



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**"Liberación controlada de ixodicidas de uso veterinario.
Aspectos tecnológicos"**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA
JULIO CÉSAR ESQUIVEL VILLARRUEL



MÉXICO, D.F.

2007



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.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Fuentes Sixtos Honoria
Vocal	Prof. Amador González Enrique
Secretario	Prof. Bernad Bernad Ma. Josefa
1er. Suplente	Prof. San Vicente Aguilar Horacio
2do. Suplente	Prof. González Robledo Joaquín

Sitio en donde se desarrolló el tema:

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

Nombre completo y firma del asesor del tema:

DRA. MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD

Nombre completo y firma del sustentante:

JULIO CÉSAR ESQUIVEL VILLARRUEL

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada con todo mi amor y mi cariño a mis padres, quienes en todo momento me han apoyado incondicionalmente y a quienes nunca podré pagarles todo lo que han hecho por mí. Espero algún día poder regresarles aunque sea un poquito de todo lo que me han dado. Y que Dios me los cuide siempre.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme fuerza durante todo el camino, por ser mi luz en los momentos de más oscuridad y por que gracias a él he encontrado el camino de la felicidad.

A mis padres por que siempre me han dado la atención, la confianza y el cariño a manos llenas, por que me han dado sus valiosos consejos y su comprensión y por que siempre han respetado e incluso apoyado todas mis decisiones.

A mis hermanos por que nunca me han dado la espalda a pesar de que a veces pasemos malos momentos y por que han sabido ser además de buenos hermanos buenos amigos, espero que les vaya muy bien en todo lo que hagan.

A mi pequeña princesita, a la cual conocí en la carrera, de la cual me enamoré y a quien nunca voy a poder olvidar, por que me dio todo su cariño, comprensión y apoyo en todos los sentidos sin esperar nunca nada a cambio, por que siempre hemos hecho un gran equipo y gracias a ella logré aumentar mis aspiraciones. Que Dios te bendiga, por que eres una persona maravillosa ojalá que podamos realizar todos nuestros sueños juntos.

A Fina por ser una persona tan sencilla y tan buena gente, por toda la atención que nos brindó, aún cuando no tenía por que hacerlo y por que gracias a ella, hemos logrado realizar este trabajo.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCIÓN	3
III.	OBJETIVOS	4
IV.	GENERALIDADES	5
1.0	FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	6
1.1	VENTAJAS TEÓRICAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	7
1.2	FÁRMACOS QUE PRESENTAN VENTAJAS AL SER FORMULADOS COMO FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....	8
2.0	RETOS Y OPORTUNIDADES.....	9
3.0	LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN ANIMALES.....	13
3.1	APLICACIONES FUTURAS DE LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN ANIMALES.....	14
4.0	RETOS EN LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN VETERINARIA Y CONSIDERACIONES ESPECIALES.....	15
5.0	MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN VETERINARIA.....	16
V.	GARRAPATAS	20
1.0	CARACTERÍSTICAS DE LAS GARRAPATAS.....	21
2.0	CONTROL NATURAL DE GARRAPATAS.....	26
3.0	CONTROL QUÍMICO.....	27
4.0	SECRECIONES DE GLÁNDULAS SALIVALES DE LA GARRAPATA <i>Ixodes</i>	28
VI.	IXODICIDAS	32
1.0	CONSIDERACIONES GENERALES DE LOS IXODICIDAS.....	41
2.0	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS IXODICIDAS PARA SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA.....	42
2.1	FORMULACIONES ORALES.....	43
2.2	SISTEMAS PARENTERALES.....	47
2.2.1	IMPLANTES.....	48
2.3	FORMAS DE DOSIFICACIÓN TÓPICA.....	50
2.3.1	SISTEMAS BASADOS EN FASE OLEOSA “SPOT-ON”.....	53

2.3.2	ETIQUETAS DE OREJA.....	54
2.3.3	COLLARES.....	55
VII.	ASPECTOS TECNOLÓGICOS	58
VIII.	MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE GARRPATAS	64
IX.	CONCLUSIONES	67
X.	BIBLIOGRAFÍA	68

I. RESUMEN

Hay muchas similitudes entre la industria farmacéutica de salud humana y animal. Ambas industrias están dirigiendo su investigación para tener una presencia global, están altamente reguladas, y tienen ganancia en un ambiente competitivo de negocios. Sin embargo, hay notables diferencias entre una y otra. Existen consideraciones especiales en el desarrollo de medicamentos de uso veterinario, algunos presentan sensibilidad a la intemperie, se tiene existencia de múltiples especies, hay variabilidad en el peso de los animales, sometimiento de los mismos, hay que asegurar la calidad de los alimentos para el consumidor y existen diferentes prácticas de cuidado del ganado.¹

La tecnología de liberación de fármacos ha jugado un papel importante en el desarrollo de la industria farmacéutica de salud animal. A su vez, ésta ha sido una pionera en la aplicación de la misma. La necesidad por el desarrollo de una nueva tecnología de liberación de fármacos para salud animal es conducida por cinco factores principales:

- acrecentar la comodidad y conformidad del consumidor,
- mejorar la farmacocinética de los fármacos,
- prolongar la vida de patente,
- resguardar la seguridad del consumidor, y por último,
- asegurar que la liberación del fármaco se realice en el sitio de acción¹.

El objetivo de formular un fármaco veterinario dentro de una forma de dosificación de liberación controlada es debido a que se produce un producto,

el cual libera el fármaco a una velocidad predeterminada durante un periodo dado y que cumple con el objetivo de la terapéutica de la veterinaria.

De acuerdo con lo ya mencionado, los medicamentos de liberación controlada pueden proporcionar grandes ventajas, sobre todo para el control de plagas en el ganado. Una variedad de insectos, garrapatas y ácaros pueden afectar el bienestar y productividad de animales de ganado. Estos artrópodos pueden causar pérdida de sangre, creciente susceptibilidad a enfermedades e infecciones, transmisión de enfermedades, además de provocar enojo e irritación que generalmente pueden interferir con los patrones de alimentación y descanso del hospedero². Lo anterior, supone en nuestro país una pérdida anual aproximadamente de 17 millones de pesos.

II. INTRODUCCIÓN

Las pulgas y garrapatas representan un gran problema para la mayoría de los animales de producción y compañía, por ello no es sorprendente que el mercado para el control de esos ectoparásitos sea uno de los más grandes. Así, el control de parásitos en animales de compañía representa cerca del 40% del gasto total en medicamentos. Aproximadamente, la mitad de ese porcentaje consiste en el control de ectoparásitos.

Existen numerosas oportunidades para desarrollar los sistemas de liberación de fármacos veterinarios que realizan labores importantes para animales domésticos y de granja. Éstos, acoplados con el objetivo de una administración menos frecuente, han estimulado el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos que han sido desarrollados para el empleo en animales²⁻⁴. Hasta el momento, la mayoría de compuestos veterinarios son dirigidos hacia la liberación modificada (principalmente prolongada), incluyendo antibióticos, agentes antiparasitarios, hormonas para la sincronización del estro, esteroides para el control de fertilidad (en animales domésticos) y promotores del crecimiento.

III. OBJETIVOS

- Proporcionar un panorama general sobre la importancia del control de garrapatas, utilizando para ello ixodicidas de liberación controlada.
- Revisar aspectos tecnológicos involucrados en la fabricación de ixodicidas de liberación controlada.
- Proveer una revisión sobre los tipos de ixodicidas que existen, con el fin de que sirvan como una herramienta de trabajo para los profesionistas en el área que deseen enfocar su investigación hacia la erradicación o control de esta ectoparasitosis.

IV. GENERALIDADES

La industria veterinaria refleja los cambios que se van dando con la economía y sociedad humana. Por ejemplo, como la gente llega a estar envuelta en la tecnología moderna, encontramos un decremento en la estructura familiar y un incremento en el número de individuos que conducen su vida de una manera relativamente solitaria. Como resultado de esto, los animales de compañía han tomado una creciente importancia dentro de los hogares, de tal forma que la medicina veterinaria se ha incrementado de manera similar a la medicina humana⁵. Los tratamientos terapéuticos son comúnmente solicitados por condiciones veterinarias tales como cáncer⁶, ansiedad^{7, 8}, dolor^{9, 10} e hipertensión¹¹. Esta similitud concerniente con la clínica humana hace que las compañías farmacéuticas vean la oportunidad de obtener un gran regreso de su inversión a través de sub-productos veterinarios de sus productos humanos aprobados⁵.

Incluso un observador ocasional de tendencias notará que los productos farmacéuticos para animales pequeños constituyen un área importante de crecimiento dentro de la industria farmacéutica de salud animal. Basado sobre una revisión del AHI (*Animal Health Institute*, Instituto de Salud Animal) en 2001, las ventas de productos para animales domésticos han aumentado a 45 % dentro del mercado de medicamentos de uso veterinario. Las ventas de productos de salud animal en los E.U.A. durante el 2000 fueron de 4.21 billones de dólares (un billón de dólares americanos es equivalente a mil millones de pesos). Entre miembros del AHI (que representan aproximadamente el 80 por ciento de la industria de salud animal de los EU), las ventas para productos usados en la ganadería y la volatería sumó 1.8 billones de dólares, mientras

que ventas de productos de salud animal correspondientes a animales domésticos sumaron 1.5 billones de dólares⁵. Lo cual, en conjunto, proporciona una suma económica realmente interesante.

Por el lado de los alimentos procedentes de animales, las oportunidades para un mayor crecimiento económico siguen cambiando estrechamente las prácticas de cuidado de los animales de producción y expectativas del consumidor. Por ejemplo, el manejo de estos hacia costos disminuidos y carnes con menos grasa debe dirigir al desarrollo de fármacos que alteran el crecimiento para incrementar la masa sin grasa así como la eficacia de la comida¹²⁻¹⁴. La posibilidad de cambiar estos atributos vía la modificación genética también está siendo explorada. Sin embargo, estas intervenciones causan cierta preocupación entre los consumidores los cuales han expresado la incertidumbre en cuanto al impacto de estas manipulaciones sobre la seguridad de los alimentos para los seres humanos y para el medio ambiente⁵.

1.0 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo.

La terminología empleada para estos sistemas no es lo bastante precisa y todavía no existe armonización.

El término “liberación modificada” es el que emplean las farmacopeas europea y americana como alternativa a la expresión convencional *formas retard*. Estrictamente la denominación de *formas retard* sólo debería utilizarse

para las formas de liberación retardada. Las formas de liberación modificada se clasifican en:

Formas de liberación retardada

El principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico (no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico). Generalmente, son formas con cubierta entérica, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado.

Formas de liberación controlada

El principio activo se libera siguiendo una cinética de orden cero (la velocidad de liberación es *limitante* en el proceso de absorción), alargándose el efecto terapéutico. Se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata.

Formas de liberación prolongada

El principio activo se libera durante un lapso de tiempo prolongado.

1.1 VENTAJAS TEÓRICAS DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

.- Reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico, además permiten que los medicamentos con una duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia. Sin embargo, esta posología puede tener algunos inconvenientes como:

Sobredosificación: puede haber confusión con la administración de su dosis y repetirla a lo largo del día.

Infradosificación: la pérdida de dosis es particularmente problemática en preparados de administración única semanal o diaria, porque se pueden producir niveles plasmáticos subterapéuticos de forma prolongada.

.- Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas. La reducción de picos plasmáticos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida; pero también se evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico con la consiguiente pérdida de eficacia.

.- Control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. Este es el caso de las formas con cubierta entérica que liberan el fármaco directamente en el intestino delgado. Esto permite proteger al fármaco de la degradación por el ácido del estómago y también proteger teóricamente el estómago de una posible acción gastrolesiva del medicamento.

1.2 FÁRMACOS QUE PRESENTAN VENTAJAS AL SER FORMULADOS COMO FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

.- *Fármacos con estrecho margen terapéutico* para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad. Este es el caso de la teofilina o el litio, por ejemplo.

.- *Fármacos que se absorben rápidamente*, como nifedipino, si se formulan de esta manera, se pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones tensión arterial).

Otros antagonistas del calcio, como diltiazem y verapamilo, también presentan menos efectos adversos y también se disminuye el número de tomas diarias¹⁵.

2.0 RETOS Y OPORTUNIDADES

En el campo de la veterinaria, el desarrollo de nuevas rutas de administración o nuevos sistemas de liberación capaces de controlar la liberación del fármaco son de considerable interés. Debido al gran número de animales que producen alimento y el problema asociado con la administración de fármacos a esos animales, los mercados potenciales son enormes y sólo podrán estar cubiertos completamente si mejoran las viejas formas de dosificación, dando lugar a formulaciones prácticas y efectivas^{16, 17}.

El manejo de los alimentos provenientes de animales para reducir costos también ha alentado el crecimiento de mega granjas. Sin embargo, la presencia de grandes poblaciones de animales hace necesario el control cuidadoso de la invasión potencial de patógenos infecciosos, lo cual resulta en la necesidad para el control y el tratamiento de enfermedades, haciendo necesaria también una terapia de antibióticos y antiparasitarios efectivos. Con la evolución de estas terapias viene la importancia de establecer directrices para el empleo sensato de fármacos. En cuanto a esto, el empleo prudente de plaguicidas y antibióticos en animales que producen alimento conlleva a varios beneficios de salud pública. Estos incluyen¹⁸:

- Reducción en la incidencia de infecciones que amenazan la vida en hatos y rebaños.
- Tratamiento eficaz de serias infecciones sistémicas.
- Reducción en el costo de la carne, leche y huevos.

Por otro lado las preocupaciones de interés en cuanto a la extensión de microorganismos resistentes han acortado en cierta manera el desarrollo de nuevas entidades químicas. Por lo tanto, empresas farmacéuticas exploran mecanismos para maximizar la eficacia y la facilidad de administración de los plaguicidas y antibióticos veterinarios aprobados, reduciendo al mínimo el riesgo de resistencia al fármaco⁵.

Existen numerosas oportunidades para desarrollar sistemas de liberación de fármacos veterinarios que cumplan con características adecuadas para animales de compañía y de producción, tales como las mencionados en el párrafo anterior. Éstos, acoplados con el objetivo de una administración menos frecuente, han estimulado el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos que han sido desarrollados para el empleo en animales²⁻⁴. Hasta el momento, la mayoría de compuestos veterinarios son dirigidos hacia la liberación modificada en particular sostenida, incluyendo antibióticos, agentes antiparasitarios, insecticidas, ixodicidas, hormonas para la sincronización del estro, esteroides para el control de fertilidad y promotores del crecimiento. Tales compuestos han sido formulados satisfactoriamente en las formas farmacéuticas que incluyen^{5, 17}:

- Sistemas subcutáneos implantables, tales como implantes de oreja para liberación hormonal.
- Sistemas implantables veterinarios terapéuticos que pueden liberar al fármaco en patrones pulsátiles de orden cero (por ejemplo antibióticos, promotores del crecimiento, somatotropina y parasiticidas).
- Microesferas y microcápsulas para inyección directa de fármaco en el sitio de acción (p. ej. administración intramamaria en el tratamiento de mastitis bovina).
- Formulaciones inyectables de liberación controlada a base de aceites (por ejemplo oxitetraciclina).
- Formulaciones “spot-on” (pequeño volumen) en base oleosa que son añadidas directamente a la piel y pueden liberar el fármaco durante un mes (por ejemplo productos antiparasitarios para empleo en animales domésticos).
- Etiquetas de oreja y collares para el control de moscas y ectoparásitos en el ganado vacuno y animales domésticos, respectivamente. En ambos casos, los agentes activos son liberados durante varios meses y se encuentran disponibles en la superficie total del cuerpo mediante movimientos normales del animal.
- Insertos oftálmicos que liberan directamente el fármaco al ojo, incluyendo agentes antiglaucoma, fármacos antibacteriales, compuestos antiinflamatorios y agentes midriáticos.
- Dispositivos tópicos orales que son aplicados directamente en la mucosa bucal y son usados para prevenir o tratar la gingivitis y la enfermedad periodontal en perros⁵.

Los sistemas de liberación controlada de fármacos para la industria veterinaria son innovadores en su diseño y retan al formulador. Esto es debido a los requerimientos implícitos de liberación del fármaco y/o al ambiente en el cual se encontrarán finalmente.

Comparados con los productos de liberación controlada para humanos, los productos veterinarios son diseñados para liberar el fármaco por periodos de tiempo muy largos (semanas o meses, comparado con horas o días), ya que los encargados del cuidado de los animales perderían mucho tiempo en estar administrando el medicamento a cada animal en intervalos de tiempo tan cortos, además de que implicaría un costo mayor y sería demasiado tedioso para los animales una frecuente administración del medicamento².

Además, al formular productos veterinarios de liberación controlada, se deben tomar en cuenta algunos aspectos en cuanto a las variaciones fisiológicas entre las especies animales (por ejemplo las diferencias anatómicas observadas en rumiantes comparados con animales monogástricos, diferencias en la velocidad de biotransformación de fármacos, etc.); cada producto para aplicación veterinaria tendrá que ser diseñado específicamente. Este diseño dependerá de la eficacia y potencia del fármaco en el sitio de acción de las especies¹⁷.

Aunado a lo anterior, el ambiente en el cual el sistema de liberación es colocado puede ser brusco (p. ej. El rumen; el cual contiene componentes abrasivos, presiones elevadas, grandes volúmenes de fluidos etc.) y debe ser

expuesto a temperaturas elevadas además de una humedad asociada con el sitio de administración para largos periodos.

De acuerdo con lo anterior, se debe tener cuidado al elegir los componentes de los sistemas de liberación de fármacos para veterinaria. La mayoría son fabricados con polímeros, los cuales son biocompatibles, biológicamente inactivos, tienen aprobación regulatoria y algunos son baratos².

3.0 LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN ANIMALES

En la medicina veterinaria, las principales razones para el desarrollo de un fármaco dentro de un sistema de liberación modificada, son reducir el estrés del animal, así como los costos en términos de dinero y tiempo¹⁷.

Los sistemas de liberación modificada son más convenientes de administrar que repetidas dosis en inyección, además de que permiten conocer la cantidad de fármaco administrado; en contraste con la administración de fármaco en el agua de beber o en la comida. Además, estas formas de dosificación, pueden también reducir la exposición del ser humano a compuestos que sean poco confiables o totalmente peligrosos de manejar¹⁷. Otras ventajas de estos sistemas es que alcanzan efectos terapéuticos por periodos prolongados, lo cual ofrece beneficios tales como una administración de medicamentos menos frecuente que hacen deseable el desarrollo comercial de este tipo de productos a través de crecientes ventas y mayor protección de las patentes^{17, 19}; ofrecen también mayor comodidad del paciente, creando así productos más efectivos, se tiene una reducción de efectos secundarios en el animal y comodidad adicional al dueño del animal. El estrés es a menudo

reducido tanto para el animal como para el dueño del animal debido a la dosificación poco frecuente asociada con la liberación del fármaco en una administración de un medicamento de liberación controlada.

Mientras que la vía oral sigue siendo la ruta primaria de administración, la ruta parenteral ofrece ventajas cuando la ruta oral se dificulta, por ejemplo, la variabilidad entre las especies causada por diferencias en la absorción oral, especialmente entre animales rumiantes y no rumiantes, podría ser minimizada con la administración parenteral. Las formas de dosificación parenteral de liberación controlada pueden ser difíciles de desarrollar debido a la necesidad de entender la absorción en el sitio de acción, los residuos de fármaco en el tejido, la irritación del tejido, inyectabilidad y retención, estabilidad del producto, manufactura de la formulación, métodos analíticos y empaçado ¹⁹.

3.1 APLICACIONES FUTURAS DE LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN ANIMALES

Existen varias posibles oportunidades para la aplicación de medicamentos de liberación controlada en animales. Un área de gran importancia es la de promoción del crecimiento y producción de leche y, es probable que los sistemas inyectables microparticulados serán el método de elección para la liberación de varias sustancias bioactivas. La administración de antibióticos para el tratamiento de infecciones, así como de ixodicidas para el control de plagas ofrece un área adicional de oportunidades para el desarrollo de sistemas de liberación controlada biodegradables o no biodegradables¹⁷.

4.0 RETOS EN LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN VETERINARIA Y CONSIDERACIONES ESPECIALES

La industria farmacéutica en salud animal muestra algunos de los mismos retos en formulación que las compañías farmacéuticas de salud humana. Sin embargo, la diversidad de especies y crías, la clasificación en tamaños de cuerpo, diferencias regionales, diferencias en metabolismo y biológicas, variaciones de temporada, estados de enfermedad, economía y otros factores complican las estrategias de liberación del fármaco para formulaciones veterinarias.

Las diferencias que existen en las especies afectan el diseño y desempeño de las formas de dosificación veterinaria, incluyendo diferencias ADME (Administración, Distribución, Metabolismo y Excreción), hábitos de alimentación, ambiente, edad y prácticas de su manejo por parte de los ganaderos.

Las diferencias en el metabolismo de cada especie pueden afectar la excreción del fármaco. Las diferencias en el peso del animal que ocurren dentro y entre las especies presenta un reto para desarrollar un producto veterinario diferente¹.

Los rumiantes son una clase de animales de gran importancia económica, que pasan gran parte de su vida pastando. Éstos, presentan retos significativos para los científicos del área de liberación de fármacos, quienes deben desarrollar métodos de administración que aseguren la protección contra

la enfermedad por largos períodos de tiempo y minimicen el manejo durante la estación de pastoreo¹⁷.

5.0 MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA EN VETERINARIA

Históricamente, las formas farmacéuticas orales e inyectables han sido las primeras formas de dosificación veterinaria. Sin embargo, la tendencia hacia los productos farmacéuticos de animales de compañía y de producción ha resultado en el lanzamiento de varias formas de dosificación convenientes, tales como “pour-on” (tópicos a gran volumen), “spot-on” (tópicos en menores volúmenes) y tabletas palatables, tal y como se ilustra en las Tablas 1 y 2¹.

Tabla 1. Productos recientes de veterinaria para animales de compañía.

Producto	Formulación
Program (lufenuron)	Tableta (perros) Suspension oral (gatos) Inyección (gatos)
Frontline (fipronil)	Spray (perros/ gatos) Spot-on (perros/ gatos)
Advantage (imidacloprid)	Spot-on (perros/ gatos)
Anipryl (selegiline)	Tableta (perros)
Clomicalm (clomipramina)	Tableta (perros)
Enacard (enalapril)	Tableta (perros)
Gastrogard (omeprazol)	Pasta oral (caballos)
Revolution (selamectina)	Spot-on (perros)
Rimadyl (carprofeno)	Tableta (perros) Inyectable (perros)
Sentinel (milbemicina)	Tableta (perros)
Droncit (praziquantel)	Tableta (perros) Inyectable (perros)

Tabla 2 Fármacos utilizados contra ectoparásitos en animales de producción

Producto	Formulación
Bombard (amitraz)	Baños
Cydectin NF (moxidectina)	inyectable
Bayticol Plus P.O. (Flumetrina/Cyflutrina)	Pour-on
Ganafos (Coumafos)	Baño
Bayticol (Flumetrina)	Baño
Ultimate pour-on (alfa cipermetrina)	Pour-on
Butox (Deltametrina)	Baño
Ectoline Pour on (Fipronil)	Pour-on

El principal mercado para la aplicación de tecnología de liberación controlada en el campo de la industria veterinaria es el control y la prevención de enfermedades por medio de la liberación de agentes antiparasitarios, insecticidas, ixodicidas y antimicrobianos a animales domésticos y productores de alimento (animales de producción)¹.

Otros mercados incluyen el control de la fertilidad en animales domésticos, promoción del crecimiento y administración de agentes nutricionales (por medio de la liberación de elementos traza) a animales productores de alimento ¹⁷.

De un total de \$7 billones de dólares obtenidos del mercado en 1998, para la industria farmacéutica veterinaria, alrededor de \$1 billón podrían ser atribuidos a las formas de dosificación de liberación controlada. En particular los productos de liberación sostenida parenteral resultan en un estimado de 40% (\$0.4 billones). Las principales áreas de tratamiento son las enfermedades

respiratorias, eficiencia en el alimento, mejora en el crecimiento, así como el aumento y mejora de la leche¹⁹, cabe hacer notar que las dos últimas áreas mencionadas tienen mucho que ver con el control de plagas que pueden afectar a los animales, tales como garrapatas, pulgas, gusanos y otros parásitos así como agentes infecciosos por ejemplo bacterias, que pueden causar graves enfermedades al animal.

Los productos que dominan el mercado farmacéutico de salud animal, contando con un 70% de ventas (Fig.1).¹, es el destinado a animales de producción.

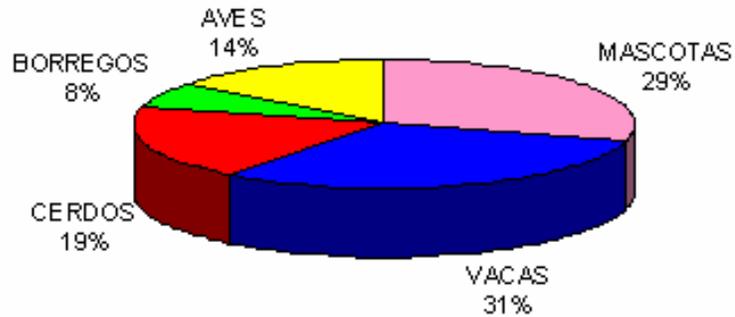


Figura 1. Comparación de las distintas áreas de mercado de animales de ganado (vacuno, porcino, bovino y avícola) y animales domésticos, en la cual se observa que el 70% del mercado corresponde a productos para animales de ganado.

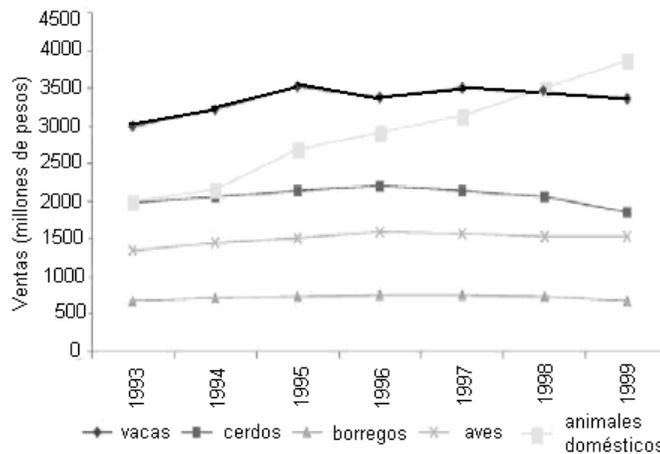


Figura 2. Cambios en las ventas para ganado y animales de compañía desde 1993 hasta 1999

El reciente cambio en el enfoque a animales domésticos ha sido dirigido particularmente por los factores económicos, ambientales y regulatorios. Como resultado, numerosas compañías farmacéuticas han buscado introducir nuevas entidades químicas (*NCEs, New Chemical Entities*) dentro del sector de animales domésticos en áreas terapéuticas comunes.

En la siguiente tabla se muestra la producción pecuaria en México de 2000 a 2005 en donde se observa que la producción de alimentos procedentes de animales ha ido en aumento. Con esto se demuestra también que la industria pecuaria es un área de gran interés

Tabla 3 Producción pecuaria en México de 2000 a 2005, 2005* preliminar, 1/ miles de toneladas, 2/ millones de litros ²⁰

	2000	2001	2002	2003	2004	2005*
Leche 2/	9,442.6	9,640.6	9,804.8	9,936.197	10,025.3	10,015.8
Bovino	9,311.4	9,500.7	9,658.3	9,784.4	9,864.3	9,854.8
Caprino	131.2	139.9	146.5	151.8	161.0	161.0
Carne 1/	4,359.5	4,483.0	4,720.9	4,804.5	4,998.6	5,104.3
Bovino	1,408.6	1,428.4	1,467.6	1,503.8	1,543.7	1,559.1
Porcino	1,030.0	1,057.8	1,070.2	1,035.3	1,064.4	1,087.8
Ovino	38.8	36.0	38.2	42.2	44.3	45.4
Caprino	33.4	39.0	42.2	42.2	42.0	42.5
Pollo	1,825.2	1,897.5	2,075.8	2,155.6	2,279.8	2,344.7
Guajolote o pavo	23.5	24.1	26.9	25.4	24.4	24.7
Huevo para plato 1/	1,787.9	1,881.6	1,900.6	1,872.5	2,001.6	2,065.1
Miel 1/	58.9	55.8	58.9	57.0	56.9	52.1
Cera 1/	2.3	2.1	2.5	2.3	2.3	2.0
Lana 1/	4.2	4.3	4.2	4.5	4.5	4.2

V. GARRAPATAS

El hombre, a través de todas las épocas, se ha visto amenazado por los muchos caprichos de la naturaleza y para poder sobrevivir ha tenido que sostener una constante lucha con las otras especies del Reino Animal y con las muchas especies del Reino Vegetal. Entre estos competidores del Reino Animal y Vegetal se incluyen todos los microorganismos causantes de enfermedades, los cuales actúan como portadores y transmisores de éstas, y destruyen los alimentos.

Una variedad de insectos, garrapatas y ácaros, afectan el bienestar y productividad de animales de ganado. Estas plagas pueden causar pérdida de sangre, creciente susceptibilidad a enfermedades e infecciones, transmisión de enfermedades, además de provocar enojo e irritación que generalmente pueden interferir con los patrones de alimentación y descanso del hospedero. Los resultados directos de este parasitismo son: eficiencia reducida de la conversión a alimento, reducción de peso y disminución en la producción de leche o lana².

Dentro de una gran variedad de ectoparásitos, se considera a las garrapatas como uno de los peores enemigos del hombre. Todas ellas son parasíticas y muchas de ellas transmiten enfermedades al hombre y a los animales. Las garrapatas transmiten la piroplasmosis, gusanos parasíticos, virus, bacterias, espiroquetas, richetsias y toxinas paralíticas²¹.

Las garrapatas, de las cuales hay más de 500 especies alrededor del mundo, son artrópodos parasíticos relacionados cercanamente con los ácaros. Éstas son uno de los grupos de ectoparásitos más importantes que existen, no

solo por los daños directos que ocasionan al ganado, sino por la acción que tienen como vectores y reservorios de un gran número de agentes infecciosos.

1.0 CARACTERÍSTICAS DE LAS GARRAPATAS

Innumerables factores hacen que las garrapatas sean potentes transmisores de enfermedades: poseen un carapacho protector de quitina, muy duro, pueden soportar largos periodos sin alimentación, tienen un amplio margen de huéspedes, son tenaces hematófagos, depositan enormes cantidades de huevos y son capaces de regenerar extremidades perdidas y partes mutiladas de la boca²¹.

Las garrapatas actúan no solamente como vectores sino que también, sirven como depósito a ciertos agentes infecciosos. Los mamíferos son sus huéspedes principales, pero las aves y los reptiles, e incluso los anfibios son parasitados por ellas.²¹

A pesar de carecer de alas, las garrapatas se han diseminado ampliamente por todo el mundo. Esta dispersión se le atribuye al constante traslado que se hace de sus innumerables huéspedes. Aproximadamente, un 20% de las 500 especies de garrapatas que se conocen, han sido encontradas en el norte de América.²¹

Las garrapatas están vinculadas con el alacrán y la araña en la clase *Arácnida* y más estrechamente con los ácaros en el orden *Acarina*. El orden ha sido dividido en dos grandes familias: las garrapatas duras, *Ixodidae*, que poseen escudo o caparazón; y las llamadas garrapatas blandas, *Argasidae*, que carecen de escudo o caparazón dorsal.

Se diferencian de otros insectos por ciertas características muy bien definidas. El insecto adulto posee un cuerpo de tres segmentos:

1. Cabeza con ojos y antenas.
2. Tórax con seis patas, dos pares de espiráculos y, generalmente, uno o dos pares de alas.
3. Abdomen con genitales y ocho pares de espiráculos.

Las garrapatas son parásitos hematófagos de tamaño pequeño y sin alas que poseen:

1. Un tórax y cabeza unidos.
2. Ojos, si es que existen, pequeños y simples.
3. Una región bucal que sobresale del cuerpo, la cual consta de un hipostoma característico, que se encuentra provisto de una hilera longitudinal de dientes o dientecillos encorvados altamente especializados que rompen la piel del animal y palpos o pedipalpos.
4. Un cuerpo cubierto con una cutícula brillante de constitución coriácea que debido a su elasticidad, y particularmente en las hembras ixódidas adultas, o garrapatas duras, les permite crecer considerablemente durante la alimentación.
5. Los adultos y las ninfas tienen ocho patas; las larvas y pinolillos o garrapatas tiernas, tienen seis.

Suele decirse que las garrapatas son de uno, dos o tres huéspedes:

1. La garrapata de un solo huésped transcurre todo su periodo de desarrollo, desde larva joven hasta adulta madura, en un solo animal.

Por ejemplo, la garrapata de la fiebre del ganado, *Boophilus annulatus*.

2. La garrapata de dos huéspedes abandonan al primero cuando se convierte en larva o ninfa madura, la muda la realiza en el suelo y luego busca un segundo huésped para completar su desarrollo. Por ejemplo: la garrapata roja, *Rhipicephalus evertsi*.
3. La garrapata de tres huéspedes (ver figura 3) cuando es larva, se alimenta en un animal, el cual abandona para mudar; cuando es ninfa se adhiere a otro animal, el cual nuevamente abandona para mudar; y finalmente, cuando adulta se alimenta de un tercer animal. Los tres animales pueden ser de la misma o de diferentes especies. Por ejemplo: la garrapata del perro americano, *Dermacentor variabilis*.²¹

Existen cuatro fases en el ciclo de vida de una garrapata: el huevo, la larva (pinolillo o garrapata tierna de seis patas), la ninfa de ocho patas y el adulto. La transición entre una fase y otra, se efectúa mediante una o varias mudas, es decir, el desprendimiento del exoesqueleto. Los pasos en el desarrollo de las garrapatas no se limitan solo a ciertas estaciones del año. La adaptación de especies, la temperatura la humedad y la disponibilidad de huéspedes, son factores que influyen en su duración. El número de generaciones puede variar de entre 4 o 5 por año en las especies de un solo huésped como la garrapata de la fiebre del ganado, *Boophilus annulatus*; a sólo una por año en los miembros de la familia Argasidae o, aún, hasta solamente

una cada dos o más años en algunas especies de tres huéspedes, tales como la garrapata de la madera de la Montañas Rocosas, *Dermacentor venustus*.

CICLO DE VIDA ESQUEMÁTICO DE LA GARRAPATA

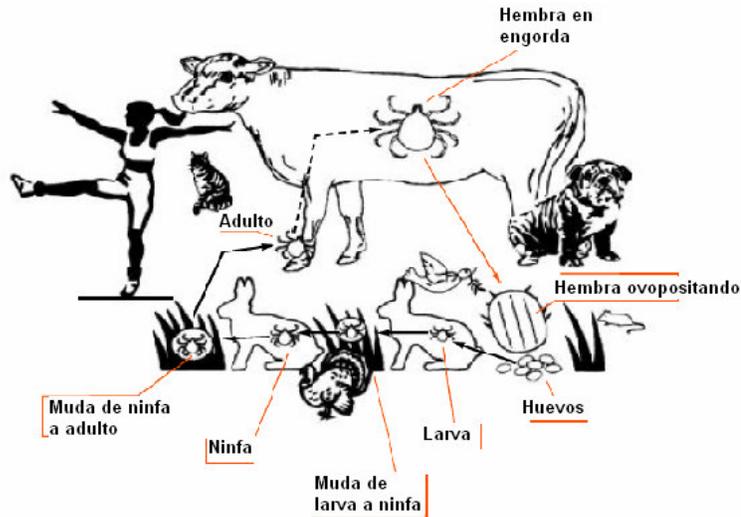


Figura 3. Ciclo de vida, el más común, de las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor occidentales*, *Amblyoma hebraeum*, y de un gran número de otras especies, en su mayoría exóticas. ²¹

Existen tres huéspedes y cada una de las fases de la garrapata se alimenta sobre uno distinto. Los organismos causantes de enfermedad, que fueron recolectados por la ninfa, pueden ser transmitidos por la garrapata adulta. Los organismos causantes de enfermedad que fueron adquiridos por el adulto pueden, ya sea morir, o ser pasados trans-ovaricamente para que sean transmitidos por los hijos de las garrapatas. ²¹

Las garrapatas son obligatoriamente parásitos, y la sangre es el alimento indispensable para su desarrollo. Para alimentarse, la mayoría de las garrapatas se adhieren a cualquier parte del huésped. Otras prefieren la papada, los hombros y la región entre las patas. La garrapata del caballo

tropical, *Dermacentor nitens*, generalmente prefiere la oreja. La garrapata espinosa del oído, *Otobius megnini*, se adhiere solamente dentro del interior del oído externo. La garrapata roja, *Rhicephalus evertsi*, a su vez, se alimenta en la región interna de la oreja durante sus estados larval y ninfal; y en la base de la cola o entre la patas traseras, cuando es adulta.²¹

Sujetándose firmemente con sus patas delanteras y levantando el abdomen, la garrapata atraviesa la piel del huésped con su aparato bucal. La rapidez con la cual se alimenta varía considerablemente en las diferentes especies, y aún en los diversos estados dentro de la misma especie. La ninfa de la garrapata espinosa del oído, *Otobius megnini* puede tomar hasta siete meses para nutrirse. Otras especies, como la garrapata adulta de las aves, *Argas persicus*, se nutren rápidamente. Debido a que se adhieren al huésped con menos firmeza, pueden soltarse rápidamente y alejarse en caso de peligro.

Durante la nutrición le inyectan secreciones salivales a la herida causada en el huésped, las cuales pueden irritar al mismo por semanas o meses. También durante la alimentación, un fluido claro (fluido coxal) es segregado por las glándulas que están implantadas entre el primero y el segundo par de patas. Se ha descubierto que ésta secreción, al menos en ciertas garrapatas, contiene un anticoagulante. Particularmente, durante la nutrición, las garrapatas excretan productos que pueden contener organismos patógenos, los cuales pueden penetrar en el cuerpo del animal a través del agujero producido por la mordida de éstas. Las mordidas de garrapatas, también hacen que las heridas sean propensas a infecciones secundarias.

Muchas especies de garrapatas son capaces de vivir durante largos periodos de tiempo sin alimentación y sin agua. Las ninfas por lo general viven más que las larvas.²¹

La humedad es un factor determinante en la longevidad de las garrapatas duras (Ixodidae). Su total ausencia es altamente destructiva; por otra parte, demasiada humedad, particularmente después de un largo periodo de ayuno, permite el crecimiento de hongos en las garrapatas, lo cual a menudo resulta fatal²¹.

2.0 CONTROL NATURAL DE GARRAPATAS

El tremendo potencial de reproducción que poseen las garrapatas es disminuido por los factores climatológicos y por los animales rapaces y parásitos. Al no existir estos impedimentos, las poblaciones de garrapatas aumentan considerablemente.²¹

Entre los factores climatológicos de mayor importancia se encuentra la temperatura y la humedad. El clima helado, particularmente un frío prolongado, es perjudicial para algunas especies de garrapatas, más que todo, por que las mata inmediatamente, pero también por que prolonga su inactividad en el suelo, donde es más probable que sean atacadas por los animales rapaces. El calor excesivo, la sequía o la lluvia, también ejercen un efecto adverso sobre algunas especies.²¹

Pájaros salvajes, aves de corral, ratas, ratones, hormigas y por lo menos dos especies de parásitos himenópteros (forma de avispa), toman parte en el control natural de garrapatas.²¹

3.0 CONTROL QUÍMICO

El método más efectivo para el control de las garrapatas es a través del uso de pesticidas químicos. Debido a que el método usual de dispersión de la garrapata se efectúa mediante el traslado del huésped, el control por pesticidas puede ser utilizado con efectividad en cuarentenas y puede ser incluido dentro de las regulaciones que rigen el transporte de animales. La combinación que se logra con el uso de pesticidas y la aplicación de cuarentena, resulta indispensable en las labores de erradicación.²¹

El control químico incluye el uso de pesticidas en spray, pesticidas para baños de inmersión, pesticidas en polvo, pesticidas para ser untados o pesticidas sistémicos. El uso de los pesticidas sistémicos es una forma relativamente nueva de afrontar el control de las pestes. Un pesticida sistémico puede ser definido como un producto químico que cuando se suministra a un animal en la forma de spray, inyección, bolo, bebida purgante o como complemento alimenticio, es absorbido por los tejidos del cuerpo de éste, ya sea en su forma original o como un metabolito y que resulta tóxico para los parásitos susceptibles que se alimentan de dichos tejidos²¹.

La mayoría de las especies de garrapatas pueden ser eficazmente controladas mediante el uso de pesticidas adecuados. Aquí “controlado eficazmente” significa la reducción de la población de garrapatas a un punto en el cual adquiere poca o ninguna importancia económica. Se diferencia del término “erradicación” en que éste último, significa aniquilar por completo a una especie que se encuentra en un área geográfica determinada.²¹

El prolongado período de adherencia y la capacidad de la garrapata *Ixodid* (ver figura 4) para transmitir una amplia gama de patógenos han

provocado el gran interés en estudiar la fisiología de la glándula salival y secreciones de glándulas salivales durante la alimentación de la garrapata; ya que como se mencionó anteriormente las secreciones salivales inyectadas en la herida causada al huésped pueden irritar al mismo por semanas o meses. Un interés adicional se relaciona con una secreción evidente de un tipo de acinus simple en las glándulas salivales de las garrapatas silvestres que asiste en la absorción de agua del aire insaturado²².



Figura 4. Imagen de la garrapata de pata negra hembra (*Ixodes scapularis*) se encuentra a lo largo de lugares boscosos o localizaciones con matorrales.

4.0 SECRECIONES DE GLÁNDULAS SALIVALES DE LA GARRAPATA *Ixodes*

Las garrapatas *Ixodes* son únicas entre los ectoparásitos en su asociación, relativamente a largo plazo, con el hospedero vertebrado.

Las garrapatas que pertenecen a la Familia *Ixodidae* en México, están representadas por siete géneros, en orden de importancia en perros, tanto por su nivel de infestación como por sus implicaciones en salud pública, son *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Boophilus* y otras de menor importancia en el ámbito de los animales de compañía son *Haemaphysalis* y *Aponomma*.

Los *Ixodidae*, son los principales vectores de patógenos que causan enfermedades tales como la fiebre moteada de las montañas rocosas, la enfermedad de Lyme, erliquiosis monocítica y granulocítica en humanos, y teileriosis y babesiosis en el ganado ²².

La garrapata femenina de estrella solitaria *Amblyomma americanum* (ver figura 5), por ejemplo, se sujeta y alimenta lentamente durante 7-14 días antes de un período de 24-48 h de alimentación rápida cuando engorda totalmente y se retira del hospedero. La hembra aumenta aproximadamente de 4 a 600 mg durante este período de adherencia. A pesar del aumento de peso sustancial, la cantidad de sangre bebida (absorbida) es enormemente subestimada si solamente se considera el aumento de peso, ya que aproximadamente 0.4 mL de fluido sobrante es excretado de nuevo al hospedero vía las glándulas salivales²³, así, concentra los nutrientes de la sangre.



Figura 5. Imagen de la garrapata estrella solitaria (*Amblyomma americanum*) se encuentra activa desde el comienzo de la primavera hasta el final del otoño, cerca de las áreas urbanas.

Además del fluido en exceso, la saliva de garrapata contiene una amplia serie de proteínas bioactivas y lípidos, exhibiendo una gama de propiedades farmacológicas para burlar los mecanismos de defensa desarrollados por el

hospedero tales como membranas mucosas y secreciones sebáceas, en respuesta a la adherencia de las garrapatas. Recientemente, compuestos bioactivos en la saliva de la garrapata fueron revisados a detalle y tienen una gran importancia tanto en relación con la alimentación de las garrapatas como la transmisión de patógenos^{22, 24}.

Podría esperarse que el detenimiento del flujo de sangre en la lesión alimenticia ocurriera rápida y completamente con los tres sistemas de hemostasis del hospedero: agregación plaquetaria, coagulación, y vasoconstricción.

La saliva de la garrapata contiene una variedad de compuestos antiplaquetarios que pueden evitar ADP, colágeno, trombina y fibrinógeno de la activación de las plaquetas. El proceso de coagulación del hospedero (una cascada de reacciones proteolíticas) es activado a través de vías intrínsecas y extrínsecas. Como el factor Xa y la trombina están en una vía común de coagulación, el blanco de los anticoagulantes de muchas garrapatas es el factor Xa o la trombina o ambos. La vasoconstricción es importante en la hemostasis de pequeños vasos y es antagonizado por la prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaglandina I2 (PGI2) en la saliva de la garrapata. Debido a que las garrapatas están adheridas por varios días, podría esperarse que el sistema inmunológico e inflamatorio del hospedero desarrolle una respuesta capaz de rechazamiento, pero los factores en la saliva de la garrapata mejoran esta respuesta. El dolor y la comezón que puede conducir al cepillado del hospedero, son suprimidos por una dipeptidil carboxi-peptidasa desactivadora

de bradiquinina²⁵ y una proteína enlazadora de histamina²⁶. La producción de anticuerpos y los perfiles de citocinas de macrófagos y linfocitos T son bloqueados por la saliva de la garrapata²².

Estos factores inmunomoduladores son sumamente importantes en la transmisión patógena, por lo cual los patógenos en presencia de saliva son mucho más infectivos que en su ausencia, dando lugar al concepto de transmisión activada por saliva en la alimentación de garrapatas y la aumentada transmisión patógena al hospedero^{22, 27, 28}.

VI. IXODICIDAS

El hombre ha mantenido una pugna constante con aquellos seres vivos que, en forma de plagas, han atacado a los alimentos y causado enfermedades en el ganado, las plantas cultivadas y la población.

Como ya se ha visto la garrapata es una plaga que afecta considerablemente al ganado, por lo cual se han realizado muchos esfuerzos para lograr erradicarla, una estrategia utilizada durante muchos años para el combate de la garrapata ha sido la aplicación de sustancias químicas sobre el cuerpo de los animales parasitados, a intervalos específicos. El historial del uso de ixodicidas en el mundo ha incluido a los arsenicales, organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, lactonas macrocíclicas y fenilpirazolonas, de los cuales se hablará más adelante²⁹.

Para poder ubicar a los ixodicidas dentro del contexto del uso de estos fármacos como medio de control de ectoparásitos, se dará una descripción a grandes rasgos, de todos los insecticidas utilizados para este fin²⁹.

Atendiendo a criterios físico-químicos, los plaguicidas pueden clasificarse en nueve grandes grupos, destacando especialmente por su amplia difusión: los plaguicidas organoclorados, los carbamatos, los organofosforados y los piretroides²⁹.

Según la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) un plaguicida se define como cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a

prevenir o controlar toda especie de plantas o animales indeseables, abarcando también cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser utilizadas como reguladoras del crecimiento vegetal, como defoliantes o desecantes²⁹.

Por tanto, los plaguicidas comprenden una larga serie de productos que incluyen tanto los empleados en protección vegetal así como los usados contra parásitos de los animales y en las campañas de salud pública.

Sin embargo, no son plaguicidas los fertilizantes, ni los antibióticos, ni otros productos químicos de carácter veterinario que sirven para estimular el crecimiento o modificar el comportamiento de los animales.

Dentro de esta definición, se consideran plaguicidas, atendiendo a su función, los insecticidas, acaricidas, molusquicidas, herbicidas, repelentes y atrayentes²⁹.

Sea cual sea el plaguicida que se considere, su ruta de ingreso o camino para ejercer la acción letal permite crear una nueva clasificación:

- *De ingestión.* Aquellos que precisan ser ingeridos (por ejemplo los arseniatos o el *Bacillus thuringiensis*) para ejercer los efectos letales.
- *De contacto.* Basta con que los organismos entren en contacto con el producto para que lo absorban y ejerza su acción tóxica (p. ej. El DDT y otros clorados, los piretroides, muchos fosfóricos y carbamatos).
- *Por vaporización.* Los vapores del producto producen su acción por inhalación al alcanzar a la plaga (p. ej., Dieldrín, p-diclorobenceno, lindano). Dentro de este tipo se incluyen los fumigantes (p. ej., bromuro de metilo).

- *Sistémicos*. Aquellos que actúan sobre la plaga a través de su absorción por el huésped parasitado (savia de vegetales, tejidos animales).

El modo de actuar de los plaguicidas puede combinarse y desarrollarse así simultáneamente por varios caminos: ingestión más contacto, contacto más sistémico, etc.²⁹

BREVE DESCRIPCION DE LOS PIRETROIDES

Los piretroides son compuestos sintéticos derivados de alcaloides presentes en las cabezuelas del piretro *Chrysanthemum* (*Tanacetum*) *cinerariifolium*³⁰.

Componentes del piretro:

Seis ésteres formados por la combinación de dos ácidos (ácido crisantémico y ácido pirétrico) y tres alcoholes (piretrolona, cinerolona y jasmolona).

Ésteres del piretro:

- Piretrina I
- Piretrina II
- Cinerina I
- Cinerina II
- Jasmolina I
- Jasmolina II

La piretrina I es el éster con mayor toxicidad para insectos. Desafortunadamente es afectado en muchas partes de su estructura por la luz (fotólisis), oxidación, e hidrólisis.³⁰

Modo de acción de los piretroides:

Mantienen los canales de sodio abiertos más tiempo de lo normal en el axón.³⁰

BREVE DESCRIPCION ORGANOCOLORADOS

El desarrollo de estos compuestos se inicia en 1943 con la comercialización del DDT para el control de enfermedades transmitidas por vectores en humanos.

El uso de los organoclorados cambió totalmente la filosofía del combate de plagas debido a los siguientes factores:

- Elevada efectividad biológica
- Facilidad de uso
- Bajo costo
- Excelente disponibilidad

Los insecticidas organoclorados se caracterizan por la presencia de átomos de cloro, hidrógeno, carbono y ocasionalmente oxígeno.

Los insecticidas organoclorados se dividen en:

- DDT y análogos
- BHC y análogos
- Ciclodienos

Modo de acción: Igual a los piretroides.³⁰

BREVE DESCRIPCION ORGANOFOSFORADOS

La acción insecticida de los organofosforados se descubrió en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial cuando se buscaban sustitutos de la nicotina que estaba racionada en Alemania. Actualmente son pocas las compañías que están desarrollando organofosforados ³⁰.

Características básicas:

- La molécula es un éster del ácido fosfórico.
- Son más tóxicos para vertebrados que los insecticidas organoclorados.
- El fósforo reactivo es la parte central de la molécula. El P esta unido por doble ligadura a un S o a un O
- No son persistentes en el ambiente. Esta característica ocasionó que los organofosforados desplazaran a los organoclorados en algunos usos agrícolas.
- La molécula puede ser alifática, cíclica o heterocíclica.

Modo de acción de los Organofosforados

Inhiben a la acetilcolinesterasa



BREVE DESCRIPCION CARBAMATOS

Los insecticidas tipo carbamatos son derivados sintéticos de la fisostigmina o eserina, un alcaloide presente en la planta *Physostigma venenosum*.

Basándose en la toxicidad aguda, los carbamatos son en general más tóxicos que los organofosforados. Sin embargo, los organofosforados son más peligrosos debido a que la inhibición de la AChE en éstos es más prolongada. Cuando la AChE es inhibida por un carbamato, la enzima se recupera espontáneamente³⁰.

Modo de acción: Igual a los organofosforados³⁰.

BREVE DESCRIPCION LACTONAS MACROCÍCLICAS

Se trata de un grupo funcional con propiedades nematocidas, ixodicidas e insecticidas.

Consisten en una mezcla natural de compuestos producidos por una especie de hongo habitante del suelo, *Streptomyces avermectilis*, mismo que originalmente se aisló en 1976 de una muestra de suelo japonesa³⁰.

Actúan como agonistas del GABA (ácido γ -aminobutírico).

La avermectina, que no deriva de síntesis química, sino que se obtiene por fermentación del hongo ya antes mencionado tiene acción ixodicida e insecticida y se emplea en agricultura contra la araña roja, los minadores, psilas y otras plagas. Tiene también un extenso uso en salud pública, veterinaria y ganadería, en tratamientos antiparasitarios combatiendo endo- y ectoparásitos³⁰.

ENDECTOCIDAS

Actúan sobre parásitos internos y externos con dosis bajas, es decir son parasiticidas de amplio espectro, que actúan sobre moscas (*Haematobia irritans*), larvas de mosca (*Dermatobia hominis*) garrapatas de diferentes géneros y especies, piojos, ácaros de la sarna, además de controlar parásitos internos como gastroentéricos (*Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, etc.), parásitos pulmonares (*Dictyocaulus viviparus*).

Los endectocidas además tienen la ventaja de tener un poder residual más largo que otros quimioterapéuticos para el control de los parásitos y diversas formas de aplicación como la inyectable, aplicación topical o pour-on y la administración de bolos.

El ingrediente activo de este grupo se absorbe a través de la piel y es distribuido por todo el cuerpo del animal vía sanguínea, en el caso de la inyección o la aplicación de bolos vía oral estos productos se liberan vía sistémica protegiendo a los animales en ésta última hasta por 4 meses y/o 135 días³⁰.

FENILPIRAZOLONAS

Estas moléculas tienen un mecanismo de acción sobre el GABA (ácido aminobutírico) que es el neurotransmisor del sistema nervioso central de los artrópodos. Las fenilpirazolonas se fijan al receptor interno del canal de cloro, inhibiendo el flujo celular de los iones; de ésta manera anula el efecto neuroregulador del GABA, causando la muerte de la garrapata por hiperexcitación³⁰.

Estos productos son de aplicación tópica (epicutánea) y se deben de administrar 1 mg/kg de peso vivo a lo largo del lomo, desde la cruz hasta la base de la cola, la absorción completa ocurre entre 6 a 12 horas.

Las fenilpirazolonas actúan sobre hembras repletas (ingurgitadas) de *Boophilus microplus* susceptibles químico resistentes, disminuyendo el número de especímenes, la repleción y la oviposición, manteniendo el porcentaje de inhibición del potencial reproductivo hasta el 99% durante 40 días, logrando con esto un control eficiente de la garrapata.

BREVE DESCRIPCION REGULADORES DE CRECIMIENTO

En general, los reguladores del crecimiento tienen las siguientes características

- Baja toxicidad para mamíferos
- Baja toxicidad para peces y fauna silvestre
- Baja fitotoxicidad

Dentro de estos reguladores del crecimiento se encuentran los *mímicos de la hormona juvenil*. Existen varios compuestos naturales y sintéticos que mimetizan la acción de la hormona juvenil. Las hormonas juveniles son sesquiterpenoides lipofílicos que contienen un epóxido y un grupo metil éster. Dos insecticidas imitadores de la hormona juvenil son el metopreno, el cual tiene un estrecho parecido en su estructura con las hormonas juveniles, y fenoxicarb, el cual en cambio de una cadena de carbonos con un epóxido posee un grupo fenoxibencilo. Ambos compuestos son solubles en solventes orgánicos y tienen una toxicidad para mamíferos extremadamente baja.

Cuando dicha hormona está presente, el crecimiento y mudas sin maduración se presentan. En ausencia o escasa cantidad de ésta se presenta el cambio a adulto³⁰.

Otro grupo importante lo integran los *inhibidores de la formación de quitina*. Los artrópodos tienen un exoesqueleto que se compone de placas unidas por membranas, un componente esencial del exoesqueleto es la quitina, las glándulas protorácicas secretan a la hormona de la muda o ecdisona. Si esta hormona no se produce o se produce en cantidades limitadas, las mudas no ocurren. Los insectos, para poder crecer necesitan cambiar su exoesqueleto. Los inhibidores de la formación de quitina interfieren en la acción de la quitín-sintetasa, en cada muda con lo que las larvas de los insectos no pueden desarrollarse y cuando llega el momento de la muda mueren al quedar desprotegidos sin formar el exoesqueleto, ya que estos compuestos interfieren con la formación de cutícula porque evita que la quitina se deposite en la endocutícula. Por lo tanto la cutícula es débil y no puede soportar el esfuerzo de los músculos durante la ecdisis. Estos compuestos actúan en cada muda, por lo que afectan a todos los estadios³⁰.

Además, evitan la eclosión de los huevos y, si algunos llegan a buen fin, las larvas recién emergidas sucumben en poco tiempo. Por su actividad insecticida han sido muy empleados en tratamientos forestales, pero su acción se extiende a otras plagas, sin perturbar la mayor parte de la fauna beneficiosa (parásitos y depredadores naturales). Dentro de este grupo se encuentran las benzoilureas, entre las que ha alcanzado gran difusión el diflubenzurón que, además de las propiedades generales ya señaladas, ha encontrado utilidad en

el tratamiento contra los mosquitos. Al mismo, pertenecen otros plaguicidas como el clorfluazurón, flufenozurón, hexaflumurón y teflubenzurón^{29, 30}.

1.0 CONSIDERACIONES GENERALES DE LOS IXODICIDAS

Considerando que los ixodicidas son productos químicos que pertenecen al grupo de los plaguicidas y por sus características de uso y aplicación, son objeto de vigilancia por parte de diversas autoridades, a fin de garantizar al usuario su calidad y efectividad, dada su naturaleza tóxica, para prevenir los riesgos a la salud pública y los efectos adversos al medio ambiente, es necesario que cumplan con ciertos requerimientos³¹.

Por ende, la utilización de productos ixodicidas en la industria pecuaria hace necesario definir las características de efectividad biológica para combatir a la garrapata mediante una campaña permanente e identificar la resistencia a los ixodicidas en diversas regiones del país³¹.

Los ixodicidas de uso en medicina veterinaria cuya finalidad sea el control de la garrapata *Boophilus spp.* y/o *Amblyomma spp.* en animales de ganado, que pretendan la aprobación oficial ante la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, serán objeto de esta las normas vigentes, independientemente de su presentación, familia química y formulación³¹.

De acuerdo con la NOM-006-ZOO-1993, un ixodicida se define como un plaguicida destinado a prevenir, controlar o combatir las infestaciones debidas a las garrapatas ^[4]. Así, un ixodicida formulado es un producto resultante de la

combinación del plaguicida técnico con otros ingredientes, que por sus características físicas, químicas y, en su caso biológicas, está listo para su dilución y/o aplicación por el consumidor³¹.

De acuerdo con esta NOM, los plaguicidas aprobados como acaricidas, mosquicidas y endectocidas de uso pecuario, en cuya formulación se incluya un ingrediente activo con actividad ixodicida y que no hayan aprobado como tales, deberán incluir en su etiqueta y publicidad impresa, una leyenda que especifique: "Este producto no deberá ser utilizado para el tratamiento de infestaciones por garrapata". Los ixodicidas candidatos a la aprobación, deberán ser evaluados según los términos de la misma Norma, con cepas caracterizadas en México, sensibles y resistentes a ixodicidas piretroides, organofosforados y/o amidinas, esto último en caso de que surgieran en territorio nacional, garrapatas resistentes a la familia de las formamidinas³¹.

2.0 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS IXODICIDAS PARA SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

La tecnología de liberación de fármacos ha jugado un papel importante en el desarrollo de la industria farmacéutica de salud animal¹.

El amplio uso de las diferentes vías de administración de los ixodicidas aplicados al ganado, se ha reflejado en la variedad de productos que pueden ser administrados por una o por otra vía¹.

2.1 FORMULACIONES ORALES

“Drenajes a lo largo de la garganta”, geles, pastas, tabletas, cápsulas, bolos, agua o alimentos medicados; han sido usados para la administración oral de agentes terapéuticos en ganado².

El sistema digestivo único de los rumiantes (p. ej., vacas, borregos y cabras) provee posibilidades interesantes para el uso de sistemas de liberación. El estómago de los rumiantes consiste de cuatro compartimentos (ver figura 6), cada uno de estos compartimentos, el rumen, el retículo, el omaso y el abomaso, poseen sus características físicas, químicas y microbiológicas únicas, diseñadas para permitir la digestión de celulósicos comestibles. El rumen es el compartimento más grande y en vacas puede tener un volumen de 50-60 L, en este compartimento la comida es digerida por microorganismos antes de continuar a través del tracto digestivo².

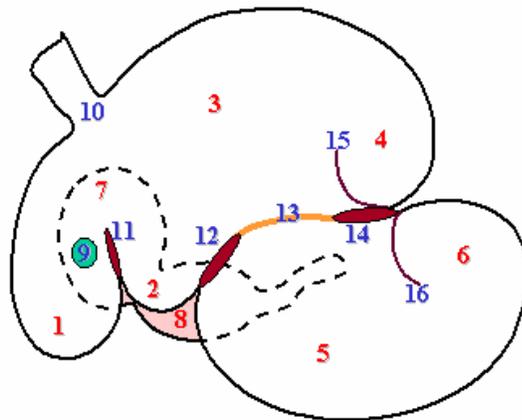


Figura 6. 1 Retículo, 2 Rumen (saco craneal), 3 Rumen (saco dorsal), 4 Rumen (saco ciego dorsal), 5 Rumen (saco ventral), 6 Rumen (saco ciego ventral), 7 Omaso, 8 Abomaso, 9 Orificio retículo-omasal, 10 Cardias, 11 Pliegue retículo-omasal, 12 Pilar craneal, 13 Pilar longitudinal 14 Pilar caudal, 15 Pilar coronario dorsal, 16 Pilar coronario ventral

Debido a que la degradación microbiana es más eficiente cuando el tamaño de partícula es pequeño, un sistema interesante para reducir el tamaño de partícula ha sido desarrollado en rumiantes mediante el cual el alimento es masticado, deglutido, regurgitado y masticado otra vez. Esas características y procesos ofrecen retos únicos a la ciencia de la formulación².

El compartimiento rumino-reticular provee un depósito único para dispositivos de liberación controlada. Sin embargo, un problema primordial es el de la retención de un dispositivo en un compartimiento deseado. Ésta puede ser completada por densidad o por forma².

Las investigaciones han mostrado que una gravedad específica al menos de 1.6 es requerida para la retención en el rumen y 2.0 para la retención en el retículo². Por otra parte, el usar la forma del dispositivo de liberación controlada como un método de retención implica que el diámetro mínimo del dispositivo en el compartimiento rumino-reticular debe ser significativamente mayor que el diámetro del orificio reticular-omasal o el esófago².

Una de las propuestas más simples es el desarrollo de una composición de alta densidad que se erosione lentamente en el rumen o retículo. Esta propuesta ha podido originarse con el desarrollo de la así llamada bala de cobalto³² que provee un suplemento de elemento traza al ganado en áreas de deficiencia de cobalto. El pellet de óxido de cobalto, colocado en el retículo, ha tenido un significativo impacto económico sobre la industria de pastoreo en Australia. Subsecuentemente fueron hechos algunos dispositivos similares para

una liberación disponible de otros elementos traza tales como selenio, cobre, zinc y magnesio. De acuerdo con la densidad de esos materiales pesados, la retención del bolo es un problema menor².

Un concepto similar fue desarrollado para liberar reguladores del crecimiento del insecto en ganado vacuno para el control de moscas que se alimentan de estiércol, tales como la mosca del cuerno y la mosca de la cara. Las investigaciones han considerado los tratamientos orales como una forma de control de las etapas inmaduras de estos ectoparásitos. Los bolos fueron fabricados usando una mezcla de monoestearín, cera de carnuba y el regulador de crecimiento del insecto con sulfato de bario como el agente que confiere peso para incrementar la gravedad específica a más de 2.0³³. Estos bolos se depositan en el retículo donde se erosionan lentamente, liberando el agente activo dentro del tracto digestivo y, por último dentro del estiércol.

La presencia de reguladores de crecimiento del insecto en el excremento del ganado vacuno previene el desarrollo de los niveles inmaduros de la mosca del cuerno y la mosca de la cara. Usando este concepto, dos bolos erosionables han sido comercializados, el "Vigilante"[®] por American Cyanamid y el "Inhibitor"[®] por Zoecon. El bolo "Vigilante"[®] contiene un inhibidor quitina (el cual se usa como matriz de liberación), diflubenzuron, y el "Inhibitor" contiene una hormona simuladora juvenil, metopreno. Estos bolos proveen de 10 a 16 semanas de control de la mosca del cuerno y la mosca de la cara, desarrolladas en el estiércol del ganado vacuno tratado^{34, 35}. Las formulaciones pueden ser desarrolladas para que sean activas por 24-30 semanas. Podría

esperarse que la liberación de estos sistemas no sea de orden cero. Debido a que la erosión del bolo, decrece el área de superficie resultando en un decremento en la velocidad de liberación del tiempo total³⁶.

En un experimento, con el objeto de evaluar la actividad terapéutica de la ivermectina, se formuló ésta en tabletas de liberación sostenida, administradas oralmente, y se evaluó contra siete especies de garrapatas, pero las velocidades de liberación fueron variables, como lo fue la eficacia. Reportaron que un implante de liberación sostenida previno efectivamente la voracidad de *Amblyomma spp*³⁶.

Una bomba osmótica para liberar ivermectina en una velocidad fija de 40 µg/Kg diariamente, por aproximadamente 28 días previno el desarrollo de nemátodos y larvas infectivas recién ingeridos³⁶. Pruebas adicionales, en la misma dosificación, causaron las reducciones de más del 99 % en los índices de reproducción contra infestaciones inducidas por *Amblyomma hebraeum*, *Hyalomma truncatum*, *Rhipicephalus appendiculatus* y *Rhipicephalus evertsi evertsi*³⁶.

Tabla 4. Ejemplos de los bolos ruminales

Nombre comercial	Tipo de bolo	Manufacturero	Fármaco	Duración in vivo
Ivomec SR®	Dispositivo de alta densidad	Merial (Knightsbridge, London, UK)	Ivermectina	4-5 meses
Panacur SR®	Dispositivo de alta densidad	Intervet/Hoechst Roussel Vet (Boxmeer, The Netherlands)	Fenbendazol	4-5 meses

2.2 SISTEMAS PARENTERALES

A causa de las limitaciones de transferir tecnologías de dosificación orales en humanos a las especies rumiantes y monogástricas, la liberación parenteral podría proporcionar una opción más favorable. Esta ruta para la administración de fármacos fue considerada en un taller reciente de la *Asociación Americana de Científicos Farmacéuticos* ^[33]. En el cual únicamente se trató sobre el desarrollo e intereses asociados con productos parenterales de liberación sostenida, tanto a nivel humano como veterinario. También se incluyeron en la discusión temas tales como tecnologías en preparación de microesferas, liposomas, implantaciones e inyecciones de depósito⁵.

Es necesario comentar, sin embargo, que los científicos de formulación veterinaria afrontan un desafío específico desarrollando productos farmacéuticos parenterales. Este desafío se relaciona con los residuos de ingrediente activo, particularmente en el sitio de inyección, pero también en otros tejidos, cuando productos inyectables son desarrollados para el empleo en animales que producen alimento. Desde luego, varias regulaciones prohíben el consumo de la carne, la leche, la grasa, huevos, hígado y riñón hasta que los residuos de fármaco estén debajo de un cierto límite. Por lo tanto, cuando se usa un producto inyectable farmacéutico veterinario, y particularmente un producto inyectable de liberación modificada, se debe tener cuidado para asegurar que las cantidades de fármaco en el sitio de inyección permanezcan bajo el límite autorizado, ya que el ganadero podría tener pérdidas financieras si el animal es sacrificado por alguna razón⁵.

2.2.1 IMPLANTES

Los implantes de liberación controlada son formas de dosificación popular para liberación de fármacos en medicina veterinaria. Han estado disponibles por mucho tiempo para la liberación de antibióticos y promoción del crecimiento².

De manera sorprendente, solo unos cuantos sistemas en el campo de la liberación controlada de fármacos parenterales en animales de compañía son descritos en la literatura científica³⁷. Entre éstos se encuentran los implantes formados in situ, compuestos de poli(ortoéster) (ivermectina)³⁸ y PLA (ácido poli-láctico)/(PLGA ácido poli(láctico-co-glicólico). Se encuentran algunos compuestos antiparasitarios como fipronil y permetrina comercializados para mascotas, los cuales proveen protección contra moscas (p. ej., *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*) y gusanos de corazón (*Dirofilaria immitis*), durante un período de tiempo prolongado después de una sola inyección³⁹.

Uno de los requerimientos de los fármacos liberados por implantes o inyecciones de liberación controlada es que sean activos a muy bajas dosis, usualmente, en un intervalo de $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso. Hablando de manera general, los químicos utilizados para el control de ectoparásitos, requieren altas dosis, generalmente del orden de mg/Kg de peso, para proporcionar eficacia².

Sistemáticamente, el principio activo de los reguladores de los insectos fue formulado dentro de pellets y microesferas implantables de poli(D,L-ácido láctico) o copolímeros de láctico/glicólico (PLA/PGA) para pruebas contra

gusanos de ganado vacuno ⁴⁰. Cuando se inyectó, subcutáneamente, en las orejas del ganado vacuno infestado, aquellas formulaciones conteniendo metopreno, una hormona simuladora juvenil, previno el crecimiento de gusanos adultos en ganado vacuno.

En una serie de estudios secundarios, el metopreno formulado dentro de pellets implantables o dentro de depósitos de policaprolactona microporosa también proporcionaron control de los gusanos del ganado vacuno infestado. Los depósitos de policaprolactona implantable fueron usados también exitosamente para liberar análogos esteroidales de insecto contra garrapatas⁴¹.

En una propuesta más simple, un implante de liberación controlada fue fabricado para liberar ivermectina en ganado vacuno. El implante, conteniendo 20% de ivermectina, fue formulado disolviendo el fármaco dentro de un polietilenglicol de alto peso molecular^{42, 43}. Cuando esos implantes se inyectaron subcutáneamente dentro de las orejas, en los novillos Hereford en una dosis de 200 µg/Kg de peso, se liberó suficiente fármaco para proporcionar más del 70% de control sobre *Amblyomma cajennense* adulta y más del 85% de control sobre *Amblyomma americanum*, la cual se alimentó de novillos durante siete semanas. Cuando los novillos fueron tratados con una inyección subcutánea simple del inyectable formulado comercialmente en dosis iguales, los efectos sobre las garrapatas deberían solo ser vistos por una semana post-tratamiento. Cuando el cargamento de ingrediente activo en este implante de polietilenglicol fue incrementado a 30%, y el ganado vacuno fue tratado a 400 µg/Kg de peso, las garrapatas fueron controladas por arriba de once semanas².

En estudios más recientes, formulaciones de microesferas inyectables bioabsorbibles, conteniendo ivermectina, en copolímero (PLA/PGA) poli(láctico-co-glicólico) fue desarrollado para proveer una liberación “retardada” del fármaco para el control de plagas en el ganado⁴⁴. La técnica de evaporación de solvente de Tice y Giley⁴⁵ fue usada para producir esferas conteniendo aproximadamente 30% de ivermectina y una distribución de tamaño de 25-250 µm. El patrón de liberación del fármaco dentro del torrente sanguíneo de cabras *Spanish* fue caracterizado para una formulación de copolímero 50:50 de PLA/PGA y 90:10 PLA/PGA, y una formulación de monómero de PLA. Estas tres formulaciones produjeron un pico inicial en la concentración de suero de ivermectina entre 1 y 4 días post-tratamiento. Las formulaciones de copolímero 50:50 y 90:10 produjeron patrones de liberación similar con picos iniciales de cerca de 20 ppb, ocurriendo en menos de una semana de tratamiento y, picos subsecuentes de 15-20 ppb en seis semanas post-tratamiento, respectivamente. Concentraciones mínimas de 3-5 ppb fueron detectadas 2 a 3 semanas después del tratamiento, y, después de doce semanas, no se detectó ivermectina².

2.3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN TÓPICA

Históricamente, las formulaciones de duración corta para el control de ectoparásitos (p. ej., polvos, ungüentos, sprays o líquidos) proveen tratamiento por unos pocos días. En la mayoría son inevitablemente retirados por frotamiento por parte de los animales o por la lluvia⁴⁶. La permanencia de los

polvos de esos medicamentos depende de las propiedades del agente activo y excipientes que promueven la adhesión del fármaco a la piel.

Una comparación de las ventajas y desventajas de varios tipos de productos tópicos para el control de pulgas y garrapatas se plasma en la Tabla 5.

Los polvos consisten de un agente activo mezclado con un excipiente sólido en el cual se diluye el activo al nivel deseado. Entonces, es simplemente rociado sobre el animal, y de esta manera, es fácilmente de aplicar. La alta concentración de activo permite que exista una rápida muerte de la mayoría de los parásitos. Sin embargo, la alta concentración sobre el animal puede ser transferida a varias áreas de su ambiente, tales como las manos de las personas que acarician al animal, o los muebles de la casa. Además, esos tratamientos son solo una pequeña solución de un problema mayor y no es definitivo para largos períodos de tiempo⁴⁷.

Tabla 5. Ventajas y desventajas de varios tratamientos comunes contra ectoparásitos³⁷.

Tipo de tratamiento	Ventajas	Desventajas
Polvos	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil administración. • Pueden obtenerse inmediatamente altos niveles de control de parásitos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se abandona fácilmente en el ambiente circundante (p.ej. muebles, manos etc.). • Duración por corto tiempo (last a short time)
Shampoos / "dips"	<ul style="list-style-type: none"> • Se impregna bien en la piel. • Se consigue una cobertura completa. • Se obtienen altos niveles de mortalidad de parásitos, inmediatamente después de la aplicación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo dura de unos cuantos días a unas cuantas semanas. • Reside en la piel y disponible para desaparecer en muebles, etc.
Spot-ons	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de usar. • 30 días de control 	<ul style="list-style-type: none"> • Principios activos altamente potentes. • Sólo un mes de control. • No proveen altos niveles de mortalidad inmediatos.
Tecnologías de collar	<ul style="list-style-type: none"> • Largo tiempo de liberación. • Fácil de usar, una sola aplicación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos proveen una gran dosis al inicio. • No son indicados cuando no se quiere mayor efectividad.

Debido a que los shampoos y enjuagues para mascotas son productos líquidos, cuando se usan apropiadamente, se requiere que el animal se encuentre totalmente sumergido en el líquido o en el baño. De esta manera, el agente activo tiene la oportunidad de penetrar totalmente a través del pelaje del animal. Por ello, existe la oportunidad de obtener una máxima eficacia del producto. Las desventajas de los shampoos y enjuagues son similares a las de los polvos. Mientras que, en un principio, la muerte de los parásitos es buena, la duración del tratamiento es solo por unos pocos días³⁷.

2.3.1 SISTEMAS BASADOS EN FASE OLEOSA: “SPOT-ON”

Las aplicaciones de “spot-on” son formas de dosificación que consisten en productos de bajo volumen que son aplicados directamente sobre la parte trasera del animal y proveen protección por aproximadamente un mes.

Cuando los clientes usan formulaciones “spot-on” de los insecticidas fipronil o imidacloprid para matar pulgas sobre perros o gatos, de hecho, están utilizando un sistema de liberación de fármacos sumamente sofisticado basado en el principio de liberación controlada dentro de un medio dispersante, es decir, aceites de lípidos cutáneos. El fármaco es secuestrado por glándulas sebáceas en la piel del animal y entonces es liberado gradualmente de estos depósitos durante un período de dos meses en concentraciones bastante altas para matar a parásitos residentes en la piel⁴⁸. Además, la biodisponibilidad de fipronil en el plasma, cuando es aplicado tópicamente, alcanza no más del 5 % debido a la permeabilidad limitada por el estrato córneo. Esto significa que se reducen las posibilidades de toxicidad sistémica debido a altos niveles en plasma. Esto es un ejemplo de como los fármacos pueden ser formulados elegantemente para dirigir las cuestiones de conveniencia, cumplimiento y eficacia para el empleo veterinario.

Como ya se ha visto, las enfermedades por garrapatas causan considerables pérdidas económicas, las formulaciones “pour-on”, que contienen fármacos con acción acaricida para la aplicación al ganado vacuno o bovino, han sido desarrollados también para proveer protección por un largo período de tiempo contra ectoparásitos. El “Ivomec”® “pour-on” es un producto de bajo volumen que se aplica directamente sobre la parte trasera del animal. Su eficacia es debido a la farmacocinética prolongada del ingrediente activo, el

cual si asegura que el fármaco sea mejor absorbido, es eficaz se da por arriba de los 28 días.

2.3.2 ETIQUETAS DE OREJA

La forma de dosificación más común utilizada actualmente para el control de pestes y ectoparásitos de ganado es una estructura monolítica o reservorio, el cual es modulado dentro de una etiqueta (similar a una etiqueta de identificación numerada) que es fijada en la oreja del animal².

La etiqueta libera el agente activo por un período de tiempo prolongado, durante varios meses. El ingrediente activo es transferido sobre el cuerpo del animal por el movimiento natural de las orejas y la cabeza del animal sobre sí mismo y otros animales. Un ejemplo de estas formas de dosificación es el Atroban® Eartag (Schering-Plough Salud Animal), el cual libera la permetrina (principio activo) por un período de tres meses².

Las etiquetas para oreja más comúnmente disponibles tienen una estructura monolítica, y el perfil de liberación del insecticida es caracterizado por una velocidad de liberación inicial que disminuye considerablemente con el tiempo y, eventualmente cae por debajo de los niveles de efectividad. Esto lleva a, no sólo un uso ineficiente de los insecticidas, sino también incrementa la probabilidad de que las poblaciones de moscas desarrollen resistencia al insecticida como resultado de una prolongada exposición a dosis subletales. Para resolver estos problemas, Herbig, *et al.*, han desarrollado una etiqueta para oreja basada en una membrana que libera insecticida a una velocidad constante para que la liberación perdure⁴⁹. La liberación del insecticida es

determinada por la permeabilidad y geometría de la membrana y puede ser ajustada por el cambio de esos parámetros⁵⁰.

2.3.3 COLLARES

Los sistemas de collares también han sido desarrollados para la liberación controlada de insecticidas organofosforados para ganado vacuno contra las pulgas⁵⁰. Esta es la forma más tradicional para el control de ectoparásitos.

Un collar ectoparasítico es utilizado por el animal y el ingrediente activo se espera sea liberado del dispositivo para penetrar el pelaje del animal con el objeto de eliminar a los ectoparásitos. Muchos de los collares utilizados comúnmente liberan el ingrediente activo durante el almacenamiento, así que al tiempo de administración y, de manera similar a los shampoos y enjuagues, una dosis de bolo del agente activo es liberada en el animal. Esta dosis de bolo asiste en la velocidad de muerte inicial de los ectoparásitos, sin embargo, también puede ser excesivo, potencialmente, para el animal o su ambiente. Además, los ectoparacitocidas disponibles en el collar tienden a ser menos potentes que algunos “spot-ons” y puede ser difícil para el usuario conocer cuándo el collar no tiene una eficacia prolongada. La facilidad de su uso y la duración de esos dispositivos es tal que puede ser por arriba de seis meses con tan solo una aplicación⁴⁷.

El ingrediente activo incorporado dentro de algún collar dado puede variar.

La base principal de la tecnología de estos collares es la incorporación de un ingrediente activo mezclado dentro de una matriz plástica. La incompatibilidad básica entre el plástico y el agente activo líquido y/o sólido obliga al ingrediente activo a migrar hacia la superficie del collar, permitiendo de esta manera que el ingrediente activo se encuentre disponible a la piel del animal, y, por lo tanto, se facilite la eliminación de los parásitos. Varios tipos de resinas poliméricas pueden ser usadas como transportadores de esos materiales. El polímero usado depende de la compatibilidad de las propiedades químicas y físicas del polímero con el fármaco ⁴⁷.

El ingrediente activo incorporado dentro de algún collar dado, puede variar. Como se describe en la Tabla 6, son ejemplos de clases de agentes activos típicamente utilizados para el control tópico de ectoparásitos⁵¹.

Tabla 1. Ejemplos de agentes activos típicos usados para el control tópico de ectoparásitos.

Clase de ectoparacitocida	Nombre del compuesto específico
Organofosfatos	Chlorpyrifos (Dursban) Diazinon Diclorvos (DDVP) Famphur Fenthion Phosmet Pirimiphos methyl Tetrachlorvinphos (Rabon)
Piretroides sintéticos	L-Cyhalothrin Deltamethrin Permethrin Resmethrin
Carbamatos	Carbaryl Carbofuran Naled Propoxur (Sendran)
Reguladores del crecimiento del insecto	Fenoxycarb Methoprene Pyriproxyfen (Nylar)
Otros	Amitraz Fipronil Imidacloprid Menthanediol

En dispositivos con diclorvós, el fármaco difunde hacia la superficie de la resina del polímero y se evapora, debido a su alta presión de vapor. Sin embargo, aunque el diclorvós trabaja bien contra pulgas sobre todo el cuerpo del animal, no es efectivo contra garrapatas. Como consecuencia se desarrolló una propuesta alternativa para collares de liberación controlada, utilizando fármacos no volátiles⁵². El concepto ha sido descrito como florecimiento. La técnica “relies” tiene una incompatibilidad básica entre la matriz polimérica y el ingrediente activo, el cual típicamente es sólido y no volátil. Debido a que los dos materiales son incompatibles, el pesticida no volátil preferentemente difunde hacia la superficie, donde se colecta y se frota sobre el pelaje del animal. Como el animal se frota, el pesticida es distribuido a través del pelaje⁵².

VII. ASPECTOS TECNOLÓGICOS.

Microesferas como sistemas de liberación de ivermectina

En recientes años, las microesferas han sido propuestas para el tratamiento de muchas enfermedades, considerando la necesidad de una concentración constante del fármaco en la sangre. Varios polímeros biodegradables han sido utilizados como excipientes en estos sistemas. Polímeros sintéticos, tales como ácido poliláctico (PLA) y ácido poliláctico co-glicólico (PLGA), son ampliamente estudiados debido a que presentan una alta biodegradación⁵³⁻⁵⁷.

Las microesferas con un diámetro promedio a 1 μm han sido desarrolladas para administrarse vía oral o intravenosa⁵⁸. Por la vía oral, las microesferas pueden ser administradas en forma de una dispersión acuosa. Sin embargo si el polímero o el fármaco poseen poca estabilidad en ambientes acuosos, o tienen mal sabor, podría requerirse que se incorporen en un forma de dosificación sólida como son las tabletas⁵⁵.

En un estudio realizado, se prepararon microesferas cargadas con ivermectina, usando un procedimiento de separación de fases. Se disolvieron 60 mg de zein con 60 mg de ivermectina en 12 mL de etanol al 66.7%. Después se adicionaron 8 mL de agua ultrapura Mili-Q, mezclando vigorosamente con un agitador (IKAMAG RCT). Las microesferas resultante fueron liofilizadas toda la noche antes de ser usadas⁵⁵.

El tableteado de las microesferas, fue llevado a cabo por compresión de 220 mg de microesferas conteniendo ivermectina, las microesferas tableteadas

fueron colocadas en una caja húmeda a 37° C durante 3 días para obtener cierta dureza⁵⁵.

De este trabajo se concluyó que las microesferas de zein y las microesferas tableteadas son adecuadas para usarse como una forma de liberación sostenida de ivermectina, pueden también ser usadas para administrar fármacos oralmente (p. ej., bolos intrarruminales) o como un implante subcutáneo con lo cual se puede mantener una concentración constante del fármaco en plasma⁵⁵.

La liberación de ivermectina en las microesferas tableteadas, de una degradación enzimática es de orden cero⁵⁵.

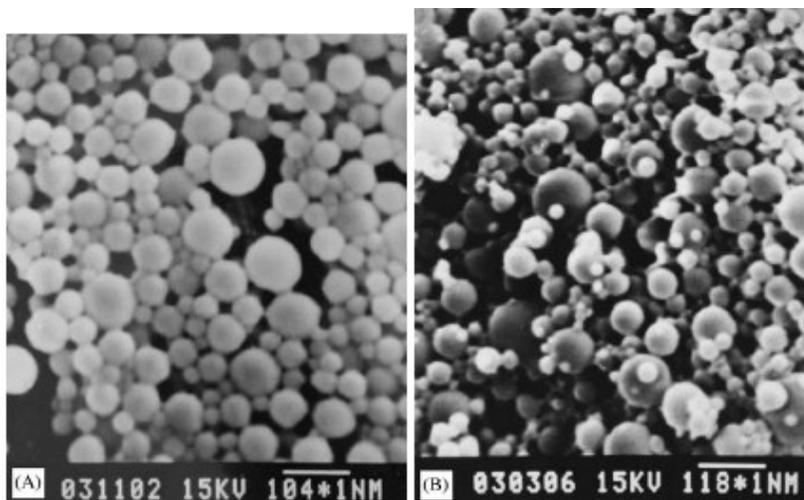


Figura 7. Micrografía de microesferas de zein cargadas con ivermectina, preparadas por el método de separación de fases antes de la liofilización (A) y después de la liofilización (B)⁵⁵

Formulación de liberación controlada de ivermectina usando silicón

Se informa en un artículo el estudio de formulaciones de liberación controlada para fármacos proteínicos, p. ej., interferón (IFN) o albúmina de suero humano (HSA) usando el silicón como un acarreador. El producto es una formulación cilíndrica de liberación controlada. El componente interior es una

matriz de silicón conteniendo un fármaco proteínico, y la superficie es cubierta con otra capa de silicón. Esta formulación hace posible obtener liberaciones de orden cero⁵⁹

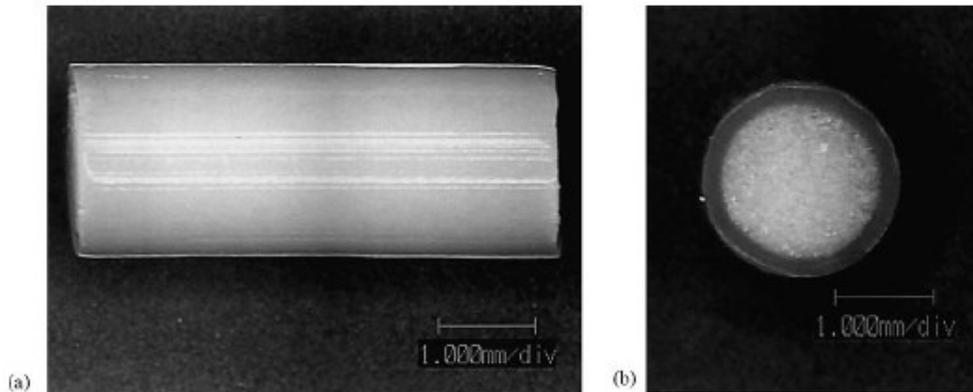


Figura 8. Lado lateral (a) y sección transversal (b) de la formulación de silicón de liberación controlada.

Se consideró posible obtener una formulación de liberación controlada de ivermectina, extrapolando la formulación mencionada anteriormente. Por otro lado, la liberación del fármaco proteínico difiere considerablemente de la ivermectina, el primero es altamente soluble en agua, mientras que el segundo es hidrofóbico. Por consiguiente, es necesario establecer un nuevo método de control de liberación⁶⁰.

Las formulaciones de silicón preparadas se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. IVM: ivermectina, PEG: polietilen glicol (peso molecular promedio 4000), SUC: sucrosa, PEPPG: polioxietileno polioxipropileno glicol (Pluronic F-68), DOC: desoxcolat de sodio. M: matriz, CR: cilindro cubierto.

Número de muestra	Tipo	Diámetro (mm)	Longitud (mm)	Polvo/capa interna (%)	Composición del polvo (%)				
					IVM	PEG	SUC	PEPPG	DOC
A	M	1.5	5	30	17	83			
B	CR	2	5	30	17	83			
C	CR	2	5	30	100				
D	CR	1.7	5	20	100				
E	CR	1.7	5	30	100				
F	CR	1.7	5	40	100				
G	CR	1.7	5	50	100				
H	CR	2	5	30	83	17			
I	CR	2	5	30	50	50			
J	CR	2	5	30	17		83		
K	CR	2	5	30	17			83	
L	CR	3	10	30	50		50		
M	CR	3	10	30	50		17		33

El uso de la ivermectina como un agente antiparasitario es usualmente como una formulación líquida, la cual es principalmente liberada por administración subcutánea y en algunas inyecciones la concentración del fármaco en sangre es mantenida cerca de un mes, lo cual puede llegar a ser económicamente beneficioso⁶⁰.

Finalmente se concluyó en este estudio que las formulaciones de silicón examinadas, pueden mantener una determinada concentración del fármaco en sangre por aproximadamente un mes, y la duración del efecto puede ser ajustada con algún aditivo⁶⁰.

Formulaciones orales.

Dispositivos de alta densidad.

Una aproximación simple, consiste de un dispositivo de alta densidad que se va desgastando lentamente, donde los bolos están hechos de fármaco, cera de carnuba, sulfato de bario, polietilen glicol y polvo de hierro. Spanbolet[®]

II es un ejemplo de este producto, y está disponible para liberación controlada de sulfas^{17, 61}.

El sistema terapéutico ruminal (RUTS) Push-Melt™ tiene una tecnología diseñada para proveer liberación controlada de un fármaco por poco más de un año en el rumen de vacas y borregos. Usa la tecnología osmótica originalmente desarrollada por Alza (Mountain View, CA, USA) para las minibombas Oros® y Alzet®. Ésta tecnología está basada en lograr una diferencia significativa de presión osmótica entre el interior del preparado y el lugar de liberación, de tal forma que es este fenómeno físico es el que controla la velocidad de cesión^{17, 61}.

Es apropiado para la liberación de parasiticidas, insecticidas, suplementos nutricionales, antibióticos, promotores del crecimiento y supresores del estro. Este sistema osmótico consiste de una inyección de membrana semipermeable moldeada, que se encapsula en una tableta osmótica, una capa de partición, el fármaco y hierro (figura 9). Dos productos comerciales han sido desarrollados y comercializados usando la tecnología RUTS Push-Melt™. Dura SE® libera selenito de sodio a vacas deficientes de éste por arriba de cuatro meses. IVOMEK SR® libera ivermectina a vacas por 135 días. La administración de estos dispositivos es lograda usando un disparador de tamaño apropiado, para liberar el bolo dentro de la faringe, justo un poco atrás de la lengua del animal (figura 10)⁶². La monensina RDD® es un dispositivo de liberación controlada desarrollado por Lilly para una liberación a largo plazo de monensina de sodio para promover el crecimiento en los animales de producción. La matriz principal es una mezcla de fármaco (40%) y co-polímero biodegradable preparado de ácidos láctico y glicólico. Los

adhesivos (Loctite Prism™) se calientan y son usados para asegurar la mezcla fármaco-polímero en el interior del cilindro. La superficie del cilindro está cubierta con un polímero protector para evitar que metales y otros abrasivos ruminales entren al dispositivo y desgasten la matriz principal¹⁷.

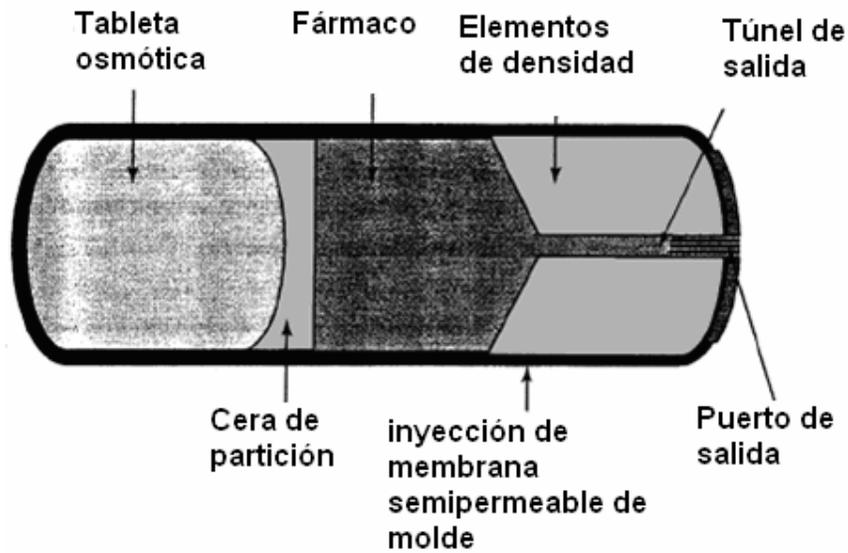
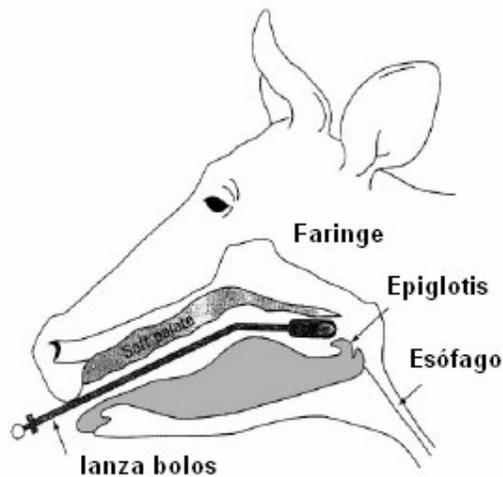


Figura 9. Sección transversal del sistema terapéutico ruminal (RUTS). Sistema Push-Melt⁶²



Pharmaceutical Science & Technology Today

Figura 10. Técnica de administración de bolos de liberación controlada⁶²

VIII. MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE LAS GARRAPATAS

El amplio mundo del mercado de productos para la salud fue estimado en \$11 billones de dólares en ventas en 1998. En el norte de América y oeste de Europa se estimó aproximadamente el 60% del mercado farmacéutico en materia de salud animal¹. (Ver Fig. 11)

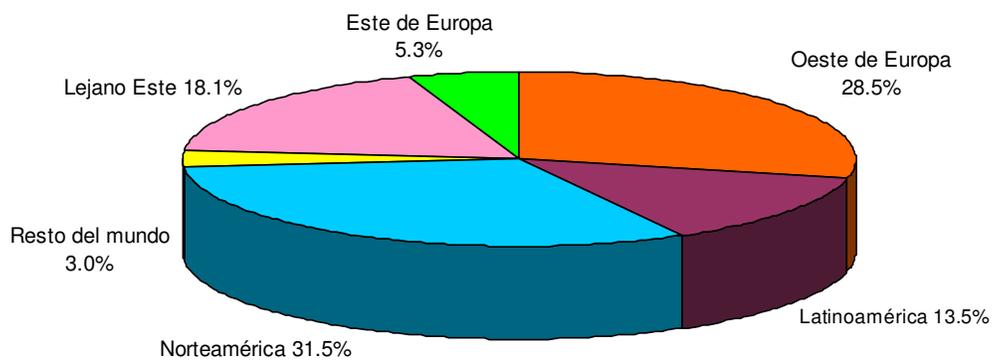


Figura 11. Mercado de productos de salud a nivel mundial por región.

Los compuestos farmacéuticos anti-infecciosos y parasiticidas son los principales segmentos terapéuticos que comprenden el 50% del mercado¹ (figura 12).

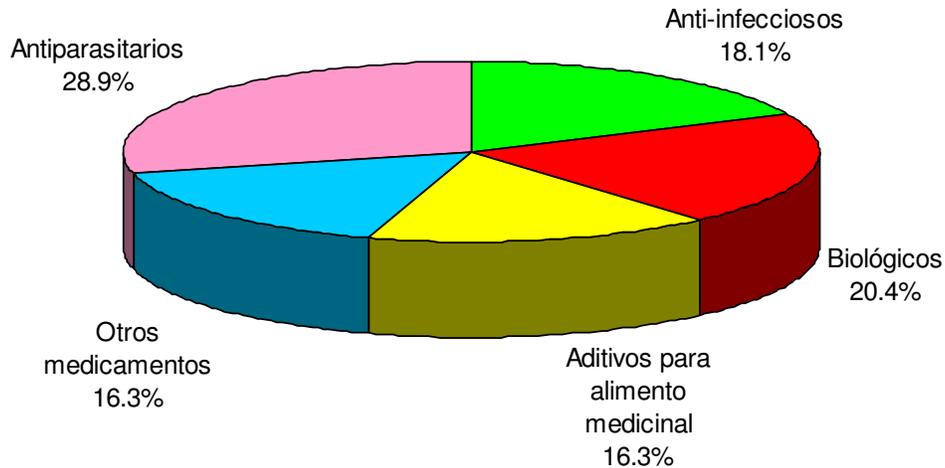


Figura 12. Ventas de salud animal por segmentos terapéuticos.

Para los granjeros, los productos cotizados económicamente para la promoción del crecimiento, prevención y tratamiento de infestaciones parasíticas y epidémicas conducen a una producción incrementada lo cual juega un papel importante en la economía del país. Además de la protección permanente contra pulgas, garrapatas y gusanos, los propietarios de animales están enfocados en mayor medida sobre enfermedades comunes tales como insuficiencia cardiaca, cáncer o terapia del dolor. Estos clientes están dispuestos a pagar por productos innovadores para mejorar el bienestar de los animales de producción y de compañía¹.

Por esto, es que surgen las tecnologías de liberación i.m./s.c. para los animales de granja mayoritariamente tratados con control del estro o tratamientos de infecciones con ectoparásitos³⁹.

Recientemente, algunas áreas han experimentado un resurgimiento de infestaciones y dificultades en el control de la enfermedad^{63, 64}. Los piretroides sintéticos disponibles en “pour-ons” no cubren la totalidad del borrego con una dosis estándar de ixodicida, y no permiten la protección de las superficies ventrales del borrego y éste puede sufrir una reinfestación. Las dobles inyecciones de acaricidas sistémicos, p.ej., ivermectina, muestran ser prometedoras⁶³.

IX. CONCLUSIONES

1.- Se proporcionó una perspectiva general del estado pasado y presente en el campo de ixodicidas tradicionales, así como de liberación modificada, donde se observó que aún hay muchos retos por alcanzar debido a la naturaleza diversa del campo, y las particularidades anatómicas y fisiológicas de especies individuales de animales.

2.- Se mostró que el área de ixodicidas ha tenido un gran desarrollo desde sus inicios y hasta la fecha y particularmente los ixodicidas de liberación modificada han adquirido progresivamente cada vez mayor importancia en la industria pecuaria.

3. Es indispensable el estudio de la anatomía y fisiología de los animales a tratar, así como el conocimiento profundo de la dolencia para poder seleccionar adecuadamente la vía de administración. Y llevar a cabo de manera científica el diseño y desarrollo de sistemas de liberación modificada.

La formulación, así como la tecnología de liberación de fármacos, resultan en un alto nivel de eficacia, incrementando la estabilidad, acción de larga duración, mayor comodidad para el paciente y permiten un tratamiento más rápido y fácil que subsecuentemente mejorarán el desempeño comercial.

El constante desarrollo en el campo de liberación controlada de fármacos para aplicación veterinaria, sin lugar a dudas tendrá un impacto favorable en la economía, ya que el desarrollo de sistemas que permitan criar animales con una mejor calidad, dará la oportunidad de crecimiento económico a muchas

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed, I. & Kasraian, K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54, 871-882 (2002).
2. Rathbone, M. J., and Gurny, R. Controlled release veterinary drug delivery: Biological and pharmaceutical considerations (ELSEVIER, USA, 2000).
3. Thombre, A. G., Cardinal, J. R. & Fournier, L. A. A delivery device containing a poorly water-soluble drug in a hydrophobic medium: Ruminant delivery application. *Journal of Controlled Release* 18, 221-234 (1992).
4. Klink, P. R., et. al. . (ed. Hardee, G. E. a. B., J.D.) 145-229 (1998).
5. Rathbone, M. J. & Martinez, M. N. Modified release drug delivery in veterinary medicine. *Drug Discovery Today* 7, 823-829 (2002).
6. Ogilvie, G. K. Chemotherapy and the surgery patient: principles and recent advances. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 13, 22-32 (1998).
7. Pelletier, J. P., et al. . Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. . *J. Rheumatol.* 27, 2893-2902 (2000).
8. Seksel, K. a. L., M.J. . Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary clinical study. . *Aust. Vet. J.* 79, 252-256 (2001).
9. Lester, P., and Gaynor, J.S. . Management of cancer pain. . *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 30, 951-966 (2000).

10. Pascoe, P. J. Perioperative pain management. . Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 30, 917-932 (2000).
11. Elliott, J., et al. . Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. J. Small Anim.Pract 42, 122-129 (2001).
12. Cook, R. B. Effects of immunization against GnRH, melengestrol acetate and a trenboloneacetate/estradiol implant on growth and carcass characteristics of beef heifers. . Theriogenology 55, 973-981 (2001).
13. Klindt, J. Administration of porcine somatotropin by sustainedrelease implant: growth, carcass, and sensory responses in crossbred white and genetically lean and obeseboars and gilts. . J. Anim. Sci. 73, 1327-1339 (1995).
14. Thiel-Cooper, R. L., et al. . Conjugated linoleic acid changes swine performance and carcass composition. J. Anim. Sci. 79, 1821-1828 (2001).
15. Boletín de Información, F., de Navarra Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. 13 (2005).
16. Gavini, E., Sanna, V., Juliano, C., Bonferoni, M. C. & Giunchedi, P. Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, acriflavine. AAPS PharmSciTech [electronic resource] 3 (2002).
17. Rothen-Weinhold, A., Gurny, R. & Dahn, M. Formulation and technology aspects of conrolled drug delivery in animals. Pharmaceutical Science and Technology Today 3, 222-231 (2000).

18. Carnevale, R. 23-27 (Institute of Food Technologists Annual Meeting, New Orleans, LA, USA 2001).
19. Medicott, N. J., Waldron, N. A. & Foster, T. P. Sustained release veterinary parenteral products. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 1345-1365 (2004).
20. SAGARPA. (2006).
21. (ed. Agricultura, E. U. A.) 1-64 (1965).
22. Sauer, J. R., Essenberg, R. C. & Bowman, A. S. Salivary glands in ixodid ticks: Control and mechanism of secretion. *Journal of Insect Physiology* 46, 1069-1078 (2000).
23. Sauer, J. R., Hair, J.A. The quantity of blood ingested by the lone star tick (Acarina: Ixodidae). *Annals of the Entomological Society of America* 65, 1065 -1068. (1972).
24. Bowman, A. S., Coons, L.B., Needham, G.R., Sauer, J.R. . "Tick saliva: recent advances and implications for vector competence". *Medical and Veterinary Entomology* 11, 277-285. (1997).
25. Ribeiro, J. M. C., Mather, T.N. . *Ixodes scapularis*: salivary kininaseactivity is a metallo-dipeptidyl carboxypeptidase. *Experimental Parasitology* 89, 213-221 (1998).
26. Paesen, G. C., Adams, P. L, Harlos, K., Nuttall, P.A., Stuart, D.I. . Tick histamine-binding proteins: isolation, cloning and threedimensional Structure. *Molecular Cell* 3, 661-671 (1999).
27. Jones, L. D., Hodgson, E., Nuttall, P.A. . Enhancement of virus transmission by tick salivary glands. *Journal of General Virology* 70, 1895-1898 (1989).

28. Wikel, S. K. Host immunity to ticks. *Annual Review of Entomology* 41, 1-22. (1996).
29. García, G., J. F. *Biología y control de plagas urbanas* (Mc Graw Hill Interamericana de España, Madrid España, 1994).
30.
<http://www.chillan.udec.cl/agronomia/semsei/DescripcionGruposQumicos.htm>. (2006).
31. S.S.A. (1993).
32. Marston, R. H. 724 (US, 1962).
33. Miller, J. A., Beadles, M. L. Drummond, R. O. 107 (US, 1979).
34. Miller, J. A., Knapp, F. W., Miller, R. W., Pitts, C. W. . Sustained-release boluses containing methoprene for control of the horn fly and face fly. *Southwest Entomol.* 4, 195-200 (1979).
35. Miller, J. A., Knapp, F. W., Miller, R. W., Pitts, C. W., Weintraub, J. . Diflubenzuron bolus for control of larval horn flies and face flies. *J Agric En Entomol* 3, 48-55 (1986).
36. Soll, M. D., Benz, G. W., Carmichael, I. H. & Gross, S. J. Efficacy of ivermectin delivered from an intraruminal sustained-release bolus against natural infestations of five African tick species on cattle. *Veterinary Parasitology* 37, 285-296 (1990).
37. Withey-Lakshmann, L. C., Y. Li, . in *Controlled Release Veterinary Drug Delivery* (ed. M.J. Rathbone, R. G.) 249-268 (Elsevier Science, Amsterdam, 2000).
38. Shih, J., Fix, R.L., Stewart , . In vitro and in vivo release of ivermectin from poly(orthoester) matrices I. Crosslinked matrix prepared from

- ketene acetal end-capped prepolymer. *J. Controlled Release* 25, 155-162 (1993).
39. Matschke, C., Isele, U., Van Hoogevest, P. & Fahr, A. Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. *Journal of Controlled Release* 85, 1-15 (2002).
 40. Jaffee H., G., P. A., Hayes, D.K. . Implantable systems for delivery of insect growth regulators to livestock. *Proc Int Symp Control Rel Bioact Mater* 6, 237-250 (1980).
 41. Jaffee, H., Hayes, D.H., Dees W.H., Beveridge, M., Thompson, M.J. Controlled-release reservoir systems for the delivery of insect steroid analogues against ticks (Acari, Ixodidae). *J Med Entomol* 23, 685-691 (1986).
 42. Drumont, R. O., Miller, J A, . Control of ticks systemically with sustained release implants of ivermectin. *Acarol* 2, 1274-1279 (1984).
 43. Miller, J. A., Drummont, R O, Oehler, D D in *Controlled release delivery systems*. (ed. Roseman T J, M. S. Z.) 223-236 (Marcel Dekker, New York, 1983).
 44. Miller, J. A. et al. Control of boophilus annulatus (Acari: Ixodidae) on cattle using injectable microspheres containing ivermectin. *Journal of Economic Entomology* 92, 1142-1146 (1999).
 45. Tice, T. R., Gilley, R W, . Preparation of injectable control-release microcapsules by a solvent evaporation process. *J Control Rel* 2, 343-352 (1985).
 46. Rathbone, M. J., et al. in 1006-1037 (ed. Mathiowitz, E.) (Wiley, 1999).

47. Witchey-Lakshmanan, L. C. Long-acting control of ectoparasites: A review of collar technologies for companion animals. *Advanced Drug Delivery Reviews* 38, 113-122 (1999).
48. Dryden, M. W., Denenberg, T.M. and Bunch, S. . Control of fleas on naturally infested dogs and cats and in private residences with topical spot applications of fipronil or imidacloprid. *Veterinary Parasitology* 93, 69-75. (2000).
49. Herbig, S. M., and Smith, K.L. . A membrane-based cattle insecticide eartag. . *J. Control. Release* 8, 63-72 (1988).
50. Miller, J. A., and Oehler, D.D. . A reservoir neckband system for delivery of organophosphorus insecticides to cattle. *J. Control. Release* 8, 73-78 (1988).
51. Witchey-Lakshmanan, L., C. . Long-acting control of ectoparasites: a review of collar technologies for companion animals. *Advanced Drug Delivery Reviews* 38, 113-122 (1999).
52. Cardinal, J. R., and Witchey-Lakshmann, L.C. . (ed. A. Kydonieus, e.) 465-489 (1992).
53. Arshady, R. Albumin microspheres and microcapsules: methodology of manufacturing techniques. *J Control Release* 14, 111-31. (1990).
54. Lee, K. C., Lee, Y.J, Kim, W.B, Cha, C.Y. . Monoclonal antibody-based targeting of methotrexate-loaded microspheres. *Int J Pharm* 59, 27-33 (1990).
55. Liu, X., Sun, Q., Wang, H., Zhang, L. & Wang, J. Y. Microspheres of corn protein, zein, for an ivermectin drug delivery system. *Biomaterials* 26, 109-115 (2005).

56. Peppas, N., Langer, R.S. . Biopolymers I. Advances in Polymer Science, 107 (1993).
57. Wu, X. in Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering. Part A: (ed. Wise DL, T. D., Altobelli DE, Yaszemski MJ, Gresser JD, Schwartz ER,) 1151-1152. (Marcel Dekker, New York, 1995).
58. Kreutzer, J. in Colloidal drug delivery systems. (ed. Kreuter, J.) 219-342 (Marcel Dekker, New York, 1994).
59. Kajihara, M., Sugie, T., Hojo, T., Maeda, H., Sano, A., Fujioka, K., Sugawara, S., Urabe, Y. Development of a new drug delivery system for protein drugs using silicone (II). J.Control. Release 73, 279-291 (2001).
60. Maeda, H., Brandon, M. & Sano, A. Design of controlled-release formulation for ivermectin using silicone. International Journal of Pharmaceutics 261, 9-19 (2003).
61. Cardinal, J. R. Controlled drug delivery: veterinary applications. J. Control. Release 2, 393-403 (1985).
62. Wright, J. in In Encyclopedia of Controlled Drug Delivery (ed. Mathiowitz, E.) 915-920 (Wiley, 1999).
63. Bates, P. G. Alternative methods for the control of sheep scab. Vet. Rec 133, 467-469 (1993).
64. Sargison, N. D., Scott, P.R., Clarke, C.J., Penny, C.D., Pirie, R.S. . Severe post-dipping dermatitis and subcutaneous fluid swellings associated with two outbreaks of sheep scab (psoroptes ovis infestation) Vet. Rec 136, 217-220. (1995).