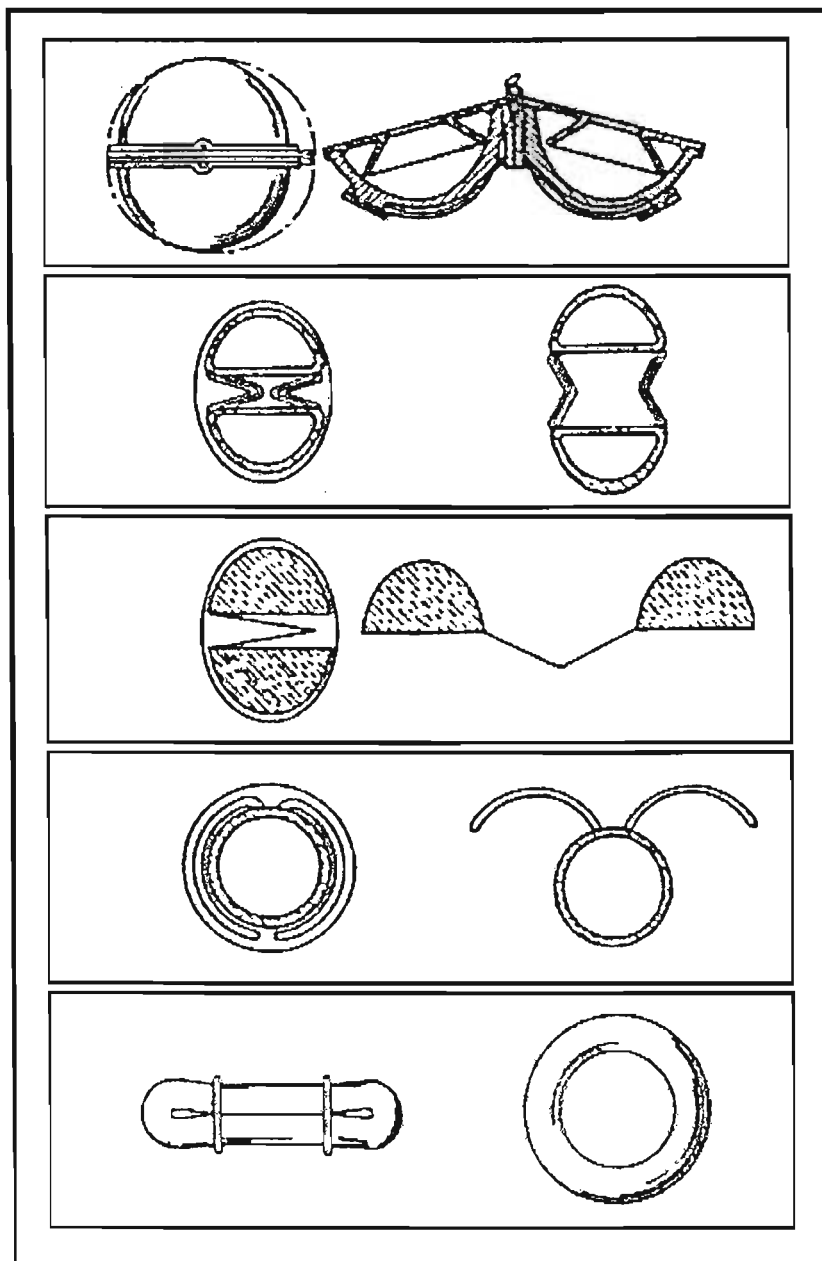


Figura 9. Dispositivos cuyo mecanismo de retención está basado en la geometría (Pope, 1983).

Los dispositivos han sido diseñados para desplegarse, desdoblarse, extenderse o desenrollarse en el retículo-rumen con geometrías variables, dando lugar a una gama abundante de formas, incluyendo "aspas" (bastidor) y hojas plegables (figura 9), para facilitar la dosificación, la geometría eventual durante la administración del dispositivo se retiene o mantiene mediante un "seguro" digerible o soluble, como las bandas (correas, cintas, abrazaderas) de celulosa o gelatina, las cuales se desintegran después de llegar al retículo-rumen (Amador, 1999).

La figura 10 muestra otro ejemplo de un dispositivo de liberación prolongada de fármacos en donde se puede visualizar la forma "cerrada" y la forma "abierta" del dispositivo.

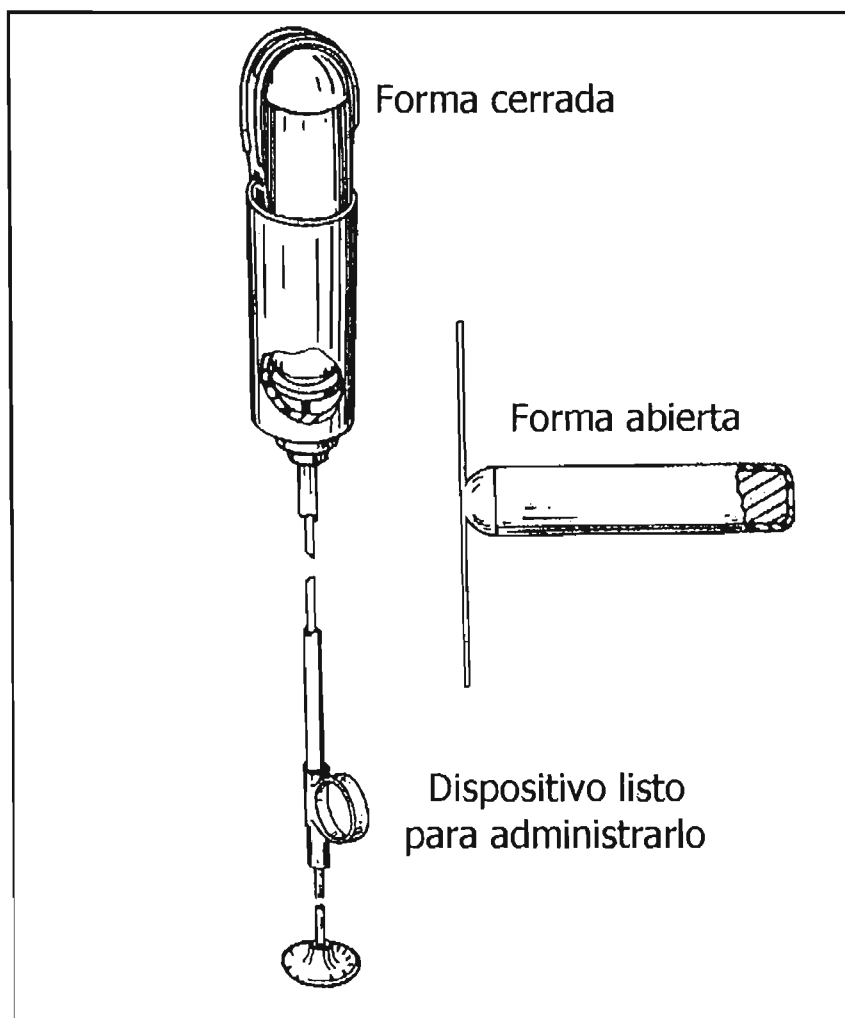


Figura 10. Dispositivo que contiene "alas" para prevenir la regurgitación (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Después de liberar al fármaco que contenían, la mayoría de éstos dispositivos permanecen en el retículo-rumen hasta el sacrificio o son regurgitados en partes (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Laby (Cardinal, 1997) fué el primero en recomendar el uso de alas poliméricas como un medio para retener (mantener) los dispositivos de liberación de fármacos en el interior del rumen. El diseño general recomendado por Laby y colaboradores se muestra en la figura 11 (Cardinal, 1997).

8.5.7. Laby.

Descripción del sistema de liberación:

El dispositivo está compuesto de un cilindro "hueco" tapado en ambos extremos. Un extremo está cerrado y sirve para ayudar a contener un resorte que actúa contra un pistón o émbolo el cual en turno actúa contra una composición erosionable conteniendo al fármaco o al nutriente. La composición erosionable entra en contacto con el ambiente exterior a través de un portal en la segunda tapa (en el otro extremo). Sujetas (o unidas) al cilindro se encuentran unas alas poliméricas las cuales son mantenidas a los costados del cilindro durante su administración por una cinta soluble en agua. Las alas se expanden y previenen la regurgitación después de su administración con la disolución de la cinta (Cardinal, 1997).

Fármaco:

Este diseño ha sido comercializado para la liberación de oxfendazol, levamisol y monensina (Cardinal, 1997).

Mecanismo de Retención:

Geometría; incorporación de alas poliméricas que están confinadas o abrazadas por una cinta soluble en agua o mediante un adhesivo durante su administración. Una vez que entra al rumen; la cinta o adhesivo se disuelve y las alas se expanden previniendo la regurgitación (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

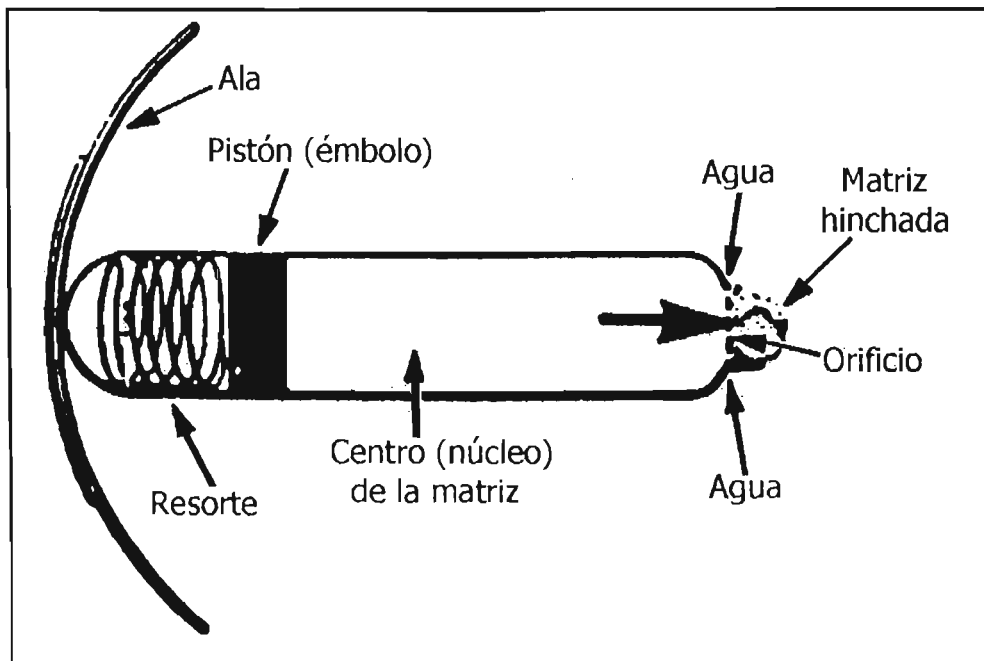


Figura 11. Principales componentes del dispositivo de Laby (Cardinal, 1997).

Animal y tiempo aproximado de liberación:

Ganado ovino y bovino; 100 ó 135 días (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de liberación:

La velocidad de liberación del fármaco o nutriente es controlada a través de las propiedades de la composición erosionable. La composición erosionable entra en contacto con el ambiente exterior a través de un portal en la segunda tapa (Cardinal, 1997).

A continuación se describe un dispositivo tipo matriz. En el contexto de esta revisión, un dispositivo tipo matriz (dispersada o dispersa) está definido como aquel en el cual los fármacos u otros componentes activos están dispersos en una matriz de polímero no biodegradable. Bajo estas condiciones el fármaco es liberado vía un proceso de difusión y la velocidad de liberación sigue el modelo de la "raíz cuadrada del tiempo" originalmente descrito por Higuchi. Esta ecuación básica ha sido modificada por numerosos autores dependiendo de la concentración específica del activo y de la geometría particular del dispositivo (Cardinal, 1997).

8.5.8. Paratect Flex® (Pfizer Animal Health).

Descripción del sistema de liberación:

Consiste en un pliego o placa grande trilaminada que puede ser enrollada para formar un cilindro (figura 12), en donde la lámina interna está compuesta de una matriz central (núcleo) que contiene una mezcla 50:50 de tartrato de morantel disperso en un copolímero de etilen vinil acetato (EVA) cubierta en ambas superficies de la matriz (pero no en los extremos) con una capa de EVA la cual es impermeable para el fármaco (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

Una serie de orificios son entonces horadados o perforados en el sistema para atravesar por completo el trilaminado. El pliego de trilaminado es entonces enrollado como cilindro y mantenido así con una cinta de papel o metal soluble en agua mientras pasa a través del esófago disolviéndose después de su administración (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

Fármaco: Tartrato de morantel; antihelmíntico (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Mecanismo de Retención: Geometría. El pliego trilaminado se desenrolla luego de la administración para aumentar sus dimensiones (Mathiowitz, 1999).

Animal y tiempo aproximado de liberación: Ganado bovino; 90 días (Mathiowitz, 1999).

Mecanismo de liberación:

El tartrato de morantel es una sal soluble en agua y no puede penetrar el etil vinil acetato. El fármaco es liberado desde los bordes del trilaminado y por cada orificio que fue horadado a través de la matriz, por difusión. Con la entrada del dispositivo en el rumen, el adhesivo o bien la cinta de papel que mantenía enrollado el trilaminado se disuelve después de la administración y el dispositivo se desenrolla, incrementando sus dimensiones, mayores a las del canal esofágico y previniendo o evitando así la regurgitación del dispositivo (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

La cinética de liberación del fármaco a partir de los bordes externos o extremos sigue la cinética típica descrita por Higuchi. La liberación a partir de cada orificio está en función del incremento del área superficial; conforme la liberación del fármaco ocurre una superficie cilíndrica se forma en la zona de depleción que crece tanto como la superficie retrocede (Cardinal, 1997; Mathiowitz, 1999).

Se ha establecido una ecuación que demuestra que la velocidad de liberación total está en función del número y del diámetro de las perforaciones y de los parámetros usuales que controlan la velocidad de liberación en sistemas tipo matriz dispersa (Cardinal, 1997).

Otros dispositivos, cuyo mecanismo de retención es la geometría son el **Captec®** (figura 6d), el **Beecham I y Beecham II**, y el **Rumensin ABC®**.

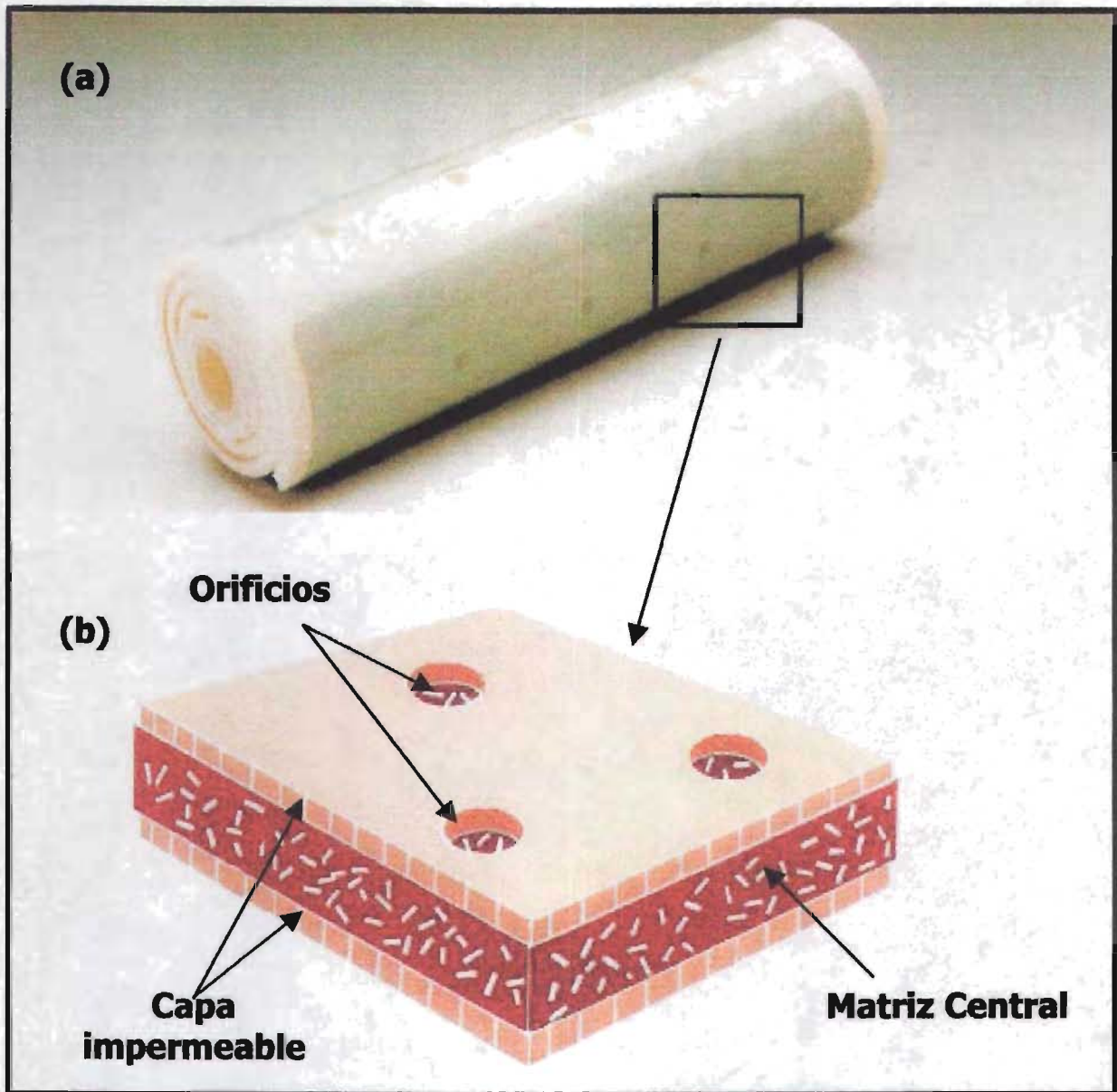


Figura 12. Paratect flex®. a) Bolo enrollado para la administración en ganado bovino y b) esquemático (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

8.5.9. Rumensin ABC®. (Elanco Animal Health).

Descripción del sistema de liberación:

Mathiowitz (1999) menciona que es una cápsula plástica de cera de 16 cm de longitud (utiliza la tecnología del dispositivo Laby) (figura 13). La cápsula contiene monensina sódica (32g) mezclada en un núcleo de diesterato de hexaglicerol. Un resorte dentro de la cápsula asegura que el núcleo se mantenga nivelado con la abertura de la cápsula hasta que se acabe su contenido (figura 14). Posee unas alas flexibles que se abren una vez dentro del rumen, a fin de impedir la regurgitación del dispositivo.

Fármaco: Monensina sódica.

Mecanismo de Retención: Geometría; dos alas de plástico que permanecen dobladas; seguida de la administración se despliegan o se extienden (figuras 6c y 13) (Mathiowitz, 1999).

Animal y tiempo aproximado de liberación: Ganado bovino; 100 días (Mathiowitz, 1999).



Figura 13. Fotografía del dispositivo Rumensin.

Mecanismo de liberación: Una abertura en uno de los extremos de la cápsula deja expuesta al rumen a una superficie específicamente controlada del núcleo. Rumensin es liberado a través de un orificio al mismo tiempo que el ámbito del rumen causa la paulatina desintegración (durante el promedio de 100 días) del núcleo expuesto.

Una vez administrada la cápsula Rumensin tarda algunos días en alcanzar la concentración apropiada en el rumen y alcanzar óptima efectividad, por lo tanto, es necesario evitar durante 5-7 días posteriores a la administración, las pasturas con alto riesgo de timpanismo.

Las ventajas del dispositivo son un efectivo control del timpanismo, se administra una sola vez y equivale a una dosis diaria durante 100 días y no es necesario un período de retiro. La cápsula permanece en el rumen hasta que el núcleo está vacío. Con el tiempo, las alas de la cápsula pueden romperse o doblarse hacia arriba. Es común que el ganado regurgite una cápsula vacía.

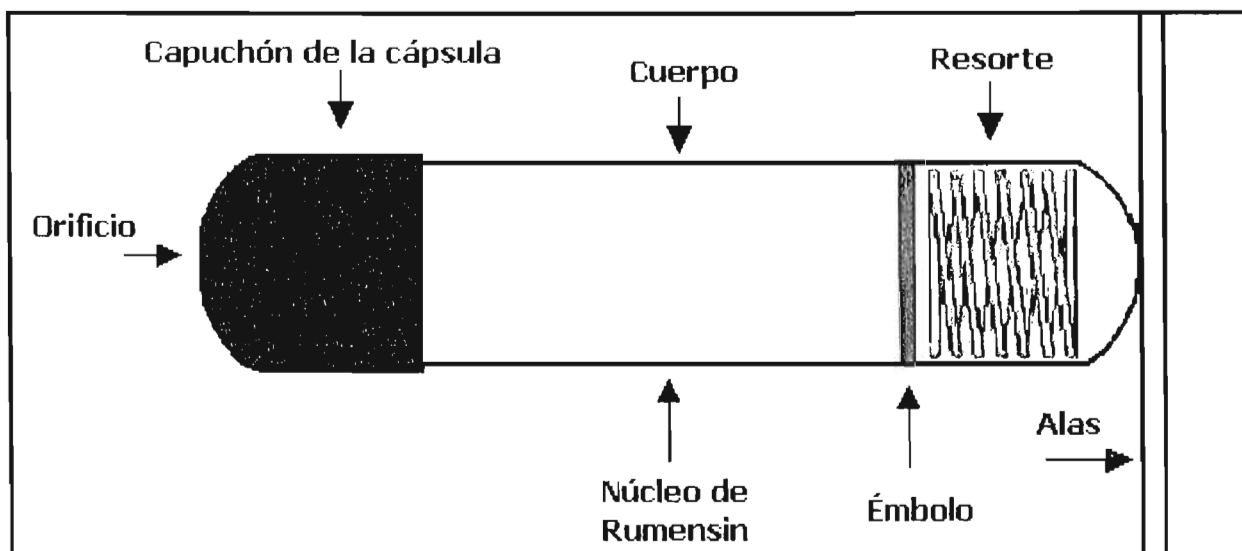


Figura 14 Esquema del dispositivo rumensin.

8.5.10. Sistemas pulsátiles.

Para el tratamiento farmacológico del ganado bovino u ovino una preocupación significativa es el desarrollo de resistencia, debido a los bajos niveles de activo que en ocasiones son administrados. Un método para minimizar este problema es a través de la dosificación por pulsos, en donde los niveles terapéuticos son administrados en una base regular, seguidos por períodos en donde no hay liberación del fármaco. Por ejemplo, el dispositivo diseñado por **Holloway** (Rothen, Dahn y Gurny, 2000). Una dosis de fármaco es liberada (pulsada) a partir de un compartimiento cargado de fármaco siguiendo a la exposición del contenido ruminal después de la disolución / erosión de cada partición o separación celulósica de manera sucesiva. Es decir los compartimientos que pueden contener al fármaco o placebo son expuestos conforme cada partición celulósica se degrada. El régimen de dosificación puede ser controlado vía la composición de cada compartimiento de fármaco y por o mediante el espesor y composición de las capas divisorias (Cardinal 1997; Mathiowitz, 1999).

Los bolos que liberan dosis múltiples en intervalos preprogramados han sido denominados sistemas de liberación pulsátil o intermitente. El principal ímpetu para el desarrollo de estos sistemas ha sido el deseo de tener sistemas que imiten mejor las prácticas actuales de dosis múltiples de productos de liberación inmediata administrados a intervalos de tiempo específicos. Una ventaja notoria de este tipo de aproximación sería la disminución en la tasa de aparición de poblaciones de parásitos resistentes en comparación a las observadas con la administración continua de dosis bajas tal y como se logra con bolos de liberación prolongada convencionales (Cardinal, 1997).

Bagnall y Gyuril (Cardinal, 1997) describieron un dispositivo que está compuesto de una serie de cilindros conteniendo al fármaco. La composición del fármaco es mantenida dentro del cilindro mediante un tapón que puede ser expulsado a través de la generación de una presión gaseosa interna dentro del cilindro (Vandamme y Ellis, 2004).

La generación de la presión está regulada por un circuito eléctrico y un "detonador" químico que genera la presión necesaria. El detonador es activado a través de una corriente que es controlada por un circuito eléctrico que regula el cronometraje para la aplicación de la corriente. El sistema en su totalidad es activado colocándolo en los fluidos ruminales que actúan para cerrar el circuito. Este producto fue comercializado en Europa por SmithKline para la liberación de tres dosis de oxfendazol a intervalos de 30 días y es el **Sistema electrónico Bolo-E Valbazen®** (Vandamme y Ellis, 2004).

Otro dispositivo que utiliza fuerzas eléctricas para controlar la liberación del fármaco es el sistema descrito por **Whitehead y Shepherd** (Cardinal, 1997). Este dispositivo ha sido comercializado por Syntex como "**Synanthic® Multidose 130**" que libera cinco dosis de oxfendazol para ganado (bovino) en pastoreo durante aproximadamente 130 días. La primera dosis es liberada aproximadamente 21 días después de la administración (Cardinal, 1997).

Kwan y Steber (Cardinal, 1997) han descrito un sistema que está compuesto de múltiples bolos mantenidos juntos vía un adhesivo. Cada bolo está compuesto de un núcleo que contiene al fármaco y una segunda capa que contiene suficiente peso para la retención del sistema. Cada bolo está recubierto con un polímero hidrofóbico que controla el tiempo en el que el fármaco es expuesto al fluido ruminal. Como ejemplo, ellos describieron un sistema conteniendo tres dosis, cada una recubierta con un polímero biodegradable; el polímero se degrada a diferentes velocidades y controla el tiempo de liberación del fármaco (Cardinal, 1997).

Finalmente, el sistema **Vandamme**, es un sistema intermitente que está compuesto de una serie de compartimientos conteniendo un antihelmíntico; cada compartimiento está junto a otro por medio de un monofilamento biodegradable localizado en el centro del dispositivo. De acuerdo a la naturaleza del monofilamento, el dispositivo puede liberar al fármaco por 86 días o por un período de 21 días (Vandamme y Ellis, 2004).

El dispositivo tiene en un extremo un elemento densificador como el hierro para asegurar su retención. El sistema ha sido desarrollado junto con la práctica moderna de inmunología y parasitología así que los fármacos son liberados a los tiempos óptimos (Vandamme y Ellis, 2004).

8.6. Sistemas de liberación post-ruminales.

El proceso de fermentación que permite al rumiante utilizar celulosa y nitrógeno no protéico es un proceso biológico que es benéfico para el animal, sin embargo presenta retos para el formulador de sistemas de liberación de fármacos, porque también destruye o modifica los materiales bioactivos como nutrientes o fármacos que han sido administrados vía oral (Mathiowitz, 1999).

Se ha reportado que a los animales rumiantes les beneficia la suplementación de aminoácidos, sin embargo la administración directa en la dieta no es práctica, debido a que los microbios presentes en el rumen fácilmente hidrolizan esos aminoácidos antes de que alcancen el sitio de absorción en el intestino delgado, así, se requiere de sistemas efectivos que liberen al fármaco en el sitio de absorción en el intestino delgado del animal (Wu y Papas, 1997).

Si se desea la administración de estos materiales bioactivos por vía oral, entonces se deben desarrollar sistemas estables en el rumen, que liberen el contenido post-ruminalmente, tal como los sistemas **"by pass"**.

Muchos son los factores que necesitan ser considerados cuando se desarrolla y diseña un sistema de liberación post-ruminal, incluyendo los tiempos típicos de retención de partículas y sólidos en el rumen, el abomaso, pH del rumen y el fluido abomasal, los procesos digestivos ruminales, la motilidad ruminal y los efectos del proceso de rumia en la degradación de las partículas (Mathiowitz, 1999).

Los sistemas "by pass" o "que evitan el rumen" (usualmente multiparticulados) están diseñados para pasar por el rumen sin liberar al activo, que será liberado hasta que alcance el tracto gastrointestinal bajo. Una aplicación para ésta tecnología es la liberación de metionina, que es degradada por la exposición a la microflora del rumen, (Rothen, Dahn y Gurny, 2000), también lo es la lisina, el triptófano, la treonina y posiblemente otros aminoácidos necesarios para el crecimiento y la producción de leche y de lana (Mathiowitz, 1999).

Para evitar la liberación del activo en el rumen, se pueden usar polímeros que evitan la disolución de la cubierta en los fluidos del rumen, similar a la preparación de las formas de dosificación con cubierta entérica para aplicación humana. Tales recubrimientos resultan en mayores niveles sanguíneos de metionina, que causan aumento significativo en la producción de lana en los animales tratados (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Existen procedimientos para llevar a cabo el "by pass" en rumen, que aplican simples tratamientos con calor y químicos de proteínas, el uso de péptidos de baja solubilidad o análogos de aminoácidos y el uso de lípidos como una matriz protectora para proteínas, sin embargo no son procedimientos efectivos para un amplio espectro de ingredientes activos (Wu y Papas, 1997).

8.6.1. Tratamiento con calor.

Método: El tratamiento de proteínas con calor reduce su solubilidad y degradación en el rumen (Mathiowitz, 1999).

Ventajas: Bajo costo (Mathiowitz, 1999).

Desventajas: El Tratamiento con calor promueve la reacción de aminoácidos con carbohidratos y reduce su biodisponibilidad. La predictibilidad y el control de la protección del rumen es pobre. La liberación postruminal de materiales activos está en general, inversamente relacionada con el grado de protección en el rumen (Wu y Papas, 1997; Mathiowitz, 1999).

8.6.2. Tratamiento químico.

Método: El Tratamiento químico reduce la solubilidad de las proteínas e incrementa la cantidad de éstas que se liberan o evaden la fermentación del rumen. Una variedad de agentes químicos han sido evaluados incluyendo el formaldehído y otros aldehídos, el ácido acético y taninos entre otros (Wu y Papas, 1997; Mathiowitz, 1999).

Ventajas: Generalmente bajo costo.

Desventajas: El Tratamiento químico es inapropiado para aminoácidos y otros nutrientes o fármacos. La protección del rumen y la biodisponibilidad post-ruminal son completamente variables (Mathiowitz, 1999).

8.6.3. Análogos de baja solubilidad.

Péptidos de baja solubilidad, derivados de aminoácidos o análogos y sales de calcio, por ejemplo, han sido investigados péptidos de lisina y/o lisina con otros aminoácidos (Wu y Papas, 1997; Mathiowitz, 1999).

Los derivados de aminoácidos o análogos han sido probados, incluidos el N-estearil-metionina, N-hidroximetil-metionina (HMM-Ca), α -hidroxi- γ -metil-mercapto butirato de calcio e hidroximetionina de calcio (HMB-Ca). La baja solubilidad en el rumen permite en gran parte a los materiales administrados vía oral alcanzar el intestino delgado y ser absorbidos (Mathiowitz, 1999).

Desventajas: Los logros se han visto limitados por la pobre biodisponibilidad post-ruminal (por ejemplo con péptidos de lisina); o por la protección limitada de la degradación en rumen para análogos de metionina (Wu y Papas, 1997; Mathiowitz, 1999).

8.6.4. Formulaciones basadas en lípidos.

Método: Para formular un producto basado en lípidos, los componentes activos son incluidos en una matriz lipídica o son formulados en pequeñas esferas y revestidas o cubiertas con lípido. Ya que los aminoácidos y pequeños péptidos sí son solubles y fácilmente degradables en el rumen (no como en el caso de los análogos de aminoácidos mencionados anteriormente) son formulados como sales de calcio o en lípidos que tienen pobre solubilidad en el rumen. Los productos lípido (lipídicos) protegidos son resistentes a enzimas en el rumen para mantener la integridad del revestimiento o recubrimiento protector y su digestión ocurre por enzimas post-ruminales, para liberar el componente activo (Mathiowitz, 1999).

Ventajas: Incluyendo una matriz lipídica o el proceso de aplicación de un revestimiento lipídico, tiene la ventaja de usar materiales de bajo costo y de grado alimenticio, comparados con revestimientos o recubrimientos poliméricos formulados (Mathiowitz, 1999).

Desventajas: La liberación post-ruminal del material activo para la absorción es usualmente baja (Wu y Papas, 1997; Mathiowitz, 1999).

Por ejemplo **Mepron** es un producto comercial que contiene 85% de DL-metionina protegida por un recubrimiento o capa compuesta de grasa, fibra y cenizas. Éste producto fue reportado que provee el 85% de protección de la DL-metionina después de 5-6 horas de incubación en el rumen (Wu y Papas, 1997).

8.6.5. Polímeros pH sensibles (sistemas inversos de revestimiento ó recubrimiento entérico) inertes ruminalmente.

Método: Inicialmente se diseñó para la protección de aminoácidos en el rumen y la liberación de ellos en el abomaso, sin embargo puede ser usado para la encapsulación de un amplio espectro de componentes activos formulados en forma de partículas (Wu y Papas, 1997).

El sistema se llamó sistema de recubrimiento inverso o entérico invertido a causa de sus otras aplicaciones farmacéuticas (Wu y Papas, 1997).

El sistema es un "pellet"¹² de aminoácidos protegidos del rumen y se usa un polímero para formular el sistema de liberación estable en rumen (figura 15) (Wu y Papas, 1997).

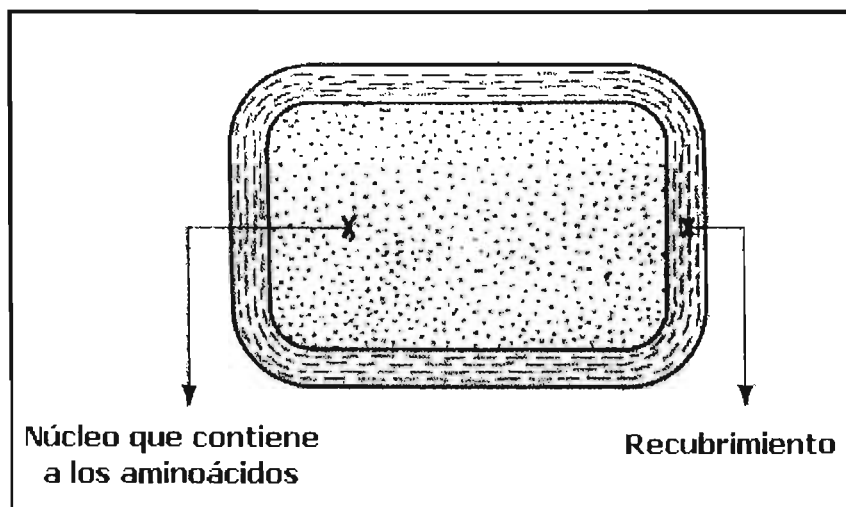


Figura 15. "Pellet" de aminoácidos protegidos del rumen (Wu y Papas, 1997).

¹² Pellet: Variedad de aglomerados sistemáticamente producidos y geoméricamente definidos a partir de diversos materiales utilizando diferentes condiciones de proceso (Ghebre, 1989).

En desarrollos tempranos la celulosa propionato-3morfolinobutirato (CPMB) fue usada como un polímero para el recubrimiento de los aminoácidos tales como la metionina o lisina, sin embargo más recientemente se desarrolló un sistema de liberación más efectivo usando copolímeros de vinil piridina y estireno (sistema de recubrimiento entérico inverso). El sistema de recubrimiento está compuesto de una base polimérica tal como poli (2-vinilpiridina-co-estireno, 80:20), talco o aluminio y una sustancia hidrofóbica tal como al ácido esteárico, a la razón de 31.5:63.5:5.0 por peso (Wu y Papas, 1997).

Los "pellets" de metionina y glucosa fueron encapsulados con el empleo de una técnica de recubrimiento de suspensión de aire. Los resultados indican que el recubrimiento polimérico sirve como una barrera pH dependiente para los materiales del núcleo. Un medio ácido genera orificios instantáneamente en la superficie del recubrimiento, así la liberación es a través de la ruptura del recubrimiento (Wu y Papas, 1997).

Ventajas: El proceso puede ser aplicado para una variedad de nutrientes y fármacos tales como antibióticos, hormonas del crecimiento, promotores del crecimiento, péptidos y proteínas (Wu y Papas, 1997).

Desventajas: La eficiencia del revestimiento mostró ser altamente dependiente de la solubilidad de los ingredientes activos, del tamaño del "pellet" y de la suavidad de la superficie del "pellet". A causa de que el revestimiento o recubrimiento polimérico es soluble en ácido, el revestimiento no deberá entrar en contacto directo con alimentos ácidos (Mathiowitz, 1999).

Sólo unos pocos polímeros son adecuados como material de recubrimiento (Wu y Papas, 1997).

8.6.6. Aplicaciones comerciales de los sistemas post-ruminales.

Por su bajo costo y la facilidad de uso, los tratamientos con calor y químicos, son usados comercialmente para reducir la degradación de las proteínas en el rumen. Aunque la protección en rumen y la disponibilidad post-ruminal son completamente variables, su bajo costo hace de ellos, los métodos de elección para el tratamiento de alimentos proteínicos o granos. Entre las mayores aplicaciones comerciales de los recubrimientos son la liberación de aminoácidos, particularmente metionina y lisina. Esos productos son usados primariamente como suplementos alimenticios para vacas lecheras y ganado de carne, para proveer leche y mejorar la reproducción, el crecimiento y la producción de carne. Como con otros nutrientes, la respuesta al tratamiento con estos productos depende de la dieta, del estado fisiológico del animal y de una variedad de otros parámetros (Wu y Papas, 1997).

8.7. Conclusiones

Lo anteriormente expuesto ha demostrado que un gran número de sistemas intraruminales han sido diseñados usando una variedad de tecnologías que van desde las poco complejas o no complicadas como los sistemas erosionables, hasta las más complejas como los sistemas osmóticos. Cada una de las tecnologías posee beneficios e inconvenientes específicos y ha resultado en productos comerciales que han demostrado ser altamente benéficos para la práctica de la ganadería (Cardinal, 1997).

Mientras que las tecnologías actuales (sistemas de liberación modificada) representan un mayor avance sobre los sistemas de liberación inmediata de fármacos, está claro que se necesita más trabajo para desarrollar sistemas que proporcionen mejor control de la liberación y a menor costo. También es altamente deseable encontrar formas de utilizar las tecnologías actuales para no-rumiantes como cerdos y caballos (Cardinal, 1997).

Los esfuerzos futuros se concentran en la protección del alto valor de micro nutrientes y fármacos. El recubrimiento provee el mejor control de protección frente al ambiente del rumen y la liberación post-ruminal comparada con los otros métodos (Wu y Papas, 1997).

Al respecto, los futuros sistemas de liberación pueden incluir:

- a) Triptofano, treonina y fenilalanina estables en rumen (Wu y Papas, 1997).
- b) Sistemas de liberación que protejan nutrientes / péptidos / fármacos y liberación "targeting" en el segmento seleccionado del tracto digestivo bajo (Wu y Papas, 1997).
- c) Sistemas de liberación de fármacos que pueden combinar la protección en el rumen, con otros sistemas de lenta liberación o dispositivos de liberación controlada (Wu y Papas, 1997).
- d) Sistemas de liberación de bajo costo que permitan la liberación de agentes que controlen el pH post-ruminal, la microflora, agentes que mejoren la absorción , etc. (Wu y Papas, 1997).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

IX. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA INTRAVAGINAL.

9.1. Introducción.

En el área veterinaria, se utiliza la vagina (figura 17) como una vía de administración de fármacos, esencialmente hormonas esteroideas para controlar la sincronía, en la ovulación y fertilidad en el ganado (Rathbone y col., 1997).

La ruta intravaginal ha sido de gran interés por los novedosos sistemas de liberación de fármacos desarrollados y comercializados (Rathbone y col., 1998).

La tecnología de liberación controlada se aplica en el control del ciclo estral en el ganado, pues las hormonas esteroideas del ciclo reproductivo se absorben a través de las mucosas; éstos activos son clínicamente efectivos a concentraciones mínimas y además, los progestágenos como la progesterona, tienen una vida media biológica corta y son eliminados rápidamente del cuerpo (Rathbone y col., 1998).



Figura 16. Vaca con su becerro.

En el área de las ciencias veterinarias, la administración intravaginal de progestágenos, se remonta a los comienzos de los años 60s (Rathbone y col., 1998).

La comercialización de los sistemas intravaginales de liberación de fármacos inició seguido de la investigación pionera de Robinson a principios de los 60s, el cual demostró que las esponjas de poliuretano conteniendo progestágenos podían ser satisfactoriamente usadas para controlar el ciclo estral de las ovejas Merino (Rathbone y col., 1997; Rathbone y col., 1998).

A finales de los 60s este concepto se extendió con otros progestágenos y otras razas de ovejas en Australia, Nueva Zelanda, Reino Unido e Irlanda (Rathbone y col., 1997; Rathbone y col., 1998).

Las limitaciones en el uso de las esponjas en las distintas especies, fueron las tasas variables de retención y la abundante descarga de mucosa vaginal, turbia o nebulosa como respuesta a la irritación que causó el dispositivo. Esto impulsó, en los años 70's, al desarrollo de dispositivos de goma de silicón. Esos estudios resultaron en el desarrollo del PRID (Rathbone y col., 1997).

En los 80s otros dispositivos intravaginales de goma de silicón fueron introducidos para ovejas y cabras (CIDR-S y CIDR-G) y para el ganado bovino (CIDR-B) (Rathbone y col., 1997).

Actualmente existe investigación enfocada a la regulación hormonal y a la función del sistema reproductivo en el ganado. El reto en el desarrollo de éste tipo de sistemas es sincronizar y controlar las secreciones hormonales, las funciones de los tejidos reproductivos y el comportamiento estral, de una manera similar a como ocurre en las hembras, sin efectos perjudiciales en la fertilidad (Rathbone y col., 2001).

9.2. Ciclo estral del ganado.

El ciclo reproductivo o estral del ganado, consiste de una serie de eventos que ocurren en un orden definido por un período de días y tienen como propósito la preparación del aparato reproductivo del animal para el estro o "calor" (período sexual receptivo) y para la ovulación (liberación del huevo) (Whittier, 1993).

La reproducción de las hembras está controlada por numerosas hormonas secretadas a partir de glándulas especializadas llamadas glándulas endocrinas; es una serie compleja de relaciones hormonales integrales entre el hipotálamo con la hormona liberadora de gonadotrofinas LH y FSH (GnRH) y la glándula pituitaria anterior, los folículos ováricos (figura 17), el cuerpo lúteo y el útero.

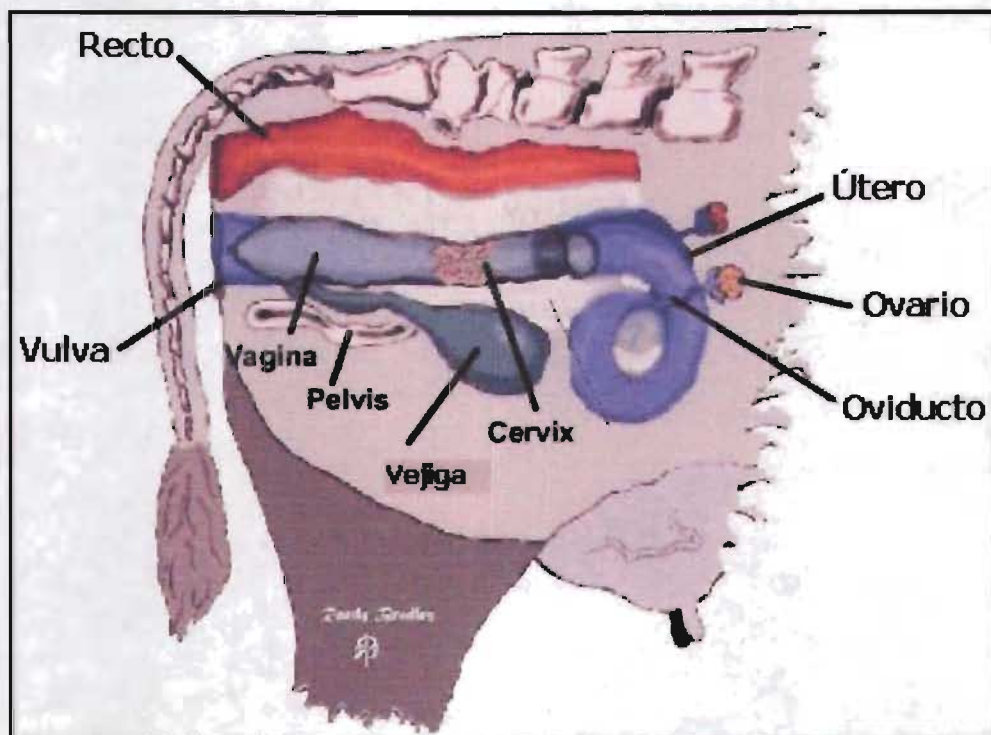


Figura 17. Anatomía reproductiva de la vaca (Universidad de Oklahoma, 2001).

La duración del ciclo estral en el ganado puede ser variable y cada ciclo comprende dos fases, una *folicular* y otra *luteal*, y cada fase consiste de dos períodos (Rathbone y col., 1997; Rathbone y col., 1998).

Las duraciones promedio de cada fase en el ciclo estral de las hembras seleccionadas en el ganado se resumen en la tabla 5, la cual muestra que la principal variación en la longitud del ciclo estral entre las especies involucra la fase folicular, pues las duraciones medias de las fases luteales son remarcablemente similares (Rathbone y col., 1997).

En el ganado bovino (ciclo estral promedio de 21 días), en la **Fase folicular**, el período de *pro-estro* (período que precede al estro y comprende los días del 18 al 20 o del día 21-0) comienza cuando las concentraciones plasmáticas de progesterona (figura 18) descienden bruscamente a menos de 1 ng/ml como secuela de la luteólisis (Rathbone y col., 1998) o bien del proceso de involución del cuerpo luteo (CL).

El período de proestro se caracteriza por el desarrollo y la maduración final de un folículo dominante único en un ovario (Rathbone y col., 1998).

Es decir, dentro de un ovario existen folículos que están constituidos de células que tienen el potencial de madurar en un huevo si es que el folículo completa su fase de desarrollo. Así, muchas capas de células se adicionan a una capa singular de células rodeando al folículo (teca interna) y estando dentro del folículo (granulosa) formando una cavidad central. Dicho folículo continúa creciendo y secreta inhibina para precisamente inhibir indirectamente el desarrollo de otros folículos ováricos (dominancia folicular) (Whittier, 1993; Rathbone y col., 1998).

Es entonces que el proceso de desarrollo y maduración final del folículo dominante único se lleva a cabo al incrementarse la frecuencia de pulsos de la hormona luteinizante (LH) liberada en la glándula pituitaria anterior (Rathbone y col., 1998).

Tabla 5. Duraciones del ciclo estral y de las fases luteal y folicular en el ganado (Rathbone y col., 1997).

Especies	Duración (rango) en días		
	Ciclo	Fase luteal	Fase folicular
Vaca	21(17-25)	17 (15-19)	4(2-5)
Oveja	17(14-20)	15 (14-16)	2(2-3)
Yegua	21 (16-30)	14 (12-15)	7(4-15)
Cerda	21 (18-24)	14(13-15)	6-

Las concentraciones de la hormona estimulante de folículos (FSH) también se incrementan a una velocidad más gradual, lo que culmina en lo que se denomina una oleada pre-ovulatoria. En conjunto, éstas dos gonadotropinas (LH y FSH) estimulan la síntesis de esteroides por las células en la granulosa (dentro del folículo en desarrollo) y la teca interna (alrededor del folículo). El esteroide biológico más activo durante dicho período es el 17 β -estradiol (figura 18), cuyas concentraciones plasmáticas se pueden incrementar alrededor de 15 pg/ml. El estradiol sintetizado y liberado, estimula incrementos adicionales en la concentración de LH y en menor grado en la concentración de FSH (Rathbone y col., 1998).

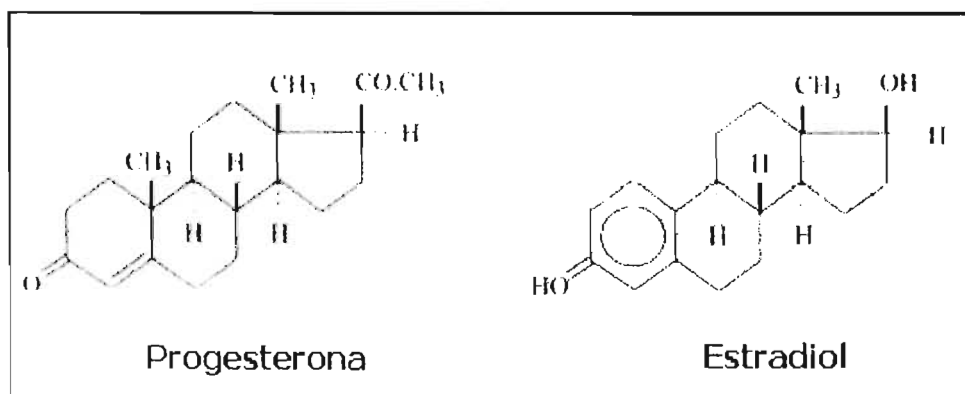


Figura 18. Estructura química de la progesterona y estradiol (Rathbone y col., 1997).

Posteriormente comienza el período de *estro* (días 0-1 del ciclo), donde el alto nivel de estrógeno secretado y liberado es el responsable del comportamiento estral, es el período de receptibilidad sexual evidente (Wittier, 1993).

Dicho período se caracteriza porque la hembra soportará la monta del macho u otra hembra (y esto es más notable en el ganado bovino que en otras especies) (Rathbone y col., 1998).

La duración promedio de éste período es de 15-18 horas, aunque puede variar de 8-30 horas (Rathbone y col., 1998).

La detección del estro puede ser usado como un indicador para la inseminación "a tiempo" en la mayoría del ganado (Rathbone y col., 1997).

Al comienzo de dicho período comienza una "oleada" ovulatoria de LH y la ovulación ocurre dentro de una horas o unos pocos días después del estro en el ganado y con ello termina la fase folicular (Rathbone y col., 1997).

Así en el ganado bovino, cerca de las 12 horas, después del término del "calor", se presenta la ovulación, producto de la oleada de LH, pues en el folículo que ya alcanzó el desarrollo y la maduración final, la capa exterior se hace más delgada presentándose su ruptura y liberando al huevo y al contenido de la cavidad central y el tejido celular se luteiniza en respuesta a la estimulación del complejo hormonal para formar un nuevo cuerpo lúteo (CL) (Wittier, 1993).

En los días 2 al 5, los elementos celulares de la teca interna y de la granulosa son luteinizados por la LH y desarrollan la capacidad para secretar progesterona y así comienza la **Fase luteal** y el período de *meta-estro* (Rathbone y col., 1998).

Es decir, las células que se desarrollaron junto con el folículo, sufren un proceso de diferenciación por acción de la glándula pituitaria, proceso denominado luteinización (debido a una oleada de LH) (Wittier, 1993; Rathbone y col., 1998).

Así, durante dicho período se forma el cuerpo lúteo (CL), que ocurre en el sitio donde la ovulación tomó lugar y que comprende pequeñas células luteales derivadas de la teca interna y de grandes células de la granulosa (Rathbone y col., 1997); las concentraciones de estradiol disminuyen de nuevo a su concentración basal y para el día 4 las concentraciones plasmáticas de progesterona aumentan aproximadamente a 1 ng/ml y siguen en aumento (Rathbone y col., 1998).

Las diferencias de concentración de estradiol y progesterona en la fase luteal son de una significancia particular en relación al control del ciclo estral del ganado (Rathbone y col., 1997).

Las concentraciones de progesterona cada vez mayores reducen los pulsos característicos de LH que prevalecieron en el meta-estro y se presenta el período de *di-estro* (días 5-20) que se caracteriza por el incremento de las concentraciones plasmáticas de progesterona (6-10 ng / ml), producidas principalmente por las grandes células luteales (Rathbone y col., 1998).

El cuerpo lúteo se desarrolla y alcanza su máximo crecimiento y función cerca del día 10; éste secreta progesterona la cual suprime el desarrollo de nuevos folículos y la secreción de estradiol, pues se inhibe la liberación de LH a partir de la glándula pituitaria. Los folículos no alcanzan la maduración por los altos niveles de progesterona, y ya para el día 16 el cuerpo lúteo es completamente funcional.

En el período del día 16-18, el endometrio uterino es capaz de sintetizar ácido araquidónico que puede ser convertido a prostaglandina $F_{2\alpha}$ (PGF), y además se inhibe inicialmente la formación de receptores para PGF en ausencia de preñez o gravidez (Rathbone y col., 1998).

Es decir, el cuerpo lúteo sufre atresia e involuciona (luteólisis) (si la hembra no ha sido preñada), debido a la actividad luteolítica de la prostaglandina del útero, por lo que se deja de secretar progesterona y se permite que un folículo dominante complete su maduración.

Las grandes células luteales también secretan oxitocina, la cual contribuye a la liberación de $\text{PGF}_{2\alpha}$ uterina durante la luteólisis (Rathbone y col., 1998).

Así, los folículos que se desarrollan en patrones "tipo ola", competirán para establecer un dominio. El proceso de dominio involucra concentraciones cada vez mayores de estradiol e inhibina (Rathbone y col., 1998).

En vacas, ovejas y yeguas el folículo ovulatorio emerge durante la fase luteal. En contraste, en cerdas, el desarrollo del folículo es suprimido durante la fase luteal, emergiendo después de la luteólisis. Esas diferencias en las especies en el desarrollo del folículo ovárico, pueden ser asociadas con las concentraciones de estradiol durante la fase luteal e influyen las formas de tratamientos usados para el control farmacológico de los ciclos reproductivos (tabla 6) (Rathbone y col., 1997).

Tabla 6. Concentraciones de estradiol y progesterona en plasma durante las fases folicular y luteal del ciclo estral en el ganado (Rathbone y col., 1997).

Especies	Fase del ciclo			
	Luteal		Folicular	
	Estradiol ^a	Progesterona ^b	Estradiol	Progesterona
Vaca	2-4	6	12	< 1
Oveja	< 1-5	3	15	< 1
Yegua	< 2	10	10	< 2
Cerda	1-8	30	40	< 1

^a Rango en pg / ml en plasma.

^b Rango en ng / ml en plasma.

De ésta manera durante la *fase luteal tardía* (días 18-20) y en ausencia de un embrión desarrollándose normalmente, el estradiol producido por la segunda o tercera oleada folicular promoverá la formación de receptores uterinos para oxitocina. La liberación de oxitocina luteal resulta en la liberación de PGF, iniciando así la luteólisis. Con ello la hormona luteolítica uterina destruye rápidamente la integridad funcional del CL y después su integridad estructural y de ésta manera la luteólisis marca el final del di-estro y el de la fase luteal (Rathbone y col., 1998). El folículo dominante comienza a crecer y a secretar estradiol y las concentraciones de progesterona disminuyen hasta su nivel basal <1 ng / ml, comenzando de nuevo el período de pro-estro (figura 19).

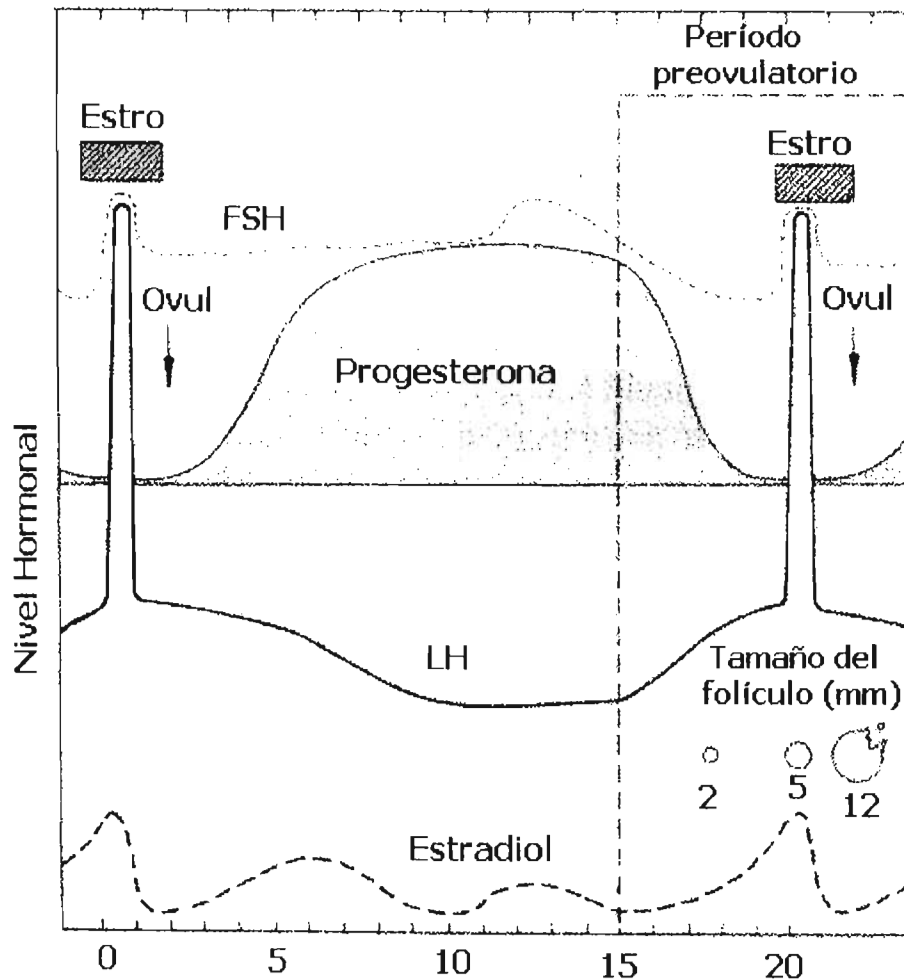


Figura 19. Ciclo estral (Wittier, 1993).

Para controlar o regular el ciclo estral de las vacas se ha desarrollado el tratamiento con una sola hormona para extender la fase luteal ó inducir una luteólisis sincronizada acortando la fase luteal. También hay tratamientos que han combinado ambos elementos (Rathbone y col., 1998).

Es crucial cuando se desarrolla un sistema intravaginal de liberación de fármacos veterinarios para el control del estro, que los requerimientos de fármaco tales como el tipo, las velocidades de liberación, los niveles mínimos efectivos en plasma y las duraciones del tratamiento sean identificados para las especies en particular que están siendo tratadas (Rathbone y col., 1997).

9.3. Razones para el control de la reproducción en el ganado.

Una posible razón para el control farmacológico de la reproducción en los animales, es la contracepción, pues el uso de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), puede inducir el aborto en vaquillas, las cuales pueden estar preñadas cuando se han adquirido para engorda, pero la razón principal es para la sincronización del estro para la inseminación artificial (Rathbone y col., 1997).

La sincronización del estro permite inseminar a todos los animales seleccionados en un corto período de tiempo (Rathbone y col., 1997).

Estas ventajas son usualmente suficientes para cubrir el costo de la intervención farmacológica (Rathbone y col., 1998).

9.4. Terapia sencilla (mono fármaco) para el control del ciclo estral.

En un principio, no se usaban tratamientos hormonales y se extirpaba el CL, se terminaba con la fase luteal al remover la principal fuente de progesterona e iniciaba la fase de pro-estro. Esta práctica ya no se es necesaria ni tampoco recomendada, pues causa hemorragias y daño a los tejidos ováricos. La alternativa fue utilizar formas sintéticas de $\text{PGF}_{2\alpha}$ que producían la lisis del CL (Rathbone y col., 1998).

Posteriormente se utilizaron los primeros tratamientos hormonales que involucraron el alargamiento de la fase luteal mediante la inyección de dosis bajas de progesterona por un período de hasta tres semanas. Estos tratamientos producían una buena sincronía, pero con una inaceptable baja fertilidad. Los progestágenos activos vía oral, como el acetato de melengestrol (MGA) han sido usados en el ganado, pero también producen baja fertilidad. Esto se debe a que se induce la atresia de folículos en crecimiento (Rathbone y col., 1998).

La forma alternativa para controlar el ciclo estral se desarrolló una vez que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ fue identificada como la hormona luteolítica natural. Una sola inyección de $\text{PGF}_{2\alpha}$ puede ser efectiva durante la fase luteal del ciclo, pero solamente del 50% al 70% de los animales responderá a la administración sencilla del fármaco y mostrará comportamiento estral dentro de los siguientes 6 días. El estradiol y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) han sido usadas de forma individual para alterar la longitud del ciclo estral. Dicho efecto es variable y difiere con el estado o etapa del ciclo estral al momento de la administración (Rathbone y col., 1998).

Los tratamientos hormonales únicos o individuales han sido usados solamente de forma limitada. Así, los tratamientos con progesterona logran excelente precisión en cuanto al inicio del estro, pero con fertilidad disminuida; y los tratamientos con $\text{PGF}_{2\alpha}$ logran menos precisión en el inicio del estro y variaciones en la fertilidad individual de los animales (Rathbone y col., 1998).

9.5. Terapia de combinación de fármacos para el control del ciclo estral.

Con la terapia de combinación de fármacos se ha intentado extender o acortar la fase luteal del ciclo estral del ganado. Las combinaciones iniciales de fármacos, involucraron progesterona con benzoato de estradiol (ODB) o potentes progestágenos con valerato de estradiol (ODV). En ambos tratamientos, las dosis farmacológicas son 10 mg de ODB y 5 mg de ODV y fueron usadas para iniciar una luteólisis prematura. Dichos tratamientos produjeron una fertilidad aceptable cuando se usaron con las novillas, pero fueron asociados frecuentemente con una baja fertilidad en vacas (Rathbone y col., 1998).

Una vez que las formas sintéticas de $\text{PGF}_{2\alpha}$ estuvieron disponibles comercialmente, su uso pudo ser combinado con progesterona para alcanzar objetivos similares a los obtenidos usando estradiol con progesterona (Rathbone y col., 1998).

Otro de los tratamientos que usaron la combinación de fármacos en el control de los patrones de desarrollo folicular incluían o involucraron una inyección de una forma sintética de GnRH, seguida de una inyección de $\text{PGF}_{2\alpha}$ siete u ocho días después (Rathbone y col., 1998).

Los estudios han demostrado que combinando la regulación de la fase folicular y de la fase luteal, se logra un control satisfactorio del ciclo estral, con una sincronía predecible y una fertilidad normal (Rathbone y col., 1998).

9.6. Sistemas de liberación modificada de fármacos vía intravaginal.

Algunos de los sistemas de liberación de fármacos por vía intravaginal están comercialmente disponibles y contienen progesterona natural (tabla 7), progestágenos sintéticos (tabla 8) y componentes no progestagénicos como el benzoato de estradiol y la melatonina (Rathbone y col., 1997).

Tabla 7. Sistemas de liberación de fármacos vía intravaginal conteniendo la hormona natural progesterona administrada al ganado para el control del ciclo estral (Rathbone y col., 1997).

Sistema de liberación	Animal blanco	Polímero
PRID ^a	Ganado bovino	Silicón
PRID ^a	Búfalo	Silicón
PRID ^a	Caballo	Silicón
CIDR-B	Ganado bovino	Silicón
CIDR-B	Búfalo	Silicón
CIDR-B	Caballo	Silicón
CIDR-B	Bisonte	Silicón
CIDR-S/G	Oveja	Silicón
CIDR-S/G	Cabra	Silicón
CIDR-S/G	Ciervo	Silicón
CIDR para cerdos	Cerdo	Silicón
INVAS	Ganado bovino	Silicón
Rajamehendran	Ganado bovino	Silicón
Esponja	Caballo	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Poliuretano
Esponja	Oveja	Poliuretano
Dispositivo "plastyd" en forma de C	Oveja	Plastyd
IBD ^b	Ganado bovino	

^a También tiene unida o atada una cápsula con 10 mg de benzoato de estradiol.

^b También contiene benzoato de estradiol y prostaglandina.

Tabla 8. Sistemas de liberación de fármacos vía intravaginal conteniendo progestágenos sintéticos administrados al ganado para el control del ciclo estral (Rathbone y col., 1997).

Sistema de liberación	Animal blanco	Fármaco	Polímero
Esponja	Caballo	Altrenogest	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Acetato de Clormadinona	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Acetato de megestrol	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Acetato de melengestrol	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Norentandrolona	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Acetato de medroxy progesterona	Poliuretano
Esponja	Venado	Acetato de medroxy progesterona	Poliuretano
Esponja	Cabra	Acetato de medroxy progesterona	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de medroxy progesterona	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de medroxy progesterona/dipropionato de estradiol	Poliuretano
Esponja	Ganado bovino	Acetato de fluorogestona	Poliuretano
Esponja	Venado	Acetato de fluorogestona	Poliuretano
Esponja	Cabra	Acetato de fluorogestona	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de fluorogestona	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de fluorogestona/progesterona	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de fluorogestona/estilbestrol	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de fluorogestona/estradiol	Poliuretano
Esponja	Oveja	Acetato de fluorogestona/estradiol	Poliuretano

9.6.1. PRID.

Desde los años 70's, Roche investigaba la ruta intravaginal para la administración de progesterona y en el inicio, sus estudios valoraron las características de retención en la vagina del ganado bovino para el examen o análisis de los dispositivos fabricados con silicón (figura 20), los cuales fueron fabricados en diferentes formas geométricas y tamaños; entre los dispositivos que Roche investigó se consideraban los anillos y un dispositivo en forma de rosca o espiral (Rathbone y col., 1997).

Por ese tiempo, los laboratorios Abbott estuvieron trabajando de manera independiente en un dispositivo intravaginal para el control del ciclo estral en el ganado bovino. El sistema de liberación comprendió progesterona en una matriz de goma de silicón colocada de forma temporal en un espiral de acero inoxidable (Rathbone y col., 1997).

Los resultados de éste "ensayo inicial" se reportaron en 1975 y los autores de dicho documento se refirieron al dispositivo como un dispositivo de liberación intravaginal de progesterona abreviado por sus siglas en inglés PRID (Rathbone y col., 1997).

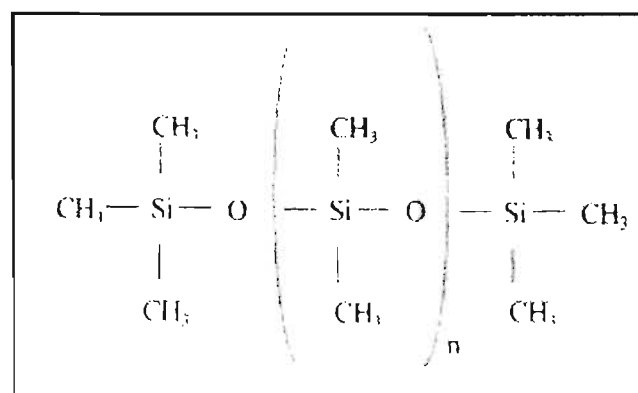


Figura 20. Estructura química del silicón (Rathbone y col., 1998).

Sin embargo, varios hallazgos e investigaciones se llevaron a cabo más adelante por Roche quién mejoró la manufactura, la eficacia y la retención del dispositivo en ensayo a pequeña escala con 367 vacas y de ésta forma Abbott y Roche formaron una sociedad de trabajo (Rathbone y col., 1997).

Desde entonces han surgido numerosos estudios que evalúan la eficacia y la retención con respecto a los "espirales" intravaginales fabricados de acero inoxidable, cubiertos con goma de silicón e impregnados con progesterona (Rathbone y col., 1997).

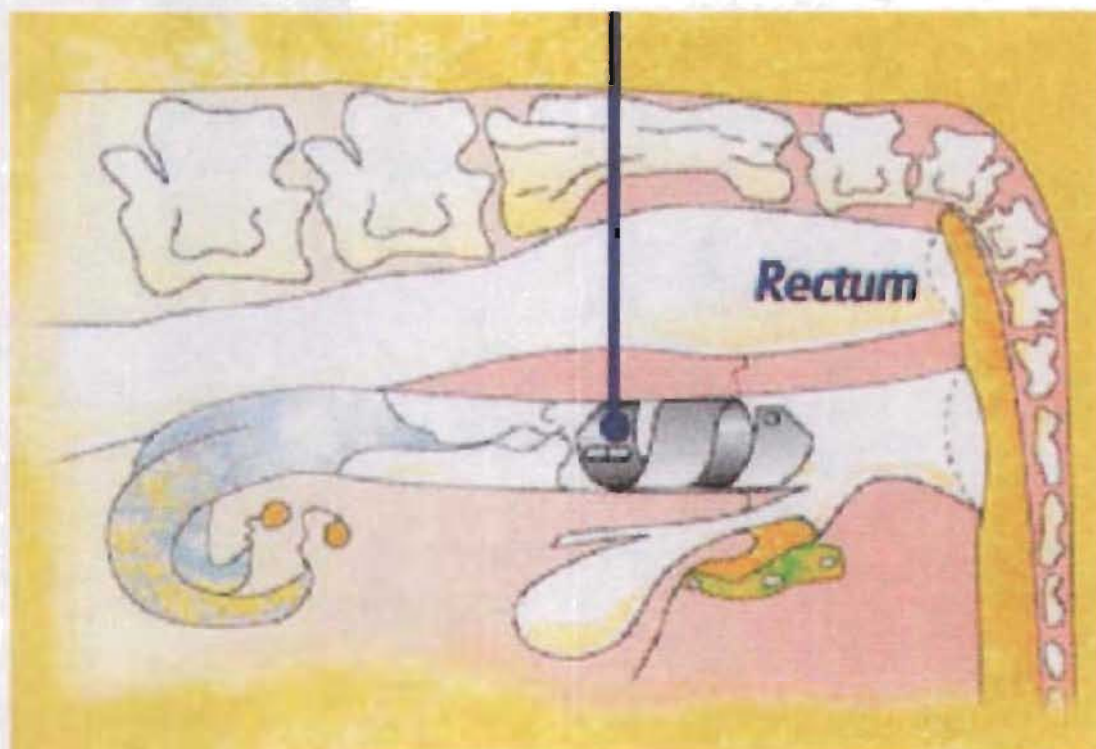
El dispositivo PRID (figura 21) es un dispositivo en forma de espiral, elaborado de una lámina de acero inoxidable de 3.5 X 28.5 X 0.1 cm, cubierta con una matriz que comprende una goma de silicón conteniendo progesterona micronizada (1.55 ó 2.25 g) que está uniformemente suspendida a través de dicha goma (Rathbone y col., 1997).

Para fabricar el dispositivo, se usó una mezcla de progesterona-silicón, que es moldeada por inyección alrededor de la lámina de acero inoxidable (Rathbone y col., 1998).

De acuerdo a Rathbone y col., (1998) el silicón entonces se somete a bajas temperaturas por varios minutos para curar¹³ la matriz de silicón antes de que el dispositivo sea removido o retirado del molde, al dispositivo progesterona / silicón curado, se le dá la forma de espiral con un diámetro final aproximado de 4 cm y una longitud aproximada de 12 cm, conteniendo una cápsula de gelatina dura con 10 mg de benzoato de estradiol que está pegada o unida a la superficie interna del espiral y una cuerda para ayudar a la remoción del dispositivo (figura 22).

La retención intravaginal del PRID es excelente (aproximadamente 95% para novillas y 92% para vacas) (Rathbone y col., 1997).

¹³ Curar: Tratamiento físico, químico o térmico para proporcionar a un material ciertas propiedades como elasticidad, impermeabilidad y resistencia.



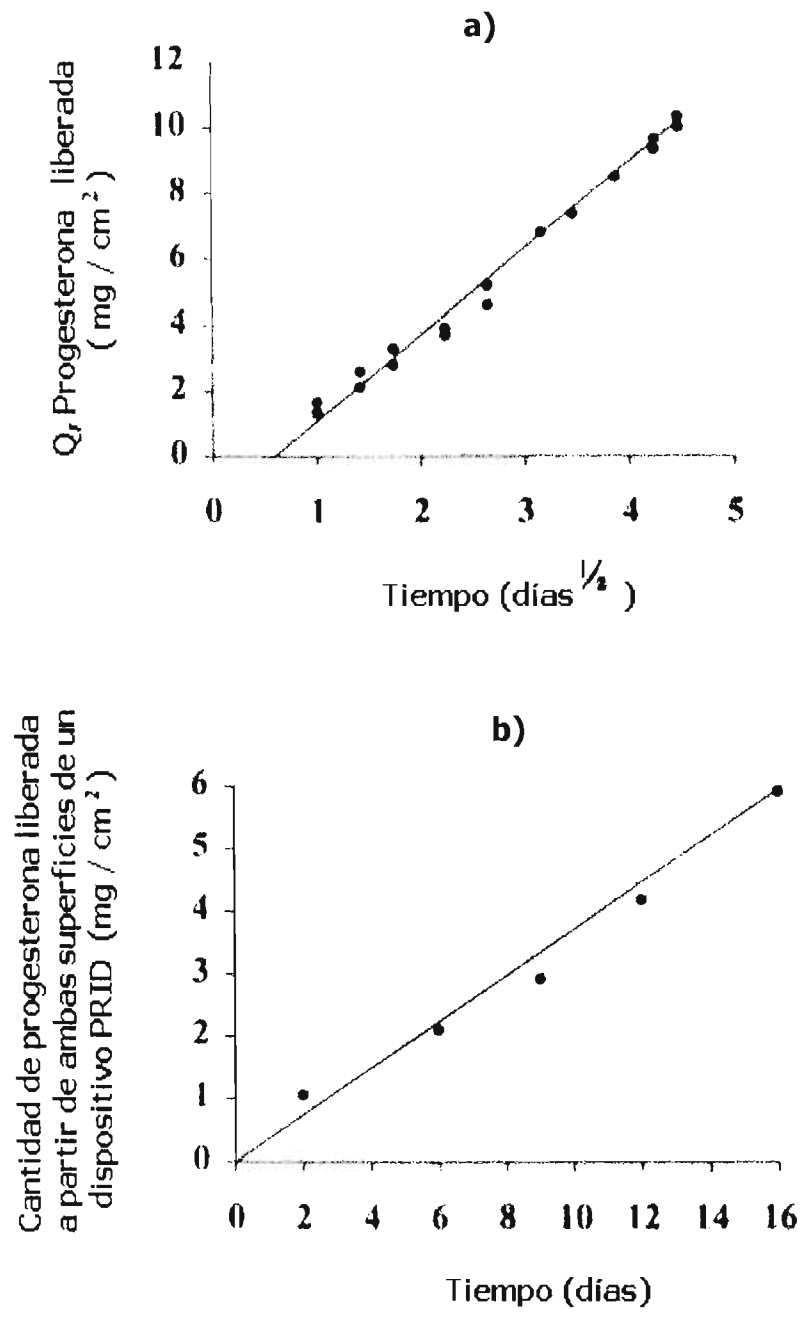
**Figura 22. Dispositivo PRID localizado intravaginalmente
(Rothen, Dahn y Gurny, 2000.)**

De acuerdo a Winkler y col., en 1977 (en Rathbone, 1998), en cuanto a la liberación de progesterona, determinaron la liberación *in vitro* a partir de una lámina de progesterona/silicón, fabricada a mano y aunque éstas láminas conteniendo progesterona no se sometieron a las mismas condiciones de manufactura del PRID, es probable que sus resultados y conclusiones puedan ser aplicables. Así la liberación *in vitro* de progesterona resultó no lineal con el tiempo y siguió el comportamiento de la raíz cuadrada del tiempo (ecuación 2), (gráfico 16a) (Rathbone y col., 1998).

$$Q = [D (2A - C_s) C_s t]^{1/2} \quad (2)$$

Donde Q es la cantidad de fármaco liberado a tiempo t, por unidad de área expuesta; A es la concentración inicial del fármaco; C_s es la solubilidad del fármaco en la matriz; y D es el coeficiente de difusión del fármaco en el material de la matriz (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 16. Liberación *in vitro* e *in vivo* de progesterona a partir de un dispositivo PRID. a) Liberación *in vitro* y b) Cantidad acumulativa de progesterona liberada *in vivo* (Rathbone y col., 1998).



La liberación *in vivo* de progesterona a partir del PRID también fue investigada. Para el estudio *in vivo*, dispositivos intravaginales fueron preparados mediante moldeo por inyección de mezclas fármaco-silicón conteniendo un catalizador, alrededor de una lámina de acero inoxidable de 3.5 x 28.5 x 0.1 cm, de forma tal que ambos lados de la lámina tenían 1.5 mm de matriz adherida (Rathbone y col., 1998).

El dispositivo de silicón-progesterona curado, se le dió la forma de espiral, con un diámetro de aproximadamente 4 cm y una longitud de aproximadamente 12 cm, antes de la implantación intravaginal en vacas (Rathbone y col., 1998).

Los dispositivos fueron removidos o bien retirados después de los períodos de inserción de 2, 6, 9, 12 y 16 días. La matriz de silicón en la cara interna y externa fue separada del acero y analizada respecto al contenido de progesterona (Rathbone y col., 1998).

Se determinó la progesterona liberada *in vivo* por diferencia de la concentración inicial de progesterona con respecto a la concentración remanente y se observó que la liberación de progesterona *in vivo* también sigue el comportamiento de la raíz cuadrada del tiempo con constantes de velocidad comunes para la superficie interna y externa (velocidad externa=2.597 mg/cm²/día^{1/2}; velocidad interna= 2.359 mg/cm²/día^{1/2}) (gráfico 16b) (Rathbone y col., 1998).

En fechas recientes, debido a la mejora en la precisión y exactitud de los ensayos de radioinmunoensayos (RIA) de progesterona, se ha demostrado que con el PRID se alcanzan concentraciones plasmáticas al estado de equilibrio de alrededor de 2-3 ng/ml. Diversos factores se han investigado para determinar el efecto en las concentraciones plasmáticas de progesterona después de la inserción del PRID, por lo que se ha sugerido que el estradiol puede influenciar en las concentraciones plasmáticas de progesterona durante el tratamiento, afectando la vascularidad, el epitelio o las secreciones vaginales (Rathbone y col., 1998).

El PRID fue originalmente desarrollado para su uso en el ganado bovino; sin embargo, otros dispositivos PRID han sido investigados en búfalos y en yeguas (Rathbone y col., 1997).

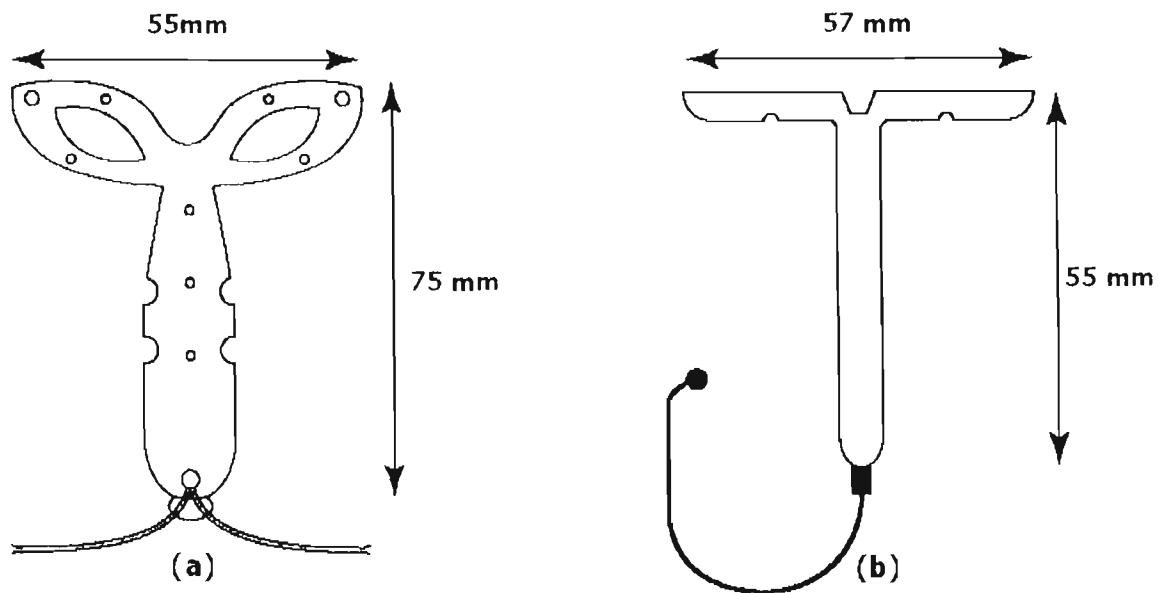
Así que de acuerdo a la literatura, el dispositivo PRID es capaz de liberar cantidades suficientes de progesterona hacia una variedad de especies para controlar su ciclo estral. Además, sólo modificaciones menores son requeridas para asegurar buenas tasas de retención en una variedad de especies (Rathbone y col., 1997).

9.6.2. CIDR-S/G

Los dispositivos intravaginales CIDR (liberación interna controlada de fármacos) ó por sus singlas en inglés controlled internal drug release (Rathbone y col., 1997) ó también conocidos como dispensadores de control interno (Rothen, Dahn y Gurny, 2000) tipo S y G (figura 23), utilizan una tecnología que involucra un proceso de inyección por moldeo a alta temperatura (en más de 190° C) para curar una matriz de silicón impregnada con una dispersión homogénea de progesterona sobre una espina de nylon (Rathbone y col., 1997).

El CIDR-S (también referido en la literatura como el CIDR adulto) fué originalmente desarrollado como un sistema de liberación alternativo a las esponjas, conteniendo progesterona para su uso en ovejas (Rathbone y col., 1997).

Al CIDR-S se le dió la forma de orejas de conejo (figura 23a) (Rathbone y col., 1997). Originalmente contenía progesterona no micronizada y usaba una espina plástica pre-formada, coloreada de negro. Más tarde, se usó progesterona micronizada y una espina natural coloreada por razones cosméticas (Rathbone y col., 1997).



**Figura 23. a) CIDR-S® (ovejas) y b) CIDR-G® (ovejas y cabras)
(Rothen, Dahn y Gurny, 2000).**

Rathbone y col.,(1997) menciona que en estudios iniciales, el CIDR-S contenía 3, 6, 9 y 12% de progesterona; éstas concentraciones fueron estudiadas y las últimas tres, mostraron ser efectivas para inhibir el estro. El CIDR-S manufacturado con 9% de progesterona, resultó ser tan efectivo y menos costoso que el dispositivo conteniendo 12% de progesterona. El CIDR-G (también referido como el CIDR para borregas de cría o reproductoras) es un dispositivo intravaginal en forma de "T", que comprende una espina de nylon templada-preformada, la cual tiene un filamento de nylon flexible preformado sobre ésta, para ayudar o auxiliar a su remoción (figura 23b).

El dispositivo está recubierto con silicón impregnado con 9% p/p de progesterona micronizada. Dicho dispositivo fue desarrollado pocos años después de que el CIDR-S salió al mercado y es mucho más fácil de insertar a causa de que su contorno es más delgado, esto permite su uso en corderas, cabras y ovejas adultas (Rathbone y col., 1997).

El CIDR-S y el CIDR-G son bien retenidos en la vagina; el CIDR-S en ovejas y el CIDR-G en ovejas, cabras, ciervos y gamos (Rathbone y col., 1997).

La desventaja del CIDR-G comparado con la esponja intravaginal es el costo; las esponjas son más baratas de manufacturar (Rathbone y col., 1997).

9.6.3. CIDR-B®

El dispositivo CIDR-B ® fue desarrollado como un sistema de liberación alternativo al PRID. Este se desarrolló a partir del CIDR-G y utilizó la misma tecnología de moldeo por inyección a la misma temperatura (Rathbone y col., 1997).

Fue llamado CIDR-B a causa de que se propuso su uso en la especie bovina (Rathbone y col., 1997). El dispositivo CIDR-B (figura 24) consiste de una espina de nylon preformada en forma de "T", recubierta con 19 g del polímero silicón, uniformemente impregnado con 1.9 g (10% p/p) de progesterona micronizada (Rathbone y col., 1997).

Un extremo del dispositivo tiene dos alas "aplanadas" las cuales se encuentran unidas al cuerpo del dispositivo y dobladas contra el mismo durante el proceso de inserción. Cuando se desdoblan, las alas mantienen al dispositivo en la vagina del animal ejerciendo una presión suave contra las paredes de la vagina anterior. El dispositivo CIDR-B ha sido diseñado para permitir su fácil remoción con sólo jalar un cabo o punta que se encuentra unida al extremo inferior del dispositivo y la cual sobresale de la vulva una vez que el tratamiento ha terminado (Rathbone y col., 1998).

Este dispositivo fue manufacturado en un proceso automatizado de inyección por moldeo que involucra una cámara-placa, a una temperatura de alrededor de 195°C. La mezcla inyectada de silicón / progesterona se mantiene de 50 a 60 segundos a esa temperatura. Seguido al "curado", el dispositivo es removido de la placa y se deja enfriar antes de que el cabo o la punta sea atado o unido (Rathbone y col., 1997).

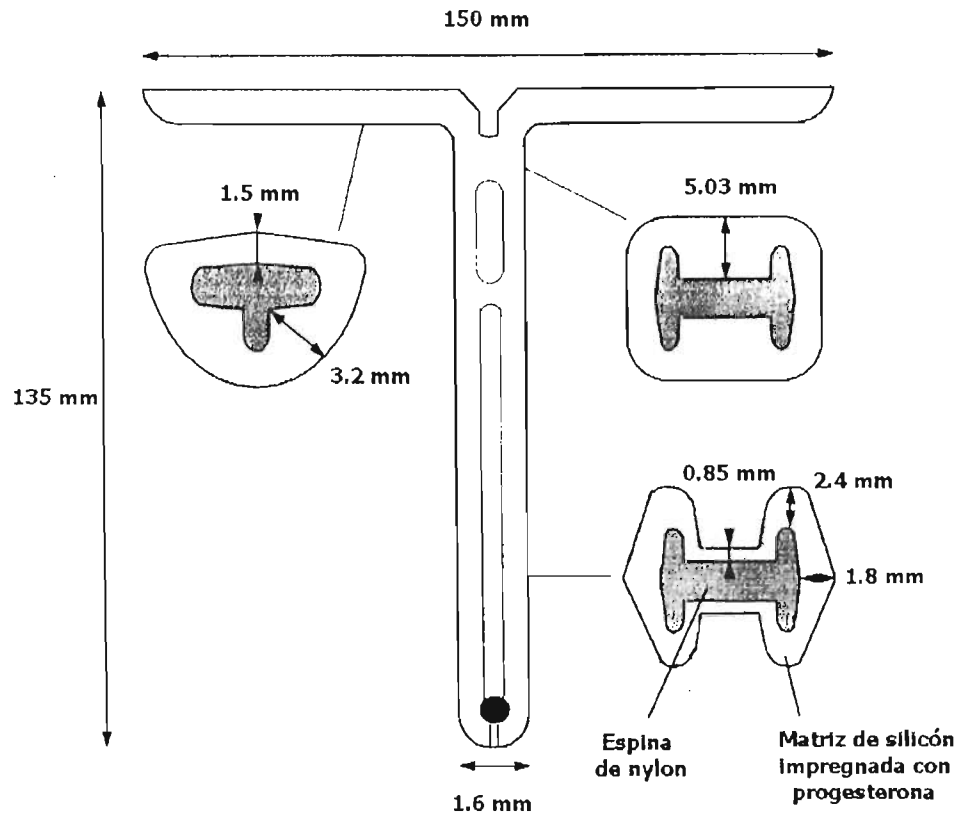
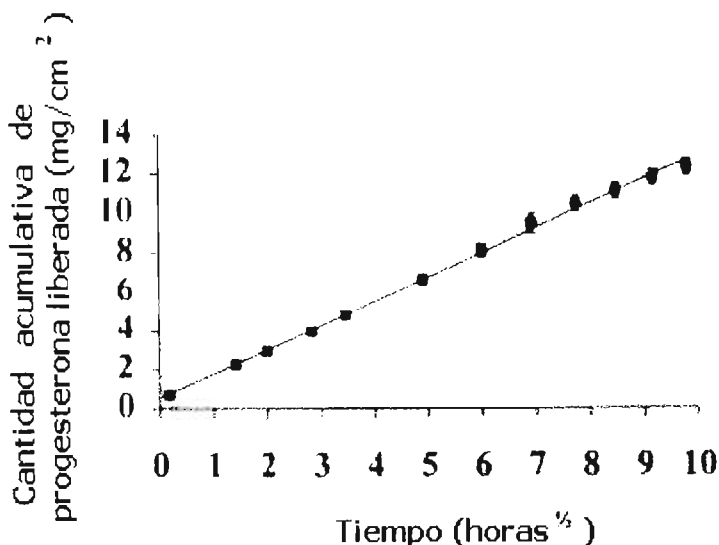


Figura 24. Dispositivo CIDR-B® con dimensiones (Rathbone y col., 1998).

La literatura reporta que la tasa de retención del CIDR-B en novillas y en el ganado bovino se encuentra en el rango de 92-99.5%. El CIDR-B ha sido insertado en caballos y su retención ha sido reportada como excelente; y también ha sido insertado en búfalos y bisontes (Rathbone y col., 1997).

La liberación in vitro de progesterona a partir del CIDR-B® en 1100 ml de una mezcla alcohol-agua al 60% sigue el comportamiento de liberación de la raíz cuadrada del tiempo (gráfico 17) y se ha mostrado que se incrementa con la adición de excipientes a la formulación, tales como la parafina líquida ligera, la goma silicón o incrementando la carga inicial de progesterona. Se disminuye la liberación in vitro de progesterona con la adición de diluentes como el carbonato de calcio hacia el silicón o por el incremento en la dureza (resistencia mecánica) de las orillas (Rathbone y col., 1998).

**Gráfico 17. liberación in vitro de progesterona a partir del CIDR-B®
(Rathbone y col., 1998).**



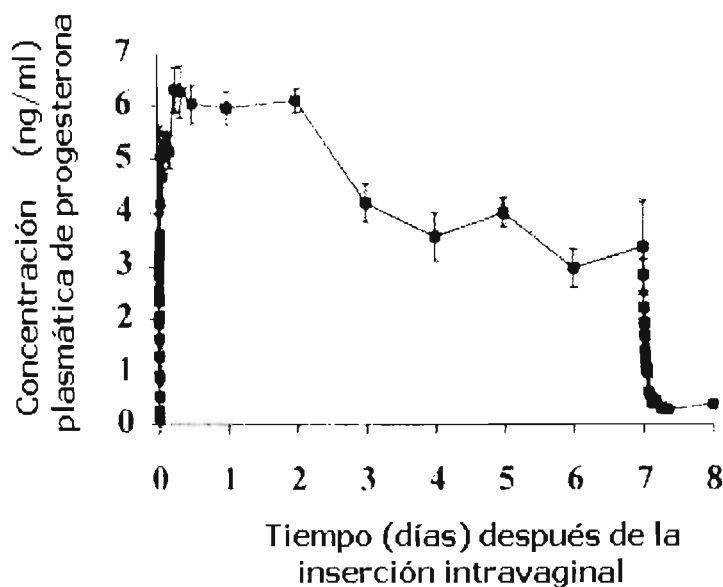
Se ha demostrado que la cantidad remanente de progesterona en un CIDR-B® depende del período de duración de la inserción y de la carga inicial (Rathbone y col., 1998).

No se ha reportado un perfil de liberación de progesterona in vivo a partir del CIDR-B®; sin embargo concentraciones plasmáticas de progesterona seguidas a la inserción de un CIDR-B® han sido estudiadas en ganado ovariectomizado y en ganado no ovariectomizado. Después de la inserción de un CIDR-B® en ganado ovariectomizado, se observa un perfil plasmático característico, ocurre una fase inicial de absorción rápida, el máximo en la concentración se logra en las primeras dos horas (concentraciones plasmáticas de progesterona de más de 6 ng/ml) (Rathbone y col., 1998).

Este pico máximo en la concentración plasmática de progesterona (aproximadamente de 6 ng/ml) se mantiene por aproximadamente 48 horas antes de que caiga a concentraciones constantes en las siguientes 24-48 horas o que disminuyan muy ligeramente durante los siguientes 4 a 7 días del período de inserción (concentraciones en estado de equilibrio aparente) (Rathbone y col., 1998).

Después de la remoción del dispositivo, las concentraciones plasmáticas caen rápidamente a niveles basales (hasta a menos de 1 ng/ml) (gráfico 18) (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 18. Concentraciones plasmáticas de progesterona durante un período de inserción de 7 días del CIDR-B® (Rathbone y col., 1998).



Las concentraciones cada vez más altas de progesterona en sangre que siguen a la inserción del dispositivo, inducen la producción de enzimas y por esto la disminución observada en las concentraciones plasmáticas después de 48 horas, debidas a un aumento en la capacidad del ganado para metabolizar la progesterona (Rathbone y col., 1998).

Un estado de equilibrio aparente ocurre durante los últimos 4 días de la inserción del dispositivo, debido a que la progesterona está siendo liberada a una velocidad similar a aquella con la que el cuerpo la está eliminando (Rathbone y col., 1998).

Varios factores han sido investigados para determinar el efecto en las concentraciones plasmáticas de progesterona seguidas a la inserción del CIDR, como la coadministración de estradiol, las temperaturas de moldeo, la inserción simultánea de dispositivos en la vagina y el re-uso de un CIDR-B (por la alta cantidad remanente después de su remoción) (Rathbone y col., 1998).

9.6.4. CIDR para cerdos

Los progestágenos también pueden regular el ciclo estral del cerdo y pueden resultar en una sincronización del estro normal y fértil cuando se dan suficientes dosis y por un período de tiempo adecuado (Rathbone y col., 1997).

Al inicio de la década de los 90's, la tecnología CIDR fue aplicada al desarrollo de un dispositivo para uso intravaginal en cerdas jóvenes y en cerdas adultas y fue probado y estudiado en una serie de experimentos. El dispositivo contenía 0.9 o 1.4 g de progesterona en una matriz de goma de silicón moldeada sobre una espina de nylon. El dispositivo fue similar en forma al CIDR-G o CIDR-B; sin embargo su cuerpo fue más largo (aproximadamente 13.5 cm) y en su extremo terminal fue fabricado en forma de diamante colapsable para ayudar a su retención (Rathbone y col., 1997).

A pesar de lo prometedor de los resultados, las normas de bienestar animal, el daño a la mucosa vaginal, la excesiva producción de moco, e inadecuadas tasas de retención (promedio 89%) han desalentado el desarrollo de un dispositivo intravaginal con la tecnología del CIDR para el control del ciclo estral en cerdos (Rathbone y col., 1997).

9.6.5. INVAS

Rathbone y col., (1997) mencionan que un dispositivo similar a la forma del CIDR-B® fue descrito por Hornykiewytsch en 1988.

El sistema de liberación se denominó "Sistema de aplicación Intravaginal" o INVAS y es un dispositivo en forma de "T" que comprende una espina flexible de polipropileno, la cual está cubierta por una matriz de silicón/progesterona (Rathbone y col., 1997), en donde la progesterona se encuentra dispersa de manera homogénea (figura 25) (Rathbone y col., 1998).

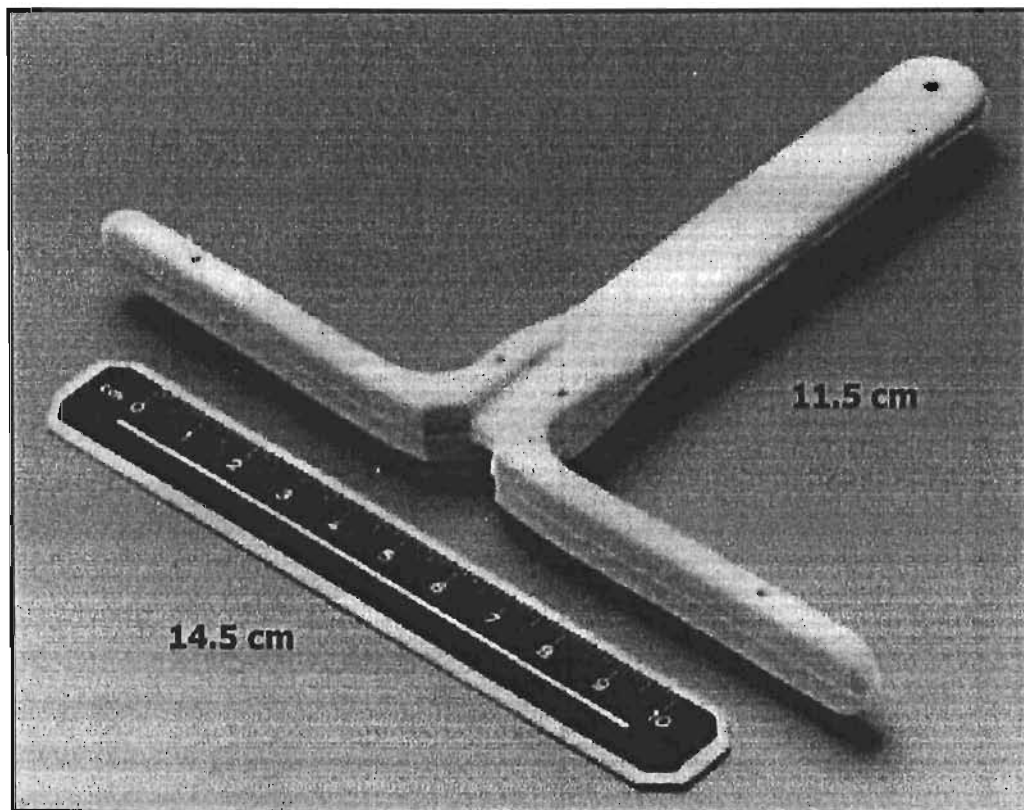


Figura 25. Sistema de Aplicación Intravaginal (INVAS)
(Rathbone y col., 1998).

Una placa de silicón del espesor correcto conteniendo progesterona se inserta en una cara del molde, se coloca la espina de polipropileno sobre ésta placa y ésta se cubre con otra placa del mismo espesor; se cierra el molde y se calienta a una temperatura que cura el silicón. La cubierta de silicón contiene un 10% (p/p) (1.42 g) de progesterona (Rathbone y col., 1998).

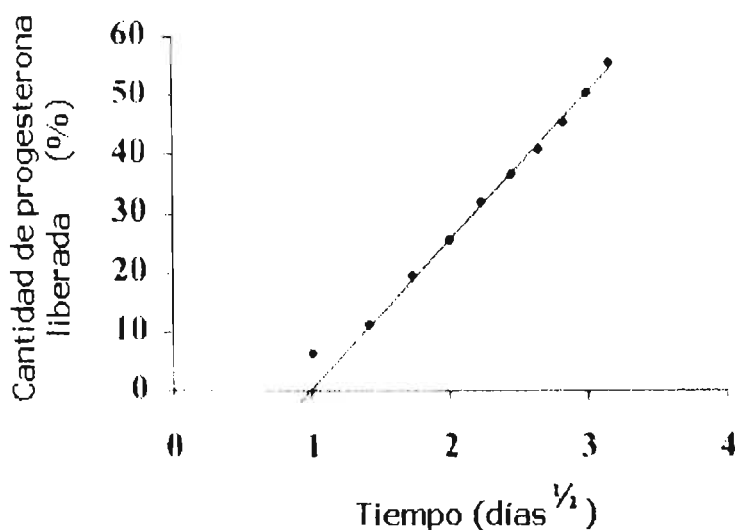
El sistema de liberación INVAS difiere del CIDR-B® en la manera o en la forma en la cual es fabricado. En contraste con el CIDR-B® el cual es fabricado curando la placa de silicón a elevadas temperaturas, el sistema de liberación INVAS es fabricado a temperaturas de moldeo las cuales nunca exceden los 120° C, esto tiene la ventaja de que el material usado en la espina no tiene que poseer elevada resistencia al calor, lo que permite usar un amplio rango de materiales para formar la espina. Además a ésta temperatura la progesterona incorporada no funde durante el curado (Rathbone y col., 1997). Es decir, la tecnología asociada con los dos dispositivos se diferencia por el método mediante el cual la matriz de silicón es curada sobre la espina (Rathbone y col., 1998).

Además en éste dispositivo el silicón no es moldeado por inyección, sino que una placa de silicón conteniendo progesterona es fabricada mezclando íntimamente la progesterona y el silicón usando un molino de rodillos (Rathbone y col., 1998).

La desventaja de usar menores temperaturas de curado con la tecnología INVAS es el prolongado tiempo de manufactura requerido para curar el silicón (cerca de 4 a 8 minutos por dispositivo) comparado con los tiempos cortos de manufactura (de 50-60 segundos) usados en la tecnología patentada del CIDR-B® (Rathbone y col., 1998).

Se ha reportado que cuando las temperaturas de curado se optimizaron, el fármaco es liberado fuera de la matriz *in vitro* a una velocidad de liberación cercana al orden cero. Sin embargo, los datos parecen ajustarse igualmente al modelo de la raíz cuadrada del tiempo (gráfico 19) (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 19. Porcentaje medio de la cantidad de progesterona liberada *in vitro* a partir del dispositivo INVAS para el ganado bovino en función de la raíz cuadrada del tiempo mostrando aparente concordancia con el comportamiento de liberación de Higuchi (Rathbone y col., 1998).



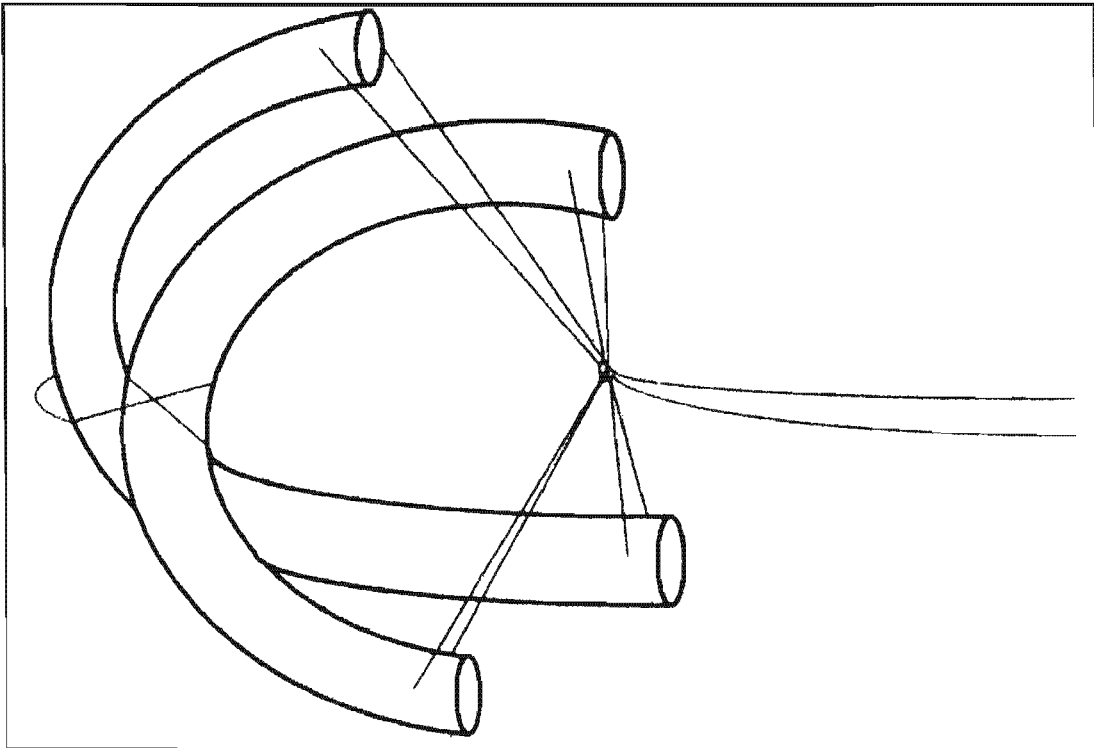
El desempeño *in vivo* del dispositivo INVAS, ha sido investigado en el ganado bovino ovariectomizado (Rathbone y col., 1998). Se alcanzaron concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio de aproximadamente 1.5 ng/ml después de 4 a 5 días posterior a la inserción y se mantuvieron hasta la remoción del dispositivo en el día 12, así que dado el criterio fisiológico y endocrinológico requerido para la supresión del estro, junto con la alta fertilidad (concentraciones plasmáticas mínimas de 1-2 ng/ml) mencionado con anterioridad en la parte 2 ciclo estral del ganado, es probable que dicho dispositivo tenga dificultad en alcanzar altas tasas de fertilidad con esas concentraciones plasmáticas (Rathbone y col., 1998).

La retención del dispositivo INVAS fue reportada como "buena", con mínimo desconforto o efectos indeseables para el animal. El tipo de irritación local fue reportado tan bajo como lo observado con otros sistemas (Rathbone y col., 1997).

9.6.6. Dispositivo intravaginal Rajamahendran.

De acuerdo a Rathbone y col., (1998) un dispositivo intravaginal conteniendo progesterona y 17β -estradiol se desarrollo para el control del ciclo estral en el ganado bovino (figura 26) (Rathbone y col., 1998).

El dispositivo se elaboró a partir de un tubo de goma silicón, con un diámetro interno de 0.79 cm y un diámetro externo de 1.27 cm (Rathbone y col., 1997).



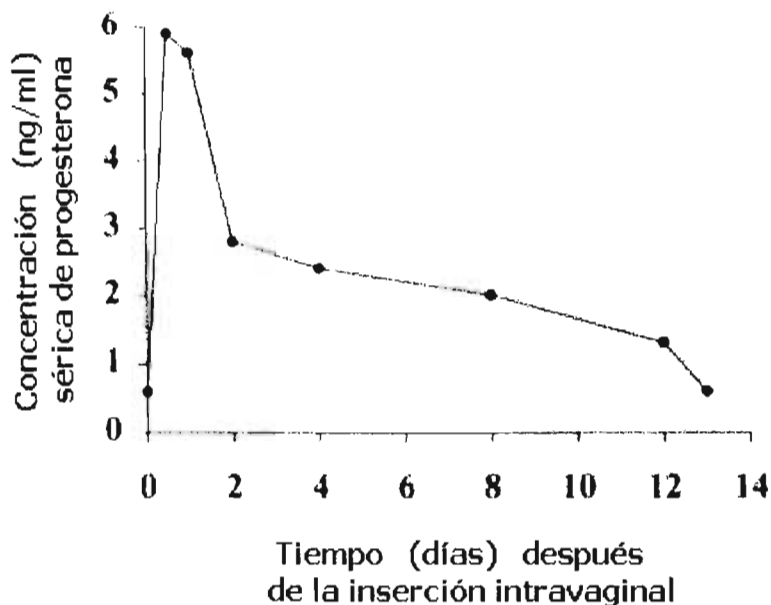
**Figura 26. Dispositivo Intravaginal Rajamahendran
(Rathbone y col., 1998).**

El dispositivo conteniendo progesterona y 17β -estradiol fue fabricado al cortar un tubo de goma de silicón de 20 cm de longitud, se selló uno de los extremos con un adhesivo de silicón y entonces en el otro extremo se virtió 1g de progesterona en dietil éter. Después de que el dietil éter se evaporó, la apertura del tubo fue sellada con más adhesivo (Rathbone y col., 1997).

Aproximadamente con 1 ml de adhesivo conteniendo 10 mg de 17β -estradiol se cubrieron los extremos de cada tubo. Dos de esos tubos fueron entonces atados juntos en su parte central; la longitud de las cuerdas se aseguraron a cada uno de los extremos libres para ser empujados de manera conjunta y enlazados o anudados para formar un dispositivo intravaginal en forma de sombrilla. Seguido a la inserción, las cuerdas permitieron jalar el dispositivo desde la vulva para facilitar su remoción al término del tratamiento (Rathbone y col., 1997).

El área de superficie total del dispositivo es de 160 cm^2 de los cuales 40 cm^2 (10 cm^2 por cada punta o extremo) corresponden a las puntas de silicón impregnadas con estradiol. Aunque los perfiles de liberación *in vitro* o *in vivo* no han sido determinados, las concentraciones séricas de progesterona han sido determinadas (gráfico 20) (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 20. Concentraciones medias séricas de progesterona en novillas ovariectomizadas por un período de inserción de 12 días del dispositivo Rajamahendran (Rathbone y col., 1998).



Los resultados indican, que éste dispositivo produce concentraciones de progesterona que son adecuadas para prevenir el estro y la ovulación. También se investigó el efecto del 17 β -estradiol sobre la absorción de progesterona a partir de los dispositivos en novillas ovariectomizadas durante un período de inserción de tres días y se demostró que el 17 β -estradiol no tiene efectos en la absorción de progesterona en estos dispositivos (Rathbone y col., 1998).

Los dispositivos se consideraron fáciles de insertar y menos irritantes para la vagina del animal comparados con el producto comercialmente disponible PRID. El único efecto adverso con éstos dispositivos, fue una descarga amarillenta ocasional durante el período de tratamiento, particularmente cuando los animales fueron estabulados¹⁴ (Rathbone y col., 1998).

En un experimento de 24 novillas, 21 retuvieron el dispositivo hasta el día de la remoción (12 días), las otras tres novillas perdieron su dispositivo dentro de las 12 horas de inserción. En otro experimento, todas las novillas (11/11) retuvieron el dispositivo hasta su remoción. En total, más del 90% de las novillas retuvieron el dispositivo cuando se dejó por 12 días (Rathbone y col., 1998).

9.6.7. Esponjas

Rathbone y col., (1997) mencionan que para el ganado bovino, equino y ovino, se ha reportado el uso de esponjas de poliuretano insertadas vía intravaginal, con cantidades variantes de progesterona (figura 27 y 28).

Esponjas de varias longitudes, diámetros y densidades han sido investigadas (Rathbone y col., 1998).

¹⁴ Estabular: Permanencia del ganado en un establo (García-Pelayo, 1983).

Comúnmente: (i) esponjas individuales de alrededor de 10-14 cm en longitud, 6.4 cm en diámetro y de 0.02 g/cm³ en densidad, (ii) esponjas dobles unidas para resultar en longitudes y diámetros similares a los de las esponjas individuales ó (iii) 10-12 pequeñas esponjas unidas, cada una con aproximadamente 2 cm de diámetro por 5 cm de longitud (Rathbone y col., 1998).

En general, las esponjas son producidas aplicando la cantidad requerida de progesterona en un solvente volátil (por ejemplo alcohol, cloroformo, acetona o una mezcla de etanol-acetona) sobre la esponja suspendida en el aire para prevenir la fuga de la solución (Rathbone y col., 1998).

Una vez impregnada la esponja, el solvente volátil se evapora dejando a la progesterona dispersa en forma de cristales finos a través de la esponja (Rathbone y col., 1998).

Un método alternativo ha sido descrito, en el cual la cantidad requerida de progestágeno contenida en una alícuota de acetona es colocada en un recipiente. La esponja es entonces sumergida en dicha solución, retirada y secada al aire. Progesterona, acetato de fluorogestona, noretandrolona, acetato de melengestrol, acetato de clormadiona, metil acetoxi progesterona y estradiol, han sido exitosamente incorporados en esponjas para su uso en el ganado bovino (Rathbone y col., 1998).

Antes de la inserción muchos investigadores tratan previamente a las esponjas con un antibiótico en polvo (espolvoreado o aplicado) (Rathbone y col., 1998).

No han sido reportadas las velocidades de liberación *in vitro* de estas esponjas. Sin embargo, la cantidad promedio de fármaco liberado durante 21 días a partir de las esponjas conteniendo acetato de fluorogestona es de 53% (106 mg) y noretandrolona 87% (696 mg) (Rathbone y col., 1998).

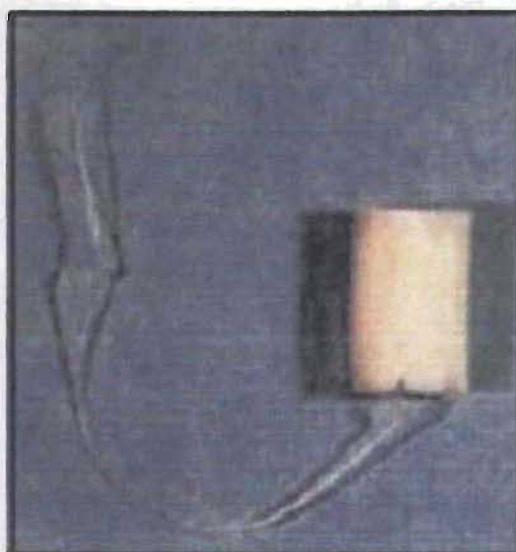


Figura 27. Fotografía de una esponja.

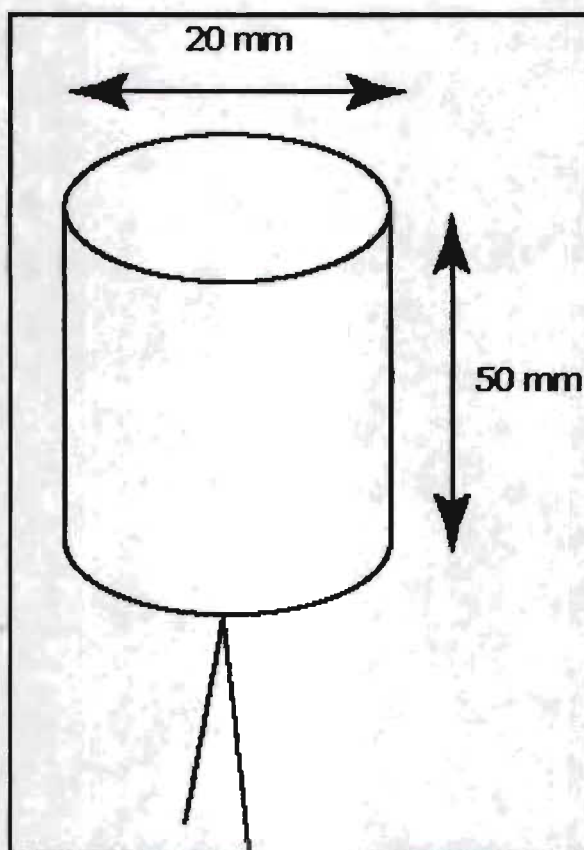


Figura 28. Ejemplo esquemático de una esponja (Repromap®) (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

En el ganado bovino, una característica de las esponjas intravaginales que contienen progesterona es su retención variable; Sreenan citado por Rathbone y col. (1997) encontró que las esponjas de poliuretano con progesterona en forma de cilindro (10 cm de diámetro, 6.4 cm de longitud con una densidad de 0.018 g/cm³) perduraron de 17-20 días, con una tasa de retención de 82.1% en novillas y 57.3% en vacas (Rathbone y col., 1997).

Scanlon citado por Rathbone y col. (1997), usó esponjas cilíndricas (10 cm de diámetro y 6.5 cm de profundidad) hechas de espuma de poliuretano y obtuvo una tasa de retención del 100%, sin embargo, después investigó esponjas de 14 cm de diámetro por 6.5 cm de profundidad y logró una tasa de retención de solo 61.9% (Rathbone y col., 1997).

Factores tales como el diámetro, la longitud, presencia o ausencia de antibiótico, el tipo de antibiótico aplicado, la edad del animal, tamaño de la vagina, tipo de hormona, características de la cola o de la parte posterior y la densidad de la esponja, han sido utilizados para explicar las características de la diferente retención de las esponjas cargadas con progestágenos en el ganado bovino (Rathbone y col., 1997).

Para eliminar el problema, se diseñó un collar de retención de nylon encima del cual una esponja intravaginal (120 X 45 mm) impregnada con 500 mg de 17β-estradiol y 1000 mg de progesterona puede ser asegurados. El diseño del collar fue modificado y mejorado por un período de 2 años tanto que el diseño final resultó en una esponja la cual exhibió en el ganado bovino una tasa de retención del 97% (35/36 vacas por un período de inserción de 10 días) (Rathbone y col., 1997).

En caballos, se observó que el tamaño de la esponja y la carga de progesterona, parecen afectar la tasa de retención; todas las esponjas usadas en el experimento se adherieron a la pared vaginal y llegaron a saturarse con sangre y moco (Rathbone y col., 1997).

En ovejas, las esponjas exhibieron pobres características de retención, y se ha sugerido que la tasa de retención tan pobre de estas esponjas cargadas con progesterona, es porque disminuye la flexibilidad de las mismas por aumento en la densidad, cuando son impregnadas con las grandes cantidades de progesterona (mayor a 400 mg) requeridas para controlar el ciclo estral en la especie (Rathbone y col., 1997).

9.6.8. Aros

A mediados de los 70s, insertos intravaginales en forma de aros (anillos) mostraron ser inapropiados como base para un dispositivo de liberación de fármacos en el ganado bovino, debido a sus pobres características de retención (Rathbone y col., 1998).

Roche, estudió el efecto del diámetro sobre las características de retención intravaginal de aros sin carga en el ganado bovino. Dos aros de tamaño diferente (uno con diámetro de 3.5 cm y uno con diámetro de 5 cm) fueron investigados, pero ninguno se retuvo consistentemente por más de tres días (Rathbone y col., 1998).

9.6.9. Dispositivo "plasthyd" en forma de C

Rathbone y col., (1997) mencionan que en 1995 se describió un dispositivo intravaginal para su uso en ovejas conteniendo 210 mg de progesterona dispersa por todo un polímero sólido referido como "plasthyd" (Rathbone y col., 1997).

Aunque las dimensiones del dispositivo no fueron reportadas, los autores describen el dispositivo en forma de "C" y fue específicamente diseñado para reducir las secreciones vaginales excesivas frecuentemente observadas posterior a la inserción de las esponjas con progestágenos comercialmente disponibles (Rathbone y col., 1997).

9.6.10. Dispositivo de reproducción inteligente (IBD)

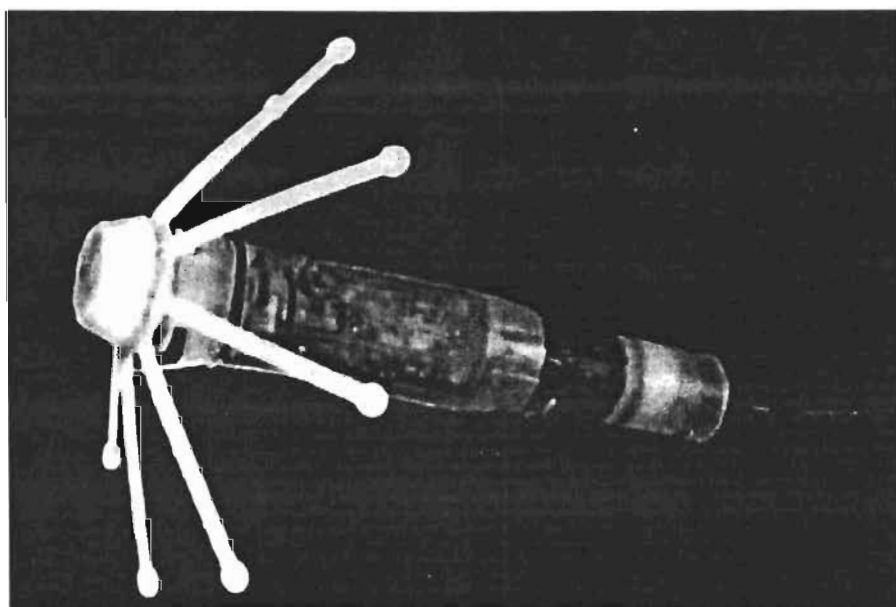
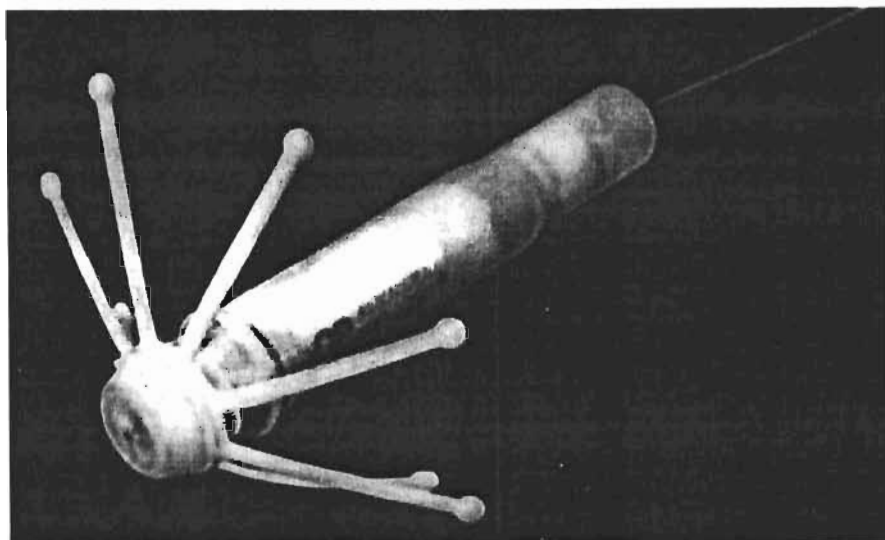
Rathbone y col., (1998) mencionan que el dispositivo para la reproducción inteligente IBD, (por sus siglas en inglés I=intelligent, B=breeding y D=device) fue recientemente introducido al mercado de Nueva Zelanda con el propósito de controlar el ciclo estral en el ganado bovino (figura 29).

El IBD es el sistema de liberación controlada de fármacos más reciente y tecnológicamente avanzado, disponible para el control del ciclo estral en el ganado bovino (Rathbone y col., 1997).

Las pruebas de campo iniciales resultaron decepcionantes debido a la complejidad del dispositivo; sin embargo, este intento por liberar múltiples fármacos a diferentes velocidades y tiempos es un reto que puede traer beneficios para el usuario o consumidor final (Rathbone y col., 1998).

Posterior a su colocación, el IBD, está diseñado para liberar progesterona, estradiol y prostaglandinas en las cantidades, velocidades y tiempos requeridos, para controlar el ciclo estral (Rathbone y col., 1997).

Es decir, es un sistema de liberación controlada tecnológicamente avanzado en el cual el estradiol, la prostaglandina y la progesterona son liberados a diferentes velocidades y a tiempos específicos (estradiol 1 hora después de la inserción; prostaglandina 6 días después; y progesterona continuamente por 10 días) (Rathbone y col., 1998).



**Figura 29. Dispositivo de reproducción inteligente (IRD)
(Rathbone y col., 2001).**

El dispositivo es empacado dentro de un contenedor de aplicación; la parte exterior, mide 12 cm de longitud y 4.1 cm de diámetro, se adelgaza hacia su extremo superior en forma redonda con ramificaciones que permiten a ésta parte la flexibilidad necesaria para pasar a través del contenedor para su inserción (Rathbone y col., 1998).

También se encuentran unidas una serie de alas que permanecen dobladas contra el dispositivo en su posición "cerrada". Estas alas están diseñadas para abrirse y permanecer contra los bordes de la vagina durante la inserción del dispositivo (Rathbone y col., 1998).

El contenedor de aplicación permite la protección del dispositivo IBD durante el almacenamiento y su manejo, manteniendo sus alas de retención dobladas durante el almacenamiento y permite la fácil aplicación del dispositivo al interior de la vagina. . (Rathbone y col., 1998).

El dispositivo IBD por sí mismo (figura 29) consiste de una funda plástica externa diseñada para proteger la parte electrónica y de dos baterías, las cuales controlan la velocidad y el tiempo de liberación de los activos, cuatro reservorios de fármaco (uno grande en la base del dispositivo y tres pequeños localizados en la cabeza del dispositivo), un mecanismo de retención y una cola (Rathbone y col., 1998).

La parte electrónica contiene componentes tales como un chip controlador, un diodo indicador de energía y un "timer" de cuarzo. Una tarjeta de plástico se encuentra inserta entre el extremo positivo de una batería y la batería terminal del dispositivo, ésta tiene la longitud suficiente para sobresalir más allá de la cabeza del dispositivo y la remoción de ésta tarjeta activa el dispositivo (Rathbone y col., 1998).

El mecanismo de retención está localizado a la cabeza del dispositivo y consiste de ocho alas que surgen de un círculo central. Cada ala mide 51 mm de longitud y en su extremo terminal tiene una esfera de 6 mm de diámetro la cual permite la protección de la mucosa vaginal durante la inserción, retención y remoción del dispositivo (Rathbone y col., 1998).

El reservorio más grande de fármaco corre por aproximadamente la mitad de la longitud del dispositivo. En su extremo inferior hay un émbolo movable por la presión de un espiral comprimido (Rathbone y col., 1998).

En el extremo superior del reservorio existe un pequeño orificio el cual se cierra y abre por un mecanismo interruptor, el cual es operado por un solenoide. En la posición abierta, la solución del fármaco es forzada a pasar a través de éste orificio debido a la presión que ejerce el émbolo por empuje del resorte. El orificio lleva un tubo de acero inoxidable el cual se abre al exterior en la cabeza del dispositivo. La apertura y el cierre del pequeño orificio es controlado por la parte electrónica del dispositivo que a su vez controla la liberación de progesterona en turnos a partir del dispositivo (Rathbone y col., 1998).

El IBD ha sido diseñado para permitir que la solución de progesterona sea liberada de forma lenta y continua a partir de éste gran reservorio durante un período de 10 días (Rathbone y col., 1998).

Los otros tres reservorios de fármaco están localizados en la cabeza del dispositivo y son cada uno equivalentes en forma, volumen y tamaño. Mediante sellos de hule ajustados con firmeza en los pequeños reservorios, se evita que las soluciones de fármaco se escapen o fuguen durante el almacenamiento y mientras están dentro del animal (Rathbone y col., 1998).

El émbolo se mantiene en la posición retraída mediante un hilo (filamento) que descansa sobre una resistencia. En el momento apropiado, la parte electrónica controla el calentamiento de la resistencia causando que el filamento se rompa liberando entonces el émbolo cuya fuerza desprende los sellos de hule y así el contenido de los reservorios fluye hacia la vagina (Rathbone y col., 1998).

Así, sistemas de liberación electrónicamente controlados han tenido significativos progresos en el campo médico, los cuales pueden almacenar y liberar múltiples químicos en demanda (Rathbone y col., 2001).

Rathbone y col., en el 2004 presentan un diseño de un sistema de liberación de fármacos electrónicamente controlados; el dispositivo localizado intravaginalmente provee la capacidad de un control externo y de monitoreo; es sólo una herramienta de investigación que puede ser usado para probar fármacos, mientras monitorea al animal al mismo tiempo (Rathbone y col., 2004).

9.7. Futuros desarrollos.

Los futuros desarrollos en el control del ciclo estral involucrarán cambios en los patrones y en las rutas de administración de las hormonas usadas para llevar a cabo la sincronización del estro, que permitan a cada animal o rebaño ser tratado con un mínimo de manipulación y con tiempo de inseminación pre-programado (Rathbone y col., 1998).

Habrà preferencia por la administración de formas naturales de hormonas esteroides a concentraciones dentro de los rangos biológicos normales. Las hormonas no esteroidales o sintéticas serán muy probablemente, potentes análogos administrados en muy bajas dosis. Serán preferidas rutas no inyectables de administración (Rathbone y col., 1998).

El área de desarrollo futuro en la regulación de la fertilidad en el ganado, será aquella en donde las formas del control del ciclo estral sean prolongadas, incluyendo una re-sincronización del estro en las vacas que no han podido concebir en la inseminación o inseminaciones previas (Rathbone y col., 1998).

Estos desarrollos resultarán en formas de control de ciclo estral consideradas como tecnologías de reproducción controlada (Rathbone y col., 1998).

La aplicación práctica de estas tecnologías será programar sistemáticamente los patrones de concepción de vacas o novillas más allá de las primeras inseminaciones, y potencialmente hasta que la preñez haya sido confirmada. Estas formas de manejo de la reproducción serán particularmente aplicables para o rebaños pequeños (<20 animales) o grandes, (>300 animales), los cuales buscan un parto único al año (Rathbone y col., 1998).

9.8. Conclusiones.

Una variedad de sistemas de liberación modificada de fármacos están disponibles para el control del ciclo estral en el ganado (Rathbone y col., 1998).

Las ventajas de la liberación intravaginal en el ganado son: que ésta vía de administración evita el daño a la piel y los tejidos, lo cual está fuertemente asociado con las inyecciones oleosas; la administración es menos estresante para el animal y permite culminar la liberación del fármaco en un futuro (terminación del tratamiento cuando se establezca) (Rathbone y col., 1997; Rathbone y col., 1998).

En el inicio, en los tratamientos hormonales individuales se consideraba apropiada la administración de una sola hormona (progesterona o progestágeno), ello resulta en una sincronía precisa pero con fertilidad comprometida. Esto fue resuelto parcialmente con la administración concurrente de estradiol al mismo tiempo o al momento de la inserción del dispositivo intravaginal (Rathbone y col., 1998).

Estudios mas recientes han demostrado que en la sincronización del estro, el tratamiento farmacológico debe regular los patrones de desarrollo folicular ovárico (Rathbone y col., 1998).

Esto puede ser logrado con la inyección de estradiol concurrentemente con la inserción de un dispositivo de liberación intravaginal conteniendo progesterona. Además, la $\text{PGF}_{2\alpha}$ puede ser usada para lograr con mayor confiabilidad la luteólisis (Rathbone y col., 1998).

Los desarrollos futuros en los sistemas de liberación de fármacos intravaginales en el ganado, involucrarán la administración de hormonas del ciclo reproductivo en una secuencia programada por o durante un período aproximado a una semana, para producir una sincronización precisa del estro ligada con una fertilidad normal o mejorada. Los sistemas de liberación de fármacos serán desarrollados para su uso en animales acíclicos (no ovulatorios) y en aquellos previamente inseminados, de forma tal que las hembras no preñadas regresen a su ciclo reproductivo para una subsiguiente inseminación (Rathbone y col., 1998).

El reto para el farmacéutico es el desarrollar un sistema de liberación de fármacos que sea capaz de liberar a los fármacos en secuencia y liberarlos en los patrones que son requeridos para una exitosa sincronización del estro sin comprometer la fertilidad en el ganado (Rathbone y col., 1997).

X. SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS VÍA SUBCUTÁNEA.

10.1. Introducción

El ganado bovino y el ovino son dosificados con implantes que contienen agentes hormonales para promover su crecimiento y para la sincronización del estro. El sitio de implantación es el tejido subcutáneo. Desde principios de los años 50s, ya existían implantes elaborados por compresión que contenían esteroides anabólicos los cuales eran administrados por un período de 2 a 3 meses para mejorar la ganancia de peso y la conversión alimenticia en el ganado bovino (Hardee y Baggot, 1998). Los primeros implantes subcutáneos conteniendo progesterona fueron infructuosos a causa de las grandes dimensiones de las formulaciones finales. Implantes para oreja conteniendo progestágenos sintéticos más potentes fueron desarrollados y han sido utilizados por muchos años. Originalmente los implantes se fabricaban con hidron, sin embargo implantes para oreja con bajas cargas de progestágenos y fabricados usando el silicón han sido introducidos y comercializados más recientemente (Rathbone y col., 1998).



Figura 30. Rebaño de ganado bovino.

10.2. Composición de la piel.

La liberación de fármacos también se lleva a cabo a través de la piel pues es uno de los órganos más accesibles, sin embargo, la piel es también una de las barreras más impenetrables del cuerpo. La piel es un tejido complejo compuesto de capas de células las cuales tienen diferentes características físicas y químicas (Hardee y Baggot, 1998).

La piel está compuesta por tres capas:

Epidermis, Dermis y Grasa subcutánea (<http://www.mmhs.com>, 2004).

La *Epidermis* es el epitelio o la capa externa de la piel, compuesta por tres estratos:

*Estrato córneo (capa córnea):

Esta capa consiste de queratinocitos completamente maduros que contienen queratinas. La capa más externa se renueva constantemente. El estrato córneo previene la entrada de la mayoría de las sustancias extrañas y la pérdida de fluidos corporales (<http://www.mmhs.com>, 2004).

* Queratinocitos (células escamosas):

Esta capa, que se encuentra debajo del estrato córneo, contiene queratinocitos activos (células escamosas), que se multiplican, maduran y forman el estrato córneo (<http://www.mmhs.com>, 2004).

* Capa basal:

La capa basal es la capa más profunda de la epidermis, las células basales se dividen continuamente, formando nuevos queratinocitos que reemplazan a los antiguos que se desprenden de la superficie cutánea (<http://www.mmhs.com>, 2004).

La epidermis también contiene melanocitos que producen melanina (el pigmento de la piel) (<http://www.mmhs.com>, 2004).

La *Dermis* es la capa media de la piel y está compuesta por:

Vasos sanguíneos, vasos linfáticos, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, fibras de colágeno, fibroblastos y nervios, agua, sales y otros componentes celulares. En esta capa se encuentran los receptores del dolor y del tacto (<http://www.mmhs.com>, 2004).

La *Capa subcutánea* es la capa más profunda de la piel. Se encuentra debajo de la dermis y es tejido adiposo que comprende predominantemente células grasas con pocos vasos sanguíneos y linfáticos (Medlicott, Waldron y Foster, 2004) y está compuesta por colágeno y grasa, que ayudan a conservar el calor corporal (aislamiento del frío), tiene función de reserva nutricional y energética, además protege al cuerpo contra lesiones puesto que amortigua los impactos (figura 31). (<http://www.mmhs.com>, 2004)

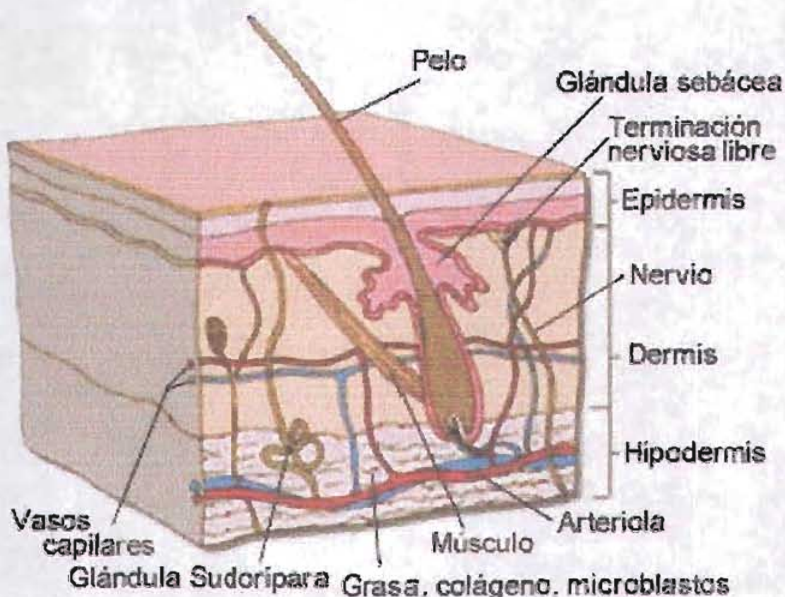


Figura 31. Composición de la piel (<http://www.mmhs.com>, 2004).

La capa subcutánea, también conocida como hipodermis o grasa subcutánea está integrada por un acúmulo de adipositos, separados por tejido conjuntivo, por donde pasan los vasos y nervios (<http://www.nlm.nih.gov>, 2004).

10.3. Vía de administración subcutánea.

Los implantes son pequeños “pellets” o dispositivos que se pueden colocar debajo de la piel en el dorso o en la base de la oreja de los animales pues están diseñados para ser implantados con una jeringa adecuada inmediatamente debajo de la piel, donde puedan liberar fármacos (Roman, 1990).

La absorción subcutánea es frecuentemente más lenta y más errática que a partir de los sitios intramusculares a causa del limitado y variable flujo sanguíneo hacia el tejido subcutáneo (Hardee y Baggot, 1998), ya que la abundancia de capilares sanguíneos es más baja comparada con el músculo y depende de la profundidad de la inyección y de la cantidad de grasa subcutánea presente.

La velocidad de liberación de fármacos a partir de los implantes, puede ser más prolongada al incluir excipientes que retardan la liberación o al usar una membrana que limite la velocidad (Hardee y Baggot, 1998).

Los implantes pueden ser de cuatro tipos básicos: Compactos sólidos, esencialmente libres de otros excipientes; fármacos o sustancias activas dispersados en excipientes retardantes; compactos puros con o sin excipientes que están recubiertos con membrana y las bombas osmóticas. Los excipientes retardantes incluyen polianhidro, policaprolactona, poliésteres, colesterol y etilcelulosa (Hardee y Baggot, 1998).

Para fármacos administrados por inyección subcutánea (figura 32), se revisaron las características de liberación y las velocidades de absorción y se describieron los efectos de la profundidad de la inyección, de la lipofilidad del fármaco, la forma del depósito formado en el sitio de inyección, la afinidad del fármaco por el vehículo, la velocidad de absorción del vehículo y el volumen de la inyección (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

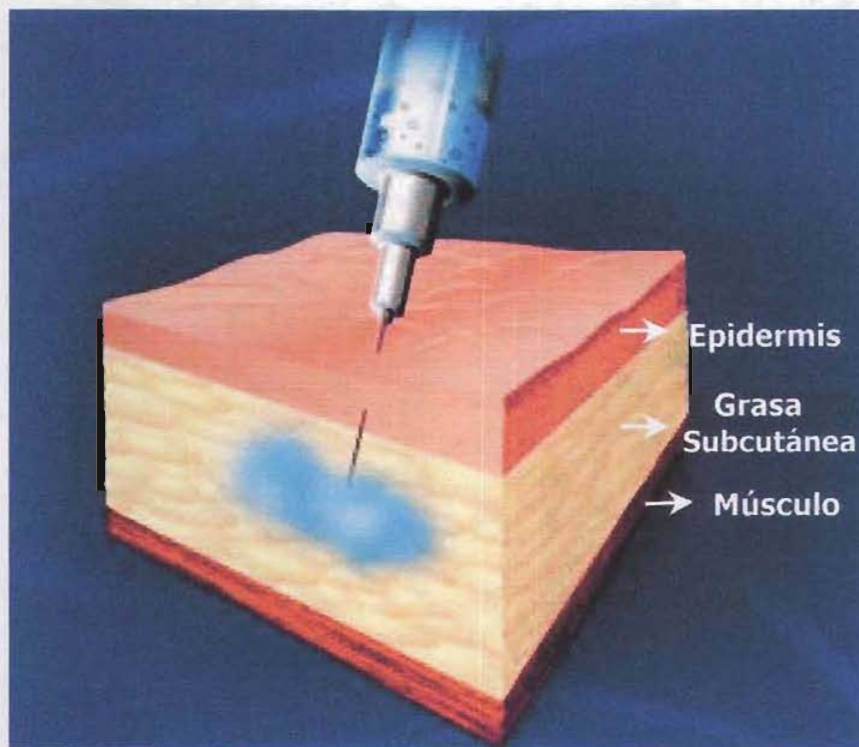


Figura 32. Sitio de inyección subcutánea (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

Un aspecto importante a considerar son los efectos en el sitio de inyección, causados por la interacción del fármaco y los materiales del sistema de liberación con el tejido. La reacción en tejido puede limitar el volumen del material que puede ser inyectado o afectar la velocidad de absorción del fármaco (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

En años recientes, la investigación se ha enfocado en el desarrollo y uso de materiales para aplicaciones de liberación controlada en humanos y animales. Duncan, (en Medlicott, Waldron y Foster, 2004), define biomateriales como "materiales no viables los cuales llegan a ser o se convierten en parte del cuerpo, ya sea temporal o permanentemente para restaurar, aumentar o reemplazar las funciones naturales de los tejidos vivos u órganos en el cuerpo" (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

Park y Park (en Medlicott, Waldron y Foster, 2004), dan una definición de biocompatibilidad como "la ejecución del biomaterial, sí biocompatible, que no deberá ser afectado por el hospedero y este no deberá ser afectado negativamente por el biomaterial implantado" (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

Cuando un sistema de liberación de fármacos es implantado, el paciente responde al tejido dañado con una secuencia de eventos bien definidos tales como una reacción aguda inflamatoria, inflamación crónica, reacción al cuerpo extraño y fibrosis. Dichos procesos tienen un impacto en la liberación *in vivo* del fármaco a partir del sistema de liberación, pues ellos representan barreras de difusión para la liberación del fármaco (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

Las ventajas de la ruta de administración parenteral subcutánea son el tiempo de comienzo del efecto terapéutico, que puede ser controlado por el tipo de formulación y por el sitio de inyección. La absorción de muchos fármacos a partir de los sitios de inyección subcutánea es rápida y frecuentemente puede ser completa. Otra ventaja es que se evita la náusea y el vómito debidos a una irritación gastrointestinal que pueden causar algunos fármacos por vía oral (Hardee y Baggot, 1998). Además, la variabilidad entre las especies especialmente entre rumiantes y no rumiantes, puede ser minimizada con la administración parenteral (Medlicott, Waldron y Foster, 2004).

En comparación con la administración oral, el comienzo del efecto terapéutico no es sólo más rápido, sino que las concentraciones son frecuentemente más predecibles a causa de que el fármaco está sistémicamente disponible después de la administración subcutánea. Y por último, cuando el animal está inconsciente o no cooperativo, la vía de administración subcutánea es factible (Hardee y Baggot, 1998).

Además utilizando la vía de administración subcutánea se reduce el problema de los residuos de fármaco en la carne de los animales y también se evita el daño al músculo (Hardee y Baggot, 1998).

Las desventajas de ésta vía de administración de fármacos incluyen las reacciones en tejidos visibles del cuerpo del animal y la dificultad de la administración de éstos sistemas percibida por los veterinarios y los ganaderos (Hardee y Baggot, 1998).

Además para fabricar los medicamentos para esta vía de administración, se requiere excelente capacitación del personal, riguroso seguimiento de las buenas prácticas de manufactura y por último el costo por dosis es mayor comparado con las preparaciones convencionales para la administración por otras vías (Hardee y Baggot, 1998).

Un sistema terapéutico implantable ideal debe ser bioestable y biocompatible, debe producir interacciones mínimas con el tejido, no debe ser tóxico o cancerígeno, debe removerse con facilidad (si así se requiere) y debe liberar al fármaco a una velocidad constante y programada para obtener la duración predeterminada de la medicación. (Roman, 1990).

10.4. Implantes subcutáneos.

Para el control del ciclo estral en el ganado bovino, se ha investigado la posibilidad de liberar progestágenos naturales o sintéticos (acetato de melengestrol ó noretandrolona) a partir de implantes subcutáneos (tabla 9) (Rathbone y col., 1998).

Los implantes subcutáneos en piel fueron manufacturados incorporando el progestágeno ya sea en el polímero silicón o en el polímero hidron (Rathbone y col., 1998).

Para formular y manufacturar los implantes subcutáneos se puede incorporar el progestágeno como un polvo en el lumen de un tubo hueco del polímero, el cuál se sella en ambos extremos para prevenir la pérdida del ingrediente activo (figura 33) o bien en dispersión homogénea del progestágeno a través del polímero para producir un monolito sólido (Rathbone y col., 1998).

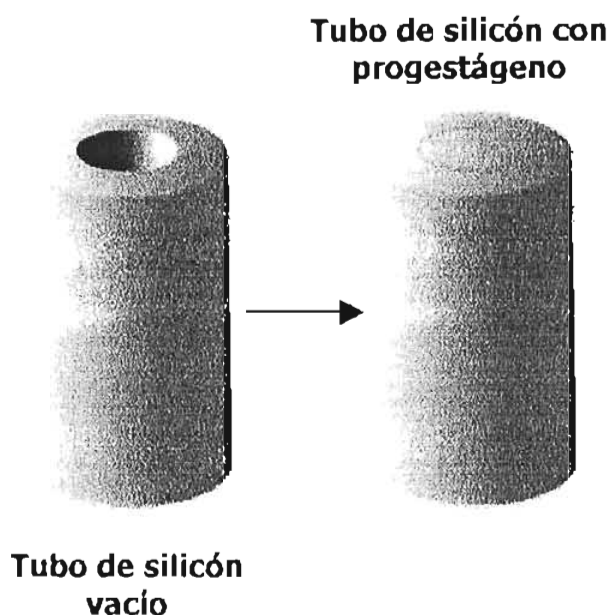


Figura 33. Implante subcutáneo.

Rathbone y col., (1998) mencionan que se usaron implantes que se fabricaron usando un molde semicircular de 8.5 cm de diámetro con una masa total de 30g, el cuál contenía 3g de progesterona y determinaron que implantes tan grandes no serían prácticos y entonces propusieron la incorporación de un progestágeno más potente en un implante más pequeño. Sin embargo implantes de silicón conteniendo progestágenos sintéticos altamente potentes aún eran grandes, así que describieron un implante de silicón conteniendo solamente 0.75 g de acetato de melengestrol pero que tenía una masa total de 15 g (Rathbone y col. 1998).

Según Rathbone y col., (1998) se usaron implantes de hydron conteniendo noretandrolona (entre 200 y 250 mg), los cuales tenían 0.5 cm de diámetro y 3 o 6 cm de longitud y también se describieron implantes de 0.5 cm en diámetro pero con 10 cm en longitud que contenían solamente 250 mg de noretandrolona (Rathbone y col. 1998).

Así, el uso de implantes subcutáneos se puede dificultar por su tamaño, la necesidad de confinar al animal, las técnicas asépticas para la implantación y la necesidad de cirugía para removerlos (Rathbone y col., 1998).

10.5. Implantes subcutáneos en la región submandibular.

Para controlar el ciclo estral en el ganado bovino también han sido investigados los implantes de silicón en forma de barra o bastón conteniendo progesterona o acetato de melengestrol, diseñados para ser administrados subcutáneamente en la región submandibular del ganado (tabla 9) (Rathbone y col., 1998).

Los implantes submandibulares conteniendo progesterona se fabricaron a mano mezclando 4g de progesterona en polvo en una cantidad no especificada de silicón. La superficie del primer implante fue de 9.2 cm². Un segundo implante de progesterona con una superficie de 4.1 cm² fue producido, acortando el primer implante a un tamaño apropiado (Rathbone y col., 1998).

Los implantes con forma de barra o bastón insertados en la región submandibular conteniendo acetato de melengestrol fueron manufacturados de una manera similar, pero median 5 cm X 0.8 cm, con una superficie de 13.07 cm² y contenían 495 mg del progestágeno. Los implantes submandibulares con acetato de melengestrol fueron usados para la supresión prolongada del celo en el ganado bovino (período de tratamiento de 110 días) o para controlar la ovulación en novillas (por un período de tratamiento de 21 días) (Rathbone y col., 1998).

Seguido al período de inserción de 20 días, los implantes de progesterona (el grande y el pequeño) liberaron aproximadamente 580 y 340 mg, respectivamente. Esto sugirió que una gran cantidad residual de progesterona permanecía en los implantes posterior a su remoción (Rathbone y col., 1998).

Conclusiones similares se obtuvieron a partir de los implantes con acetato de melengestrol pues la cantidad residual después del período de inserción de 110 días fue de 469 mg, sugiriendo así, que si fuese dejado el implante *in situ* por solamente 20 días sólo 1% de la carga original sería liberada (Rathbone y col., 1998).

TABLA 9. Rutas subcutáneas de liberación de fármacos usadas para el control del ciclo estral en el ganado bovino (Rathbone y col., 1998).

Ruta	Sistema de liberación	Fármaco	Polímero
Piel	Lámina o pliego monolítico	Progesterona	Silicón
		Acetato de Melengestrol	Silicón
	Cápsula	Norentandrolona	Hydron
Región submandibular	Barra o bastón monolítico	Norentandrolona	Hydron
	Barra o Bastón monolítico	Progesterona	Silicón
		Acetato de Melengestrol	Silicón
Oreja	Syncro-Mate-B [®]	Norgestomet	Hydron
	Syncro Mate-C [®]	Norgestomet	No reportado
	Poliuretano	Acetato de Melengestrol	Poliuretano
	Implante para oreja (Silicón)	Norgestomet	Silicón
	Implante para oreja (Crestar)	Norgestomet	Silicón

Aunque no han sido reportados en la literatura datos de la liberación del fármaco *in vitro* de los implantes submandibulares de progesterona, la velocidad de liberación del acetato de melengestrol se reportó de 185 µg/día. La velocidad de liberación *in vivo* de implantes submandibulares de progesterona (superficies de 9.2 cm² y 4.1 cm²) fue estimada conociendo el peso del implante antes y después de la inserción y fueron de 29 (±2.40) y de 17 (±0.45) mg/día respectivamente (Rathbone y col., 1998).

La velocidad de liberación *in vivo* del acetato de melengestrol a partir de implantes submandibulares se determinó midiendo la concentración decreciente del progestágeno en el implante después de que éste había permanecido en la región submandibular por un período conocido de tiempo. Durante un período de 110 días la velocidad de liberación fue reportada de 227 µg/día (Rathbone y col., 1998).

Los factores de formulación que afectan la liberación de progesterona a partir de los implantes submandibulares incluyen el efecto de la superficie sobre su capacidad para suprimir el estro. Se examinaron los implantes formulados con la misma concentración de progesterona, pero con diferente superficie y los de mayor superficie resultaron más efectivos en la sincronización del estro (Rathbone y col., 1998).

El uso de implantes submandibulares se dificulta por las elevadas cargas de fármaco, las altas cantidades residuales y la gran superficie necesaria para liberar los progestágenos en el control del estro en el ganado (Rathbone y col., 1998).

10.6. Implantes subcutáneos en oreja.

Es frecuentemente difícil llevar a cabo un balance entre el comienzo del efecto terapéutico y la duración de la liberación del fármaco mientras permanezca bajo el límite establecido de residuo de fármaco en el tejido. Por ello se pueden inyectar las formulaciones en la oreja, para disminuir los residuos de fármaco (Medlicott, Waldron y Foster, 2004). Además la oreja del animal es eliminada en el sacrificio, por lo que se reduce la posibilidad de riesgo en el consumo humano (Preston, 1999).

Rothen, Dahn y Gurny (2000), mencionan que el implante tiene que aplicarse en la superficie externa de la oreja, entre la piel y el cartílago, aproximadamente a mitad de la distancia entre su punta y la base carnal (figura 34).

Este lugar ha sido seleccionado porque la oreja es removida en el sacrificio del animal. Si por alguna razón el implante no puede ser colocado allí, por ejemplo por alguna lesión, entonces deberá introducirse en el último tercio de la oreja (ZoBell, Chapman y Heaton, 2000).

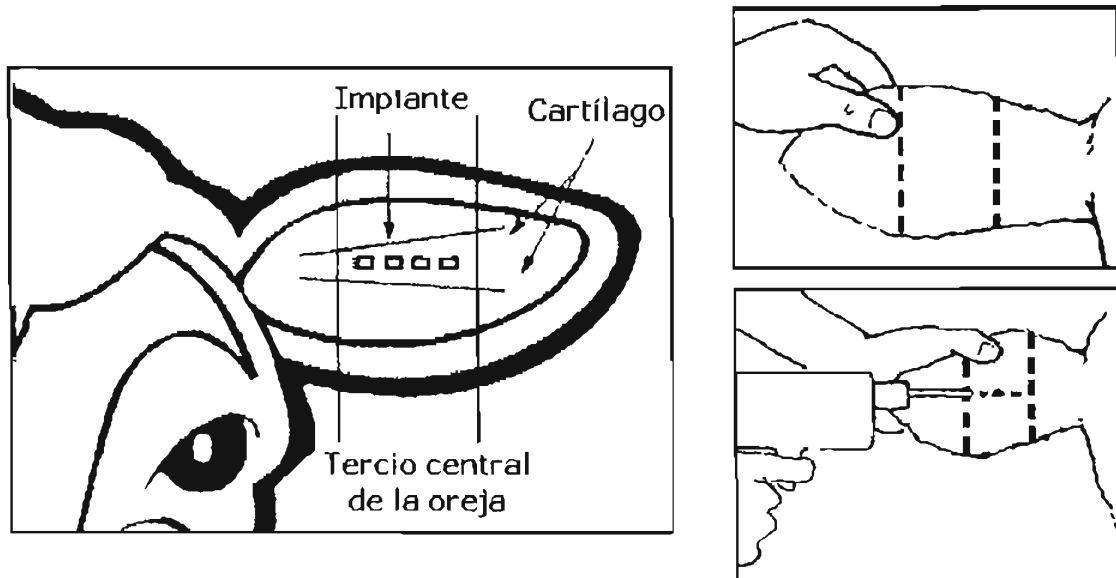


Figura 34. Implante aplicado al interior de la superficie externa de la oreja.

El mayor problema de la intervención, es la remoción de la materia fecal del área de implantación, por lo que se lava la suciedad y se aplica una solución desinfectante en la superficie de la oreja donde se colocará el implante (ZoBell, Chapman y Heaton, 2000).

Si se presenta crecimiento microbiano e infección, se forman abscesos que pueden resultar en una reducción de la eficiencia del dispositivo administrado (ZoBell, Chapman y Heaton, 2000).

Seleccionar un desinfectante es extremadamente importante para el control efectivo de los principales microorganismos que pueden causar abscesos en el implante. Uno de los desinfectantes más seguros es el Nolvasan (acetato de clorhexidina) aceptado por la EPA (Agencia de Protección Ambiental) (ZoBell, Capman y Heaton, 2000).

10.6.1. Implantes SYNCRO MATE-B® (CEVA, Francia).

Un pequeño implante para oreja (SYNCRO MATE-B®) se encuentra disponible comercialmente para su uso en el ganado bovino; está manufacturado con hydron e impregnado con norgestomet (tabla 9) (Rathbone y col., 1998). Dicho implante está indicado para la sincronización del ciclo en vacas cíclicas y en novillas con o sin detección de estro (<http://www.hiproanimalhealth.com>, 2001).

Este implante contiene 6 mg de norgestomet (5% de carga) en hydron, mide aproximadamente 3 mm X 18 mm y pesa aproximadamente 0.125 g (Rathbone y col., 1998).

El implante es parte de un programa de tratamiento en el que además del implante para oreja (el cual es insertado por 9 días), incluye una inyección intramuscular de 2 ml de aceite de sésamo conteniendo 10% de alcohol benzílico y en el cual se encuentran disueltos 5 mg de valerato de estradiol y 3 mg de norgestomet (Rathbone y col., 1998).

Un aplicador construido (figura 35) para facilitar la implantación subcutánea puede comprarse con los implantes (Rathbone y col., 1998).

Rathbone y col., (1998) mencionan que se investigaron implantes para oreja de hydron conteniendo 0, 2, 4 y 6 mg de norgestomet insertados subcutáneamente en la oreja por 9 días. La cantidad residual de norgestomet en el implante después de su remoción fue de 58, 67 y 64%, en los implantes de 2, 4 y 6 mg respectivamente (Rathbone y col., 1998).

Los resultados obtenidos por un período de estudio de 9 días de la cantidad acumulada de norgestomet liberada *in vitro* a partir de un implante hydron conteniendo 6 mg de norgestomet se adecuaron al comportamiento de la raíz cuadrada del tiempo (gráfico 21) (Rathbone y col., 1998).

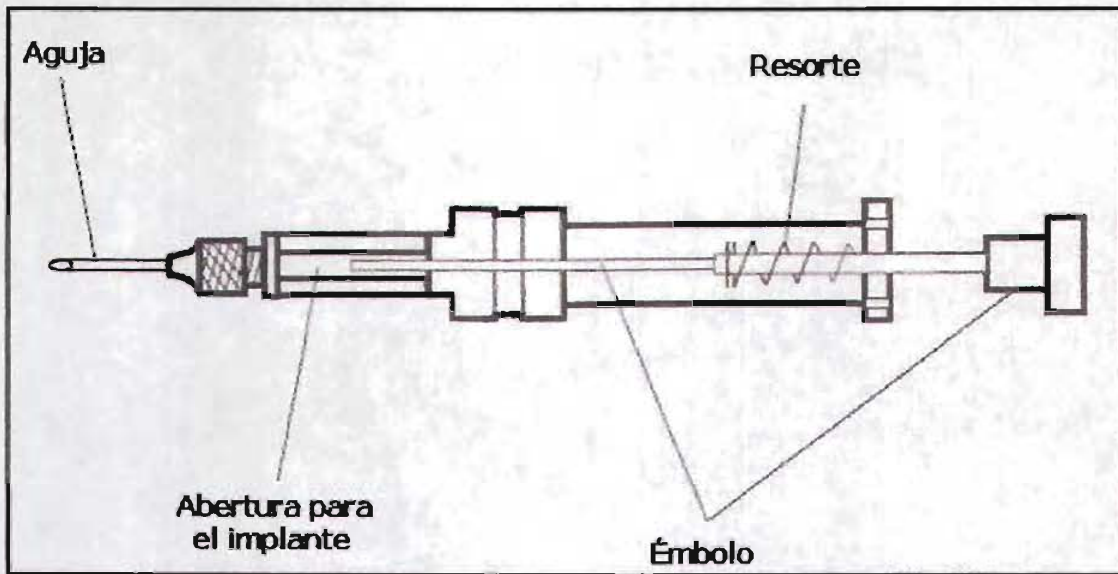
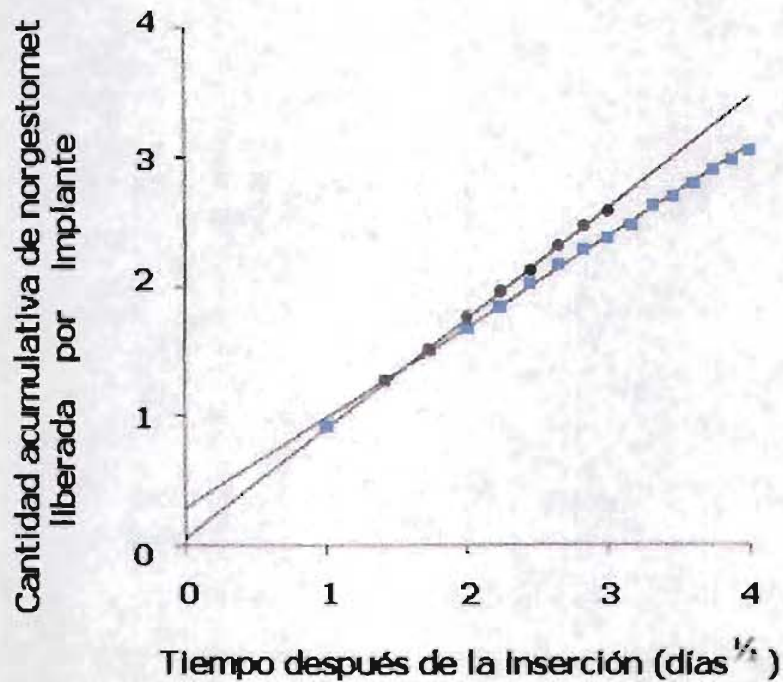


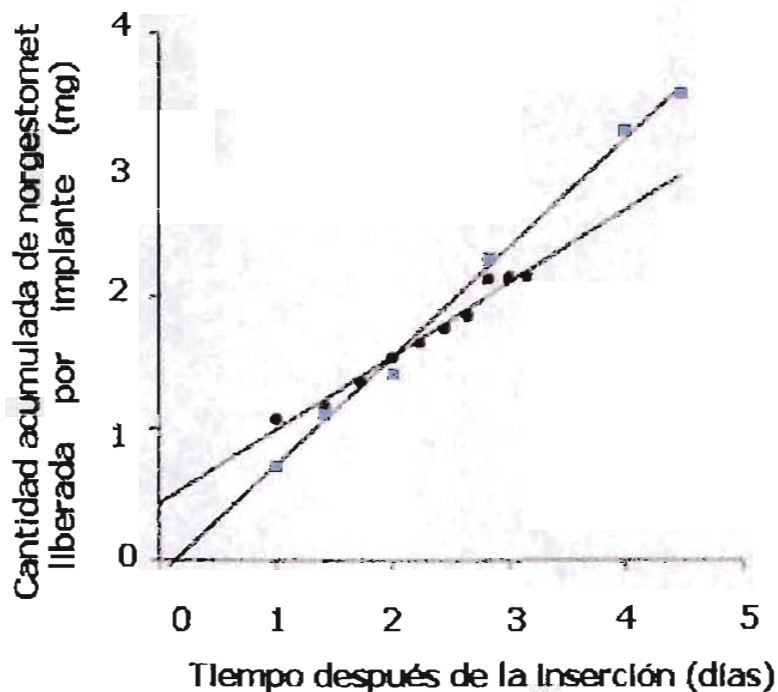
Figura 35. Diagrama esquemático del Implantador para oreja Syncro-Mate-B® (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 21. Liberación *in vitro* de norgestomet en función de la raíz cuadrada del tiempo (días ^{1/2}) a partir de implantes para oreja de hydrón (Syncro-Mate-B®) determinado por Kesler y Favero (●) y Chien y Lau (■) (Rathbone y col., 1998).



La liberación de norgestomet *in vivo* a partir de un implante de hidron ha sido reportada por Kesler y Favero en 1989 y por Chien y Lau en 1976 (gráfico 22) (en Rathbone y col., 1998). Los resultados obtenidos también se adecuaron al comportamiento de la raíz cuadrada del tiempo (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 22. Liberación *in vivo* de norgestomet en función de la raíz cuadrada del tiempo (días $^{1/2}$) a partir del implante para oreja Syncro-Mate-B® determinado por Kesler y Favero (●) y Chien y Lau (■) (Rathbone y col., 1998).



Rathbone y col., (1998) mencionan que se determinó el efecto del sitio de implantación sobre la cantidad de norgestomet liberada *in vivo*. Se insertó un implante subcutáneo de hidron de la manera descrita por los fabricantes del producto, otro en el cartílago y un tercero subcutáneamente, pero lo dejaron cerca del orificio de implantación (Rathbone y col., 1998).

Los implantes se dejaron en el lugar por 9 días antes de que se determinara el contenido total de norgestomet remanente en los mismos. Los resultados mostraron que la cantidad de norgestomet liberada no dependía del sitio de implantación, pues cada uno de los implantes investigados perdieron la misma cantidad de norgestomet durante el período de inserción de 9 días (Rathbone y col., 1998).

10.6.2. Implante SYNCRO MATE-C®.

Rathbone y col., (1998) mencionan que se desarrolló un implante para oreja que utilizó la tecnología MDD (por sus siglas en inglés M= microsealed, D= drug, D=delivery) (liberación de fármaco microsellado). El implante fue elaborado dispersando norgestomet cristalino en microreservorios de PEG 400 acuoso a través de una matriz de silicón. La composición sólida resultante fue entonces cortada en diminutas formas cilíndricas para su implantación en la oreja del ganado (Rathbone y col., 1998).

Este sistema de liberación se encuentra referido en la literatura con varios nombres incluyendo MDD 455A, MMD 434 y SYNCRO MATE-C® (Rathbone y col., 1998).

El implante está diseñado para la liberación de norgestomet por 20 días para controlar y sincronizar el estro y la ovulación y también para liberar norgestomet por 160 días para promover el crecimiento (Chien, 1992).

Se determinó el efecto de la velocidad de liberación con y sin tratamiento adicional (implante por inyección intramuscular con 3 mg de norgestomet y 5 mg de valerato de estradiol) sobre la eficacia biológica de los implantes MDD. La efectividad de los implantes MDD, que liberaron más de 75 µg/día, se incrementó con una inyección intramuscular de 3 mg de norgestomet/5 mg de valerato de estradiol al momento de la implantación (Rathbone y col., 1998).

Las velocidades de liberación a partir de los implantes MDD resultaron muy reproducibles en diferentes ranchos y se concluyó que la efectividad biológica del implante MDD liberando 176.8 µg/día es comparado favorablemente con el implante de hidron disponible comercialmente (SYNCRO MATE-B®) (Rathbone y col., 1998).

10.6.3. Implante de poliuretano-MGA.

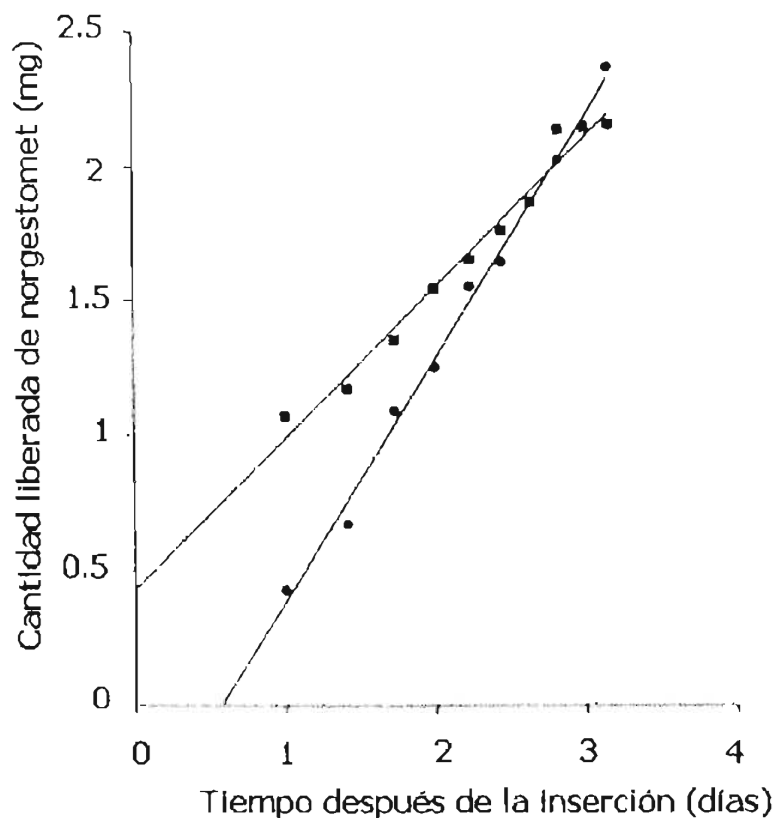
Rathbone y col., (1998) mencionan que se describió el uso de implantes de poliuretano conteniendo acetato de melengestrol (MGA por sus siglas en inglés). No se ha publicado información sobre la formulación de éste implante. Las velocidades de liberación determinadas fueron de 0.38 y 0.36 mg/día calculadas con períodos de inserción de 14 o 28 días respectivamente. En total 5.32 mg de MGA fue liberado por 14 días y 10.08 mg en 28 días. Desafortunadamente, los sitios de implantación se infectaron, aún con técnicas de inserción asépticas y esto se reflejó en pobres tasas de retención (Rathbone y col., 1998).

10.6.4. Implantes de silicón-norgestomet.

En un trabajo original se usaron implantes de silicón con norgestomet para controlar el ciclo estral. Se utilizaron implantes con 3.66 o 6 mg de norgestomet que median aproximadamente 2.6 mm de diámetro y 2 cm de longitud respectivamente, insertados por 9 días (Rathbone y col., 1998).

La cantidad acumulada de norgestomet liberada *in vitro* siguió el comportamiento de la raíz cuadrada del tiempo; la liberación *in vivo* de norgestomet a partir de hidron y de silicón también siguió el comportamiento de la liberación de la raíz cuadrada del tiempo (gráfico 23) (Rathbone y col., 1998).

Gráfico 23. Cantidad liberada de norgestomet *in vivo* en función de la raíz cuadrada del tiempo (días ^{1/2}) a partir de matrices de hidron (■) y del silicón (●) posterior a la implantación subcutánea en el ganado bovino (Rathbone y col., 1998).



Rathbone y col., (1998) mencionan que también se llevó a cabo un ensayo clínico usando un implante de hidron con 6 mg y un implante de silicón con solamente 3.66 mg de norgestomet. La tasa de preñez fue 14.5% más alta cuando las hembras fueron sincronizadas con los implantes de silicón que con los implantes de hidron y se desperdició menos norgestomet con el uso de silicón (Rathbone y col., 1998).

10.6.5. Implante de silicón-norgestomet (Crestar) (Intervet, Holanda).

El implante Crestar está disponible comercialmente con 3 mg de norgestomet en una matriz de silicón. Es comercializado con una inyección con 2 ml conteniendo 3 mg de

norgestomet y 5 mg de valerato de estradiol. No hay información publicada en la literatura internacional de éste producto, ya sea *in vivo* o *in vitro* o de su farmacocinética, aunque se ha reportado su uso para el control del ciclo estral (Rathbone y col., 1998).

10.6.6. Compudose® (Elanco Animal Health, USA).

Es un dispositivo de liberación controlada, fabricado en un proceso continuo al recubrir un centro de silicón sin medicamento con una capa delgada de silicón que contiene 17β -estradiol cristalino micronizado (figura 36); está aprobado para novillos pues incrementa la ganancia en peso y el tiempo estimado efectivo es de 200 días. Este implante está recubierto con una pequeña cantidad de clorhidrato de oxitetraciclina para disminuir la infección en el sitio de implantación y para ayudar a la retención del implante (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

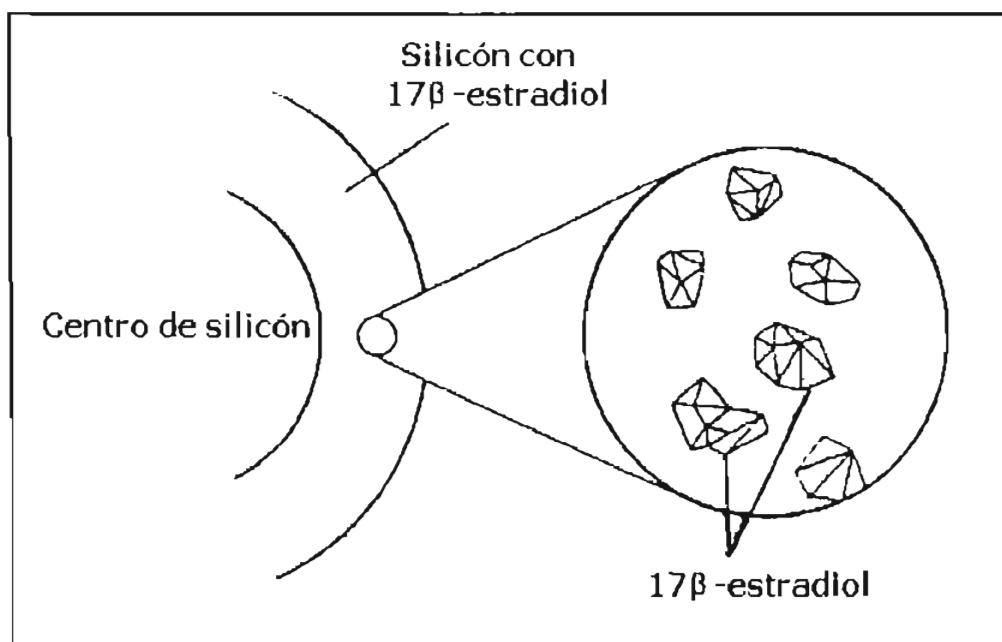


Figura 36. Compudose.

Otros implantes de éste tipo se mencionan en la tabla 10.

Tabla 10. Implantes aprobados para el ganado bovino.

Nombre del implante	Compañía que lo fabrica	Ingredientes activos	Animal Blanco	Período efectivo estimado (días)
Synovex H®	Fort Dodge Animal Health	200 mg testosterona, 20 mg benzoato de estradiol, incrementa la ganancia en peso y la eficiencia alimenticia.	Novillas de más de 400 lbs	90-100
Synovex C®	Fort Dodge Animal Health	10 mg benzoato de estradiol y 100 mg progesterona, mejora la promoción de crecimiento.	Novillos y novillas de 400 lbs	100-140
Synovex S®	Fort Dodge Animal Health	200 mg testosterona, 20 mg benzoato de estradiol, incrementa la ganancia en peso y la eficiencia alimenticia.	Novillos de más 400 lbs	100-140
Melovine®	(CEVA, Francia)	Melatonina.	ovejas	
Ralgro®	Schering-Plough Animal Health, USA	36 mg Zeranol.	Novillos y novillas; novillos y novillas destetados	70-100
Compudose 200® y 400®	VetLife, Inc.	24 o 25.7 mg estradiol, incrementa la ganancia en peso.	Novillos lactantes y novillas destetados.	200-400 y 170-200

Revalor®	Animal Health (Intervet) Hoechst-Roussel	200 mg benzoato de estradiol.	Novillos de más de 400 lbs.	100-140
Implus®-C o Calf-oid	Upjohn Co.	100 mg progesterone, 10 mg benzoato de estradiol.	Terneros de carne de más de 400 lbs.	100-140
Component®-C	VetLife, Inc.	100 mg progésterone, 10 mg benzoato de estradiol.	Novillos y novillas de más de 400 lbs.	100-140
Encore®	VetLife, Inc.	43.9 mg estradiol.	Novillos lactantes; novillos y novillas destetados	400
Component®-S	VetLife, Inc.	200mg testosterona, 20 mg benzoato de estradiol	Novillos de más de 400 lbs	100-140
Implus®-H	UpJohn Co.	200mg testosterona, 20 mg benzoato de estradiol, mejora la promoción del crecimiento y la eficiencia alimenticia.	Novillas de más de 400 lbs	100-140

Implus®-S	UpJohn Co.	200mg progesterona, 20 mg benzoato de estradiol, mejora la ganancia en peso y la eficiencia.	Novillos de mas de 400 lbs	100-140
Magnum® Ralgro Magnum	Schering- Plough	72 mg Zeranol que incrementa ganancia en peso.	Ganado destetado y de ceba	100-120
Finaplix-H®	Intervet Hoeschst Roussel	200 mg acetato de trenbolona.	Ganado destetado y novillas de ceba	60-100
Finaplix-S®	Intervet Hoeschst Roussel	140 mg de acetato de trenbolona.	Ganado destetado y novillos de ceba	60-100

Aunque éstos sistemas son apropiados para la liberación de esteroides y otros agentes estables en agua, es necesaria su adaptación para péptidos y proteínas. Para satisfacer estos requerimientos el sistema terapéutico (VITS) (bombas osmóticas) ha sido desarrollado por ALZA (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

10.7. Otros Implantes subcutáneos.

10.7.1. VITS (Sistema terapéutico implantable veterinario).

Es un sistema de liberación implantable, en el cual el principio activo se mantiene aislado del ambiente acuoso corporal hasta que es liberado (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Está diseñado para proporcionar la liberación controlada de fármacos tales como somatotropina, parasiticidas, supresores del estro y agentes promotores del crecimiento, suplementos nutricionales y antibióticos, en animales de producción y de compañía por períodos de un día hasta un año (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Está compuesto de un reservorio impermeable conteniendo a la formulación del fármaco y una membrana semipermeable en forma de copa que controla la velocidad de liberación y que contiene un motor osmótico y un pistón (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

La membrana llena semiensamblada es entonces unida o acoplada con el reservorio del fármaco. El pistón aísla la fuente de energía osmótica de la formulación del fármaco. Después de la implantación, el agua del cuerpo del animal se mueve a través de la membrana a velocidad constante gobernada por el espesor y la composición de la pared de la membrana; el material osmótico se hincha y entonces se desplaza el pistón hacia el reservorio del fármaco (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

La liberación a partir del VITS es de orden cero. Debido al tamaño tan pequeño de las bombas, pueden obtenerse dosis de microgramos a miligramos por días (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

10.7.2. ALZET®.

Rothen, Dahn y Gurny, (2000) mencionan que la bomba osmótica ALZET (Alza) es un sistema de liberación implantable que puede ser programado para liberar al fármaco a una velocidad determinada, ya sea orden cero o dosis por pulsos a intervalos de tiempo determinados, cuando se expone a un ambiente acuoso (figura 37).

Es una bomba miniatura (sus dimensiones varían desde 1.5 cm de longitud y 0.6 cm de diámetro hasta 5.1 cm de longitud y 1.4 cm en diámetro) que sirve como un recurso constante para la liberación controlada de fármacos (www.alzet.com, 2004).

El sistema ha sido utilizado exitosamente para inducir la ovulación y el estro en gatos exóticos y en yeguas pony (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

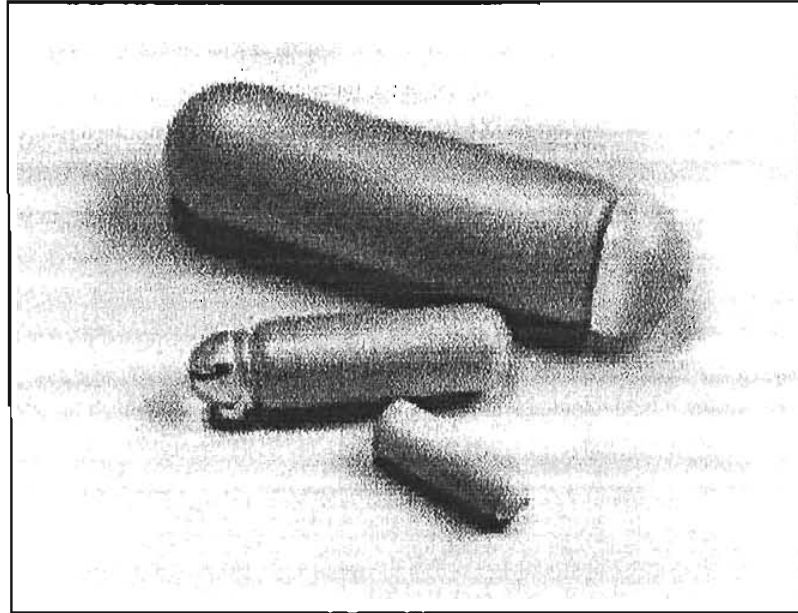


Figura 37. Bomba osmótica Alzet (www.alzet.com, 2004).

10.7.3. Micropartículas o Microesferas/ Microcápsulas

Las microesferas son pequeñas partículas esféricas de $<200 \mu\text{m}$ de diámetro. Esas partículas ofrecen la ventaja de ser de fácil administración y la posibilidad de "hacer a la medida un perfil de liberación" (figura 38) (Rathbone y Martinez, 2002).

Son sistemas monolíticos consistentes de una matriz polimérica en la cual el principio activo está disperso o disuelto, dependiendo de su solubilidad (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Es el primer sistema de liberación que utiliza como excipiente polimérico poli(DL-láctico) o poli(DL-láctico-co-glicólico) (DL-PLG) (<http://www.thornbiosciencellc.com>, 2002).

Esos polímeros son biocompatibles, poliésteres biodegradables, no enzimáticos, que se desgastan o se agotan por hidrólisis para formar ácido láctico y ácido glicólico. Éstos parámetros pueden ser manipulados para lograr el perfil de liberación de fármacos deseado, incluyendo peso molecular del polímero, carga del fármaco, tamaño de la microesfera y el sitio de liberación (<http://www.thornbiosciencellc.com>, 2002).

Las microcápsulas son reservorios consistentes de un núcleo que contiene al fármaco que está recubierto por una membrana biodegradable que controla la velocidad de liberación (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Han sido varios los usos propuestos de las formulaciones de microesferas. Las aplicaciones incluyen la liberación de vitamina B₁₂, moxidectina, progesterona/estradiol, estradiol e ivermectina (Rathbone y Martinez, 2002).

El primer producto veterinario comercialmente disponible basado en micropartículas fue lanzado en Nueva Zelanda (**Smartshot B₁₂™**). Este producto inyectable de liberación controlada, contiene vitamina B₁₂ que es continuamente liberada por más de 200 días para la prevención y el tratamiento de las deficiencia de cobalto/vitamina B₁₂ en corderos, ovejas y ganado bovino. La tecnología "Smart" en SmartShot® B₁₂ es la encapsulación de la vitamina B₁₂ dentro de microesferas. Como las microesferas se van desgastando ó agotando, la liberación controlada de la vitamina B₁₂ a partir del sitio de inyección asegura su liberación por varios meses.

(<http://www.agresearch.cri.nz/celestis/products/smartshgot.htm>, 2001.).

Más recientemente, el centro de medicina veterinaria de la FDA ha aprobado el **ProHeart 6** que contiene moxidectina para la protección contra la dirofilariasis causada por *Dirofilaria immitis* en perros. El producto es provisto en dos viales separados que son mezclados antes de usarse. La administración subcutánea de éste producto provee una duración de 6 meses de la actividad terapéutica (Rathbone y Martinez, 2002).

El estradiol ha sido también formulado en microesferas poli (DL-láctico) para su uso en cerdas jóvenes (Rathbone y Martinez, 2002).

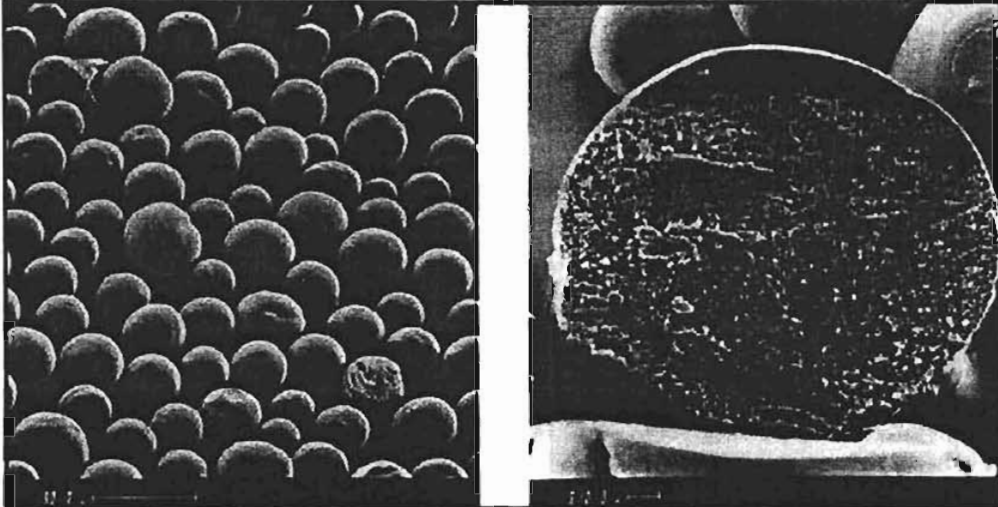


Figura 38. Micrografía de escaneo electrónico de microesferas biodegradables conteniendo progesterona y estradiol. A la izquierda se muestran las microesferas mostrando una apariencia esférica regular y a la derecha una microesfera cortada a la mitad mostrando su naturaleza monolítica (Rathbone y Martinez, 2002).

Una preparación inyectable de microesferas biodegradables conteniendo ivermectina en un copolímero poli (láctico-co-glicólico) ha sido desarrollada para asegurar la liberación prolongada de ivermectina (Rathbone y Martinez, 2002; Medicott, Wadron y Foster, 2004). Ésta inyección es una solución de ivermectina en propilenglicol y glicerol que es administrada subcutáneamente en vacas y cerdos. La vida media del fármaco combinado con la formulación en un vehículo no acuoso (lo que permite la creación de un depósito en el sitio de inyección) prolonga la acción del fármaco por un mes. Esta inyección se administra una vez al mes para el tratamiento de endoparásitos (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

La inyección **Clamoxyl®** (amoxicilina retard), es otro ejemplo de un inyectable de larga duración (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Como muchos otros animales no domesticados criados en cautiverio, la mayoría de los peces mantenidos en acuicultura comercial exhiben cierto grado de disfunción reproductiva. Muchas especies de peces no desovan en cautiverio o su desove no está sincronizado, lo cual es un obstáculo importante para el desarrollo y la intensificación de granjas comerciales de peces. Varios autores desarrollaron microesferas análogas a la GnRH preparadas con co-polímeros de etilen vinil acetato (EVAC), para estimular los niveles plasmáticos de gonadotropina e inducir el desove en varios peces (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

10.7.4. DURIN™.

Es un implante biodegradable para la liberación de fármacos por períodos de 6 meses o más. Tiene forma de una pequeña barra, bastón o pellet (figura 39). Comparado con las microesferas o con un gel que forme depósitos *in situ*, el implante DURIN ofrece una cinética de liberación de orden cero (www.durect.com., 2001).

Los implantes DURIN pueden liberar una gran variedad de fármacos incluyendo componentes hidrofóbicos e hidrofílicos y moléculas grandes y pequeñas (www.durect.com., 2001).

Dependiendo de la química del fármaco y de la cinética deseada, la membrana puede o no contener fármaco (www.durect.com., 2001).

Típicamente el fármaco y los excipientes son mezclados juntos y a la mezcla se le da la forma de barra o bastón o pellet por extrusión o un proceso por moldeo. Son manufacturados usando copolímeros láctico-glicólico (excipientes polímeros biodegradables, biocompatible) (www.durect.com., 2001).

La liberación del fármaco a partir del implante puede ocurrir por degradación del excipiente, difusión del fármaco a través del excipiente o los poros en el excipiente o una combinación de degradación y difusión ([www.durect.com.](http://www.durect.com), 2001).

Los implantes DURIN siendo extremadamente pequeños, pueden ser manufacturados con una alta carga de fármaco (por arriba del 70-80%) ([www.durect.com.](http://www.durect.com), 2001).

Los implantes se degradan por hidrólisis después de que el fármaco es liberado y es completamente absorbido por los tejidos corporales. De esta forma, no es requerida una intervención quirúrgica para remover el dispositivo ([www.durect.com.](http://www.durect.com), 2001).



Figura 39. Implante DURIN™ ([www.durect.com.](http://www.durect.com), 2001).

10.7.5. ATRIGEL® (Atrix Laboratories).

El sistema Atrigel® consiste de un polímero biodegradable disuelto en un acarreador biocompatible. Cuando el sistema líquido es inyectado subcutáneamente, en contacto con los fluidos acuosos del cuerpo se forma un Implante sólido. Si un fármaco es incorporado a la solución del polímero, éste se llega a atrapar o a entrapar dentro de la matriz polimérica solidificada. El fármaco es entonces liberado una vez que el polímero se biodegrada con el tiempo (Rathbone y Martinez, 2002).

Atrigel[®] ha sido investigado para la liberación de antígenos complejos, tales como un virus inactivado para la pseudo rabia en cerdos. El sistema de liberación fue producido al mezclar los polímeros de Atrigel[®] (ácidos polilácticos y poliglicólicos) con solvente y la vacuna (Rathbone y Martínez, 2002).

10.7.6. Acetato Isobutirato de sacarosa (SABER[™]) (Schering-Plough Animal Health, USA).

El Acetato isobutirato de sacarosa mejor conocido por sus siglas en inglés SAIB (S=sucrose, A=acetate, IB=isobutyrate) es un derivado hidrofóbico de la sacarosa completamente esterificado. El SAIB posee algunas propiedades inusuales incluyendo una alta hidrofobicidad y alta viscosidad. Esas propiedades pueden ser explotadas para proveer una liberación prolongada de fármacos por períodos de unas pocas horas hasta varias semanas (Rathbone y Martínez, 2002).

La adición de pequeñas cantidades de solventes orgánicos al SAIB reduce su viscosidad a una consistencia inyectable para la liberación del fármaco (Rathbone y Martínez, 2002).

En la inyección, el SAIB, forma un depósito de alta viscosidad a partir del cual el fármaco difunde lentamente (Rathbone y Martínez, 2002). Una vez en el interior del cuerpo, el solvente se disipa y se forma un implante biodegradable semisólido. El uso de diferentes solventes y aditivos puede alterar la duración de la liberación del sistema SABER desde horas hasta meses (Rothen, Dahn y Gurny, 2000).

Ésta tecnología ha sido investigada para la liberación de deslorelina, un potente análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), para inducir la ovulación a un tiempo preciso y predecible en yeguas y cerdas antes de la inseminación artificial (Rathbone y Martínez, 2002).

Otros productos bajo investigación que usan ésta tecnología incluyen el SABER Mate b (para ganado bovino), una formulación de corta acción que libera de manera controlada acetato de deslorelina **OVSYNCH[®]** (GnRH/ PGF 2_{α} /GnRH). Este producto es para la sincronización del desarrollo folicular, la regresión luteal y la ovulación (Rathbone y Martinez, 2002).

SABER Mate P (para porcinos) es una formulación de liberación controlada de corta acción de acetato de deslorelina para la estimulación de la ovulación dentro de 40 horas, en el estro de cerdas jóvenes y en cerdas adultas. Una formulación experimental SABER conteniendo varias cantidades de estradiol ha sido también reportada en la literatura para mantener la pseudopreñez en cerdas jóvenes (Rathbone y Martinez, 2002).

Nueva tecnología ha sido desarrollada para implantes sólidos, Van de Wijdeven en el 2002 describió un mini proyectil "hollowed-out", el cual está cargado con el fármaco. El dispositivo está retenido / agarrado, 3-10 mm en la piel de los animales durante la liberación, así evita la contaminación cruzada entre el manipulador y el animal. Otros dispositivos "ballistic", incluyen los dispositivos lanzables usados en el manejo de la vida salvaje (Medlicott, Wadron y Foster, 2004).

10.8. Conclusiones.

En la ruta subcutánea, los implantes para oreja son preferidos sobre aquellos insertados subcutáneamente en otros sitios del cuerpo. Sin embargo, el uso preferencial de los implantes para oreja contra la administración intravaginal es debatible o discutible. La facilidad de la administración es un factor crucial en la aceptación exitosa de un sistema de liberación en animales y depende en gran medida de las instalaciones o facilidades de manipulación del animal, el número y la experiencia del personal disponible y de la docilidad de los animales. Rathbone y col., (1998), mencionan que se notó que cuando se usan implantes subcutáneos en la oreja, los animales requieren mayor confinamiento durante la administración comparados con la administración intravaginal de un PRID. Esta observación debe tener implicaciones en las granjas comerciales en donde las instalaciones de manipulación y la cantidad de personal no son ideales (Rathbone y col., 1998).

Usar implantes que promueven el crecimiento es uno de los métodos costo-efectivos de asegurar la ganancia y eficiencia en el ganado bovino. Propiamente los programas diseñados de implantes deberán tomar en cuenta la edad del animal, el sexo, peso, la raza o progenie y los objetivos de mercado. La carne y otros productos animales del ganado implantado con promotores del crecimiento son tan seguros y aceptables como los productos comparables derivados del ganado no implantado y son más bajos en hormonas de lo concerniente a otros muchos alimentos que comúnmente se consumen.

Las formulaciones son usadas para eliminar parásitos, sincronización del estro, mejorar el crecimiento, reducción de tumores, control de la diabetes y vacunas en animales (Medlicott, Wadron y Foster, 2004).

XI. CONCLUSIONES.

★ Esta tesis se elaboro con base en la investigación, recopilación, depuración y sistematización de la información de diversas fuentes (17 libros, 12 artículos científicos especializados, 20 sitios en internet y 1 tesina), relacionada con la liberación modificada de fármacos y su aplicación en el área de la medicina veterinaria para las vías de administración oral, intravaginal y subcutánea.

★ En ésta tesis se mostró que existe una gran variedad de sistemas de liberación modificada de fármacos que han demostrado sus beneficios e inconvenientes y han resultado en productos comerciales altamente benéficos para la práctica ganadera. Muchos de esos productos son el resultado de un esfuerzo multidisciplinario, en donde farmacéuticos, médicos veterinarios zootecnistas e ingenieros (en cómputo, electrónica, materiales) reúnen sus conocimientos y habilidades para desarrollar sistemas de liberación complejos y novedosos.

★ La FES Cuautitlán cuenta con las condiciones en cuanto a especialistas en el áreas de farmacia y en el área veterinaria y con instalaciones apropiadas que la sitúan en una posición ventajosa para la investigación, desarrollo, manufactura y aplicación de los sistemas de liberación modificada de fármacos.

★ En el área de la medicina veterinaria actualmente se están desarrollando sistemas de liberación de fármacos tecnológicamente avanzados administrados por vías no convencionales que son capaces de liberar al activo de una manera más controlada y predecible y éstos son producto del desarrollo de formulaciones que se han mejorado y /o desarrollado resultando en sistemas de liberación innovadores y altamente eficaces y aunque principalmente dichos productos están dirigidos al área de los animales de producción, dichas tecnologías farmacéuticas se están aplicando también para el área de los animales de compañía.

★ Las vías de administración de fármacos oral, intravaginal y subcutánea, son algunas de las más utilizadas en la práctica ganadera; se sugiere que se elabore un material bibliográfico relacionado con otras vías de administración tales como la tópica (ocular y mucosal), transdérmica, vaginal, uterina, transalveolar, intramuscular e intramamaria, y así mismo, que se desarrollen programas multimedia en donde mediante un ambiente interactivo pueda mejorarse y complementarse la preparación del farmacéutico que desee involucrarse en ésta área de trabajo.

★ El farmacéutico que desee practicar en ésta área tendrá que complementar sus estudios de farmacia con la química, bioquímica (metabolismo), farmacología (mecanismo), terapéutica y farmacia (formas de dosificación) y con las características farmacocinéticas de los principios activos en las formulaciones veterinarias, así como estudiar lo relacionado con la anatomía y fisiología animal de las especies animales de interés.

★ La salud de los animales es importante para preservar la seguridad de los humanos en cuanto al suministro de alimento se refiere o por el contacto cotidiano con ellos, existen normas que regulan el aspecto de los residuos de fármacos y sus metabolitos en tejidos y otros productos animales destinados para el consumo humano, así que de cumplir con la normatividad establecida y llevar acabo pruebas de control de residuos y acatando los tiempos de retiro establecidos, no tendría porqué haber implicaciones terapéuticas y de seguridad para los humanos quienes consumimos dichos productos, Actualmente se están desarrollando alternativas para la administración de activos tales como los antibióticos en donde se busca maximizar el efecto terapéutico y minimizar el riesgo de desarrollo de resistencia como los sistemas pulsátiles y los implantes subcutáneos.

XII. BIBLIOGRAFIA.

1. Ahmed Imran and Kasraian Kasra. (2002). "Pharmaceutical challenges in veterinary product development". *Advanced drug delivery reviews*. 54. 871-882.
2. Amador González Enrique. (1999). "Fabricación de un bolo de liberación prolongada con sulfametazina sódica para el tratamiento de coccidiosis en cabras". Tesina. Unam. México, D.F.
3. Banker Gilbert S. (2002). "Modern pharmaceuticals". Cuarta edición. Editado por Gilbert S. Banker. Ed. Marcel Dekker. USA. Páginas 501-523, 725-733.
4. Cardinal John R. (1997). "Intraruminal Devices". *Advanced drug delivery reviews*. 28. 303-322.
5. Chien Yiew W. (1992). "Novel drug delivery systems". Segunda edición. Ed. Marcel Dekker, USA. Páginas 16-17, 489-494.
6. Craigmill Arthur and Corteight Kristy. (2002). "Food animal residue avoidance databank environmental toxicology". Universidad de California.
7. FAO. (2003). "Livestock sector report, México, Condiciones estructurales, evolución (1990-2000) y perspectivas (2010, 2020, 2030)". Food and Agriculture Organization of the United Nations.
8. García-Pelayo y Gross. (1983). "Diccionario Larousse de la lengua española". Ediciones Larousse. México.
9. Ghebre-Sellassie Isaac. (1989). "Pharmaceutical pelletization technology". Ed. Marcel Dekker, USA. Páginas 1-9.
10. Gyurik Robert J. (1988). "Rumen retention devices" en Drug Delivery Devices. Editado por Praveen Tyle. Ed. Marcel Dekker, USA. Capítulo 4. Páginas 549-561.
11. Hardee Gregory E. y Baggot Desmond J. (1998). "Development and formulation of veterinary dosage forms". Segunda edición. Editado por Hardee Gregory E. y Baggot Desmond J. Ed. Marcel Dekker, USA.
12. Huerta Bravo Maximino. (2002). "Nutrición básica de rumiantes". Departamento de Zootecnia de la Universidad Autónoma de Chapingo, México.

13. Mathiowitz Edith. (1999). "Encyclopedia of controlled drug delivery". Volumen 1 y 2. Editado por Edith Mathiowitz. Ed. John Wiley and Sons, INC. USA,. Páginas 381-382, 1007-1034.
14. Mc. Guire J.L. (2000). "Pharmaceuticals classes, therapeutics, agents, areas of veterinary application". Volumen 4. Ed. Wiley-VCH. Alemania. Páginas 2109-2122.
15. Medlicott Natalie J, Waldron Niki A. and Foster, Todd P. (2004). "Sustained released veterinary parenteral products". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56 1345-1365.
16. Navarro Pruneda Gilberto. (1982). "Diccionario terminológico de ciencias veterinarias y zootecnia ingles-español". Ed. Científico-técnica. Ciudad de la Habana.
17. Páez Boggioni Raúl E. (1996). "Diccionario de medicina veterinaria y zootecnia ingles-español, español-inglés". UNAM. Ed. Centro de enseñanza de lenguas extranjeras. México.
18. Pope, David G. (1983). "Specialized dose dispensing equipment" en formulation of veterinary dosage forms". Editado por Jack Blodinger. Ed. Marcel Dekker, USA. Páginas 71-133.
19. Preston R. L. (1999). "Hormone containing growth promoting implants in farmed livestock". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 38. 123-138.
20. Rathbone Michael J., Macmillan Keith L., Bunt Craig R. and Burggraaf Shane. (1997). "Conceptual and commercially available intravaginal veterinary drug delivery systems". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 28. 363-392.
21. Rathbone Michael J., Macmillan Keith L., Inskeep Keith, Bunt Craig R. and Burggraaf Shane. (1998). "Fertility regulation in cattle". *Journal of Controlled Release*, 54. 117-148.
22. Rathbone Michael J., Kinder James E., Fike Karol, Kojima Freddie, Clopton Debra, Ogle Colin R. and Bunt Craig R. (2001). "Recent advances in bovine reproductive endocrinology and physiology and their impact on drug delivery system design for the control of the estrous cycle in cattle". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50. 277-320.
23. Rathbone Michael J. and Martinez Marilyn N. (2002). "Modified release drug delivery in veterinary medicine". *Drug Discovery Today*. 7 (5) 824-8249.

24. Rathbone Michael J., Cross Peter S., Künnemeyer Rainer, Bunt Craig R. and Carnegie Dale A. (2004). "Control, communication and monitoring of Intravaginal drug delivery in dairy cows". *International Journal of pharmaceutics*. 282. 35-44.
25. Remington Gennaro Alfonso. (1998). "Farmacia". Tomo 2. Ed. Panamericana. Argentina. Páginas 2536-2559.
26. Roman Fernando. (1990). "Innovación y desarrollo farmacéutico". Primera edición. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. Páginas 118-161.
27. Rothen-Weinhold Alexandra, Dahn Michel and Gurny Robert. (2000). "Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals". *Pharmaceutical Science and Technology Today*. 3 (7), 217-260.
28. Swarbrick James and Boylan James C. (1990). "Encyclopedia oh pharmaceutical techonology". Volumen 2. Ed. Marcel Dekker. USA. Páginas 52-56.
29. Swarbrick James and Boylan James C. (2002). "Encyclopedia oh pharmaceutical techonology". Segunda edición. Ed. Marcel Dekker. USA. Páginas 2932-2966.
30. Universidad de Oklahoma. (2001). "Eazi-breed, CIDR".
31. Vandamme Th. F. and Ellis K.J. (2004). "Issues and challenges in developing ruminal drug delivery systems". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56. 1415-1436.
32. Whittier Jack C. (1993). "Reproductive anatomy and physiology of the cow" Departament of animal Sciencies. Agricultural publication. University of Missouri.
33. Wise Donald L. (2000). "Handbook of pharmaceutical controlled release technology". Editado por Donald L. Wise. Ed. Marcel Dekker. USA. Páginas.431-463.
34. Wu Stephen H.W. and Papas Andreas. (1997). "Rumen-stable delivery systems". *Advanced Drug Delivery Reviews*. 28, 323-334.
35. Zobell Dale, Chapman Kim C. y Heaton Kevin. (2000). "Beef cattle Implants". Shering-Plough Animal Health. University extension. University of Nebraska. USA.
36. www.aapspharmsci.org, 2004.
37. www.alzet.com, 2004.
38. www.agresearch,crinz/celentis/products/smartshgot.htm, 2001.
39. www.durect.com, 2001.
40. www.fda.gov, 2004.

41. www.hiproanimalhealth.com, 2001.
42. www.inegi.gob.mx, 2005
43. www.jac.oupjournals.org/cgi/content/abstract/53/1/28, 2004.
44. www.mmhs.com/clinical/adult/spanish/derm/anatomy.htm, 2004.
45. www.nlm.nih.gov, 2004.
46. www.sagarpa.gob.mx, 2005.
47. www.senasica.sagarpa.gob.mx, 2004.
48. www.thornbiosciencellc.com/research/index.html, 2002.
49. www.ub.es/,2004 www.ub.es/legmh/capitols/sunyenegre.pdf, 2004.
50. www.viarural.com, 2005.