



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

“OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE BOLOS VETERINARIOS DE
IVERMECTINA POR MEDIO DEL PROCESO DE EXTRUSIÓN EN CALIENTE”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

CASTRO REYNA DANIEL

ASESOR:

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO



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.

Esta tesis representa un parteaguas entre una etapa y el paso del tiempo que obliga a crecer. Entre toda la experiencia universitaria y la conclusión de este trabajo existen personas con las cuales no hubiera sido posible este trabajo sin su aportación. Por ello es un placer y una necesidad el utilizar este pequeño espacio para expresar mi gratitud a estas personas.

A mis padres Cristhina y Daniel gracias por haberme sido siempre una guía y un ejemplo, ya que sin ustedes simplemente nada hubiera sido posible.

A mis hermanos Misael y Tlacaelel compañeros y cómplices de toda la vida, gracias.

A Beto, Elena, Norma, Said, Betito Alfredo y Carlos Reyna. Guadalupe, Julio, Francisco, Pilar, Ma. Del Pilar, Paco, Lalo, Charly, Montze, Sisi, Julio y Leo Castro. Gracias por acompañarme y aconsejarme toda la vida. A Erika y a la familia Guevara gracias por abrirme las puertas de su casa y su confianza, y en especial a Ramón por haber sido un pilar fundamental en mi formación como persona, gracias.

A la familia Serrano por su amistad y apoyo en todo momento; Marcela, Sam, Cindy y Joel gracias.

A la familia Gasca por apoyarme y siempre aconsejarme en esos momentos difíciles: Julieta, Cinthia y Brenda gracias.

También a mis compañeros y amigos, que más que amigos considero como familia, los cuales me apoyaron y me permitieron entrar en sus vidas durante estos años de convivir dentro y fuera del salón de clase, gracias; Ale, Susy, Rosa, Juan, Jonathan, Miguel, Iván, Tere, Beto, Talia, Esteban, Cristhian, Luis, Ale Guerra, Letzy, Enrique, Oswaldo, Brenda y Cinthia Gasca, Julieta Sacarias, Klever, Toño, Aldo, Rana y Marcela, David, Heber, Mora, Wallace, Chucho, Maria, Julio, Karen, Alvaro, Paco, Sairi y Cinthia de apellido raro, gracias por todo.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. David Quintanar Guerrero por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. A la Dra. Adriana Ganem, al DESS. Rodolfo Cruz, al MC. Nestor Mendoza y a la QFB Adriana Gil, gracias por sus aportaciones y consejos en este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio durante este proyecto: Lupita, Zaida, Elizabeth, Gil, Edy, Sergio, Luis, Clara, Geras, Marlene, Citlalli, Malvina, Pelon, gracias por su compañía, amistad y consejos. Al técnico Rodolfo Robles gracias por las fotografías y los correos tan ilustrativos.

INDICE GENERAL.

i. INDICE DE FIGURAS.....	6
i.i. INDICE DE TABLAS.....	9
i.i.i. LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
I. RESUMEN.....	12
II. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. Parásitos.....	13
2.2. Garrapatas.....	13
2.3 Garrapata del género <i>Boophilus</i>	13
2.4. Ciclo Biológico.....	14
2.5. Situación en México.....	16
2.6. Control de las garrapatas.....	17
2.6.1. Control químico.....	17
2.6.1.1. Compuestos clorinados.....	18
2.6.1.2. Compuestos organofosforados.....	18
2.6.1.3. Compuestos carbamatos.....	19
2.6.1.4. Compuestos piretroides.....	19
2.6.1.5. Compuestos formamidinas.....	19
2.6.1.6. Compuestos benzolifenilúreas.....	19
2.6.2. Control biológico.....	20
2.6.3. Control genético.....	21
2.6.4. Control físico o natural.....	21
2.6.5. Desarrollo de resistencia.....	22
2.7. Avermectinas.....	22

2.8. Ivermectina.....	23
2.8.1. Mecanismo de acción.....	25
2.8.2. Farmacocinética.....	25
2.8.2.1. Absorción.....	25
2.8.2.2. Distribución.....	26
2.8.2.3. Biotransformación.....	26
2.8.2.4. Excreción.....	26
2.8.3. Límite máximo de residuos y toxicidad.....	27
2.9. Sistemas de liberación modificada.....	27
2.9.1. Principales objetivos de la liberación modificada.....	28
2.9.2. Sistemas de liberación prolongada.....	28
2.9.3. Sistemas de liberación retardada.....	28
2.9.4. Sistemas de liberación lenta.....	28
2.9.5. Principales ventajas y desventajas los sistemas de liberación modificada.....	29
2.10. Sistemas matriciales.....	30
2.10.1. Mecanismo de liberación en sistemas matriciales.....	30
2.10.2. Matrices inertes.....	31
2.10.3. Matrices hidrofílicas.....	33
2.10.4. Matrices lipídicas.....	34
2.10.5. Ventajas.....	35
2.10.6. Limitaciones.....	35
2.11. Caracterización cinética de los sistemas matriciales.....	36
2.12. Ecuación de Higuchi.....	37
2.13. Ecuación de Peppas.....	38

2.14. Dispositivos intrarruminales	39
2.15. Tipos de sistemas intrarruminales.....	41
2.15.1. Sistemas erosionables.....	41
2.15.2. Sistemas tipo reservorio.....	43
2.15.3. Sistemas matriciales.....	44
2.15.4. Sistemas osmóticos.....	44
2.15.5. Sistemas pulsátiles.....	45
2.16. Anatomía y fisiología del rumen.....	46
2.17. Extrusión.....	49
2.17.1. Partes de la extrusora Beutelespacher.....	51
III. HIPÓTESIS.....	54
IV. OBJETIVOS.....	55
4.1. Objetivo general.....	55
4.2. Objetivos particulares.....	55
V. MATERIAL Y EQUIPO.....	56
5.1. Material.....	56
5.2. Equipo.....	56
5.3. Reactivos.....	57
VI. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	58
6.1. Determinación de la estabilidad de la ivermectina.....	58
6.1.1. Cromatografía de capa fina.....	58
6.1.2. Calorimetría diferencial de barrido.....	58
6.2. Preparación del medio de disolución.....	58
6.3. Determinación de la solubilidad de la ivermectina en el medio de disolución.....	59

6.4. Determinación de la longitud óptima.....	59
6.5. Curva de calibración.....	59
6.6. Fabricación de los bolos.....	59
6.6.1. Formulación A.....	59
6.6.2. Formulación B.....	60
6.6.3. Formulaciones C y D.....	61
6.7. Determinación de la densidad.....	63
6.8. Pruebas de liberación <i>in vitro</i>	63
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	64
7.1. Determinación de la densidad.....	64
7.2. Determinación de la estabilidad de la ivermectina.....	66
7.2.1. Cromatografía de capa fina.....	66
7.2.2. Calorimetría diferencial de Barrido.....	68
7.3. Determinación de la solubilidad de ivermectina en el medio de disolución.....	69
7.4. Fabricación de los bolos.....	69
7.5. Perfiles de disolución y ajuste a modelos cinéticos.....	75
7.5.1. Adecuando al modelo de Peppas.....	80
7.5.2. Adecuando al modelo de Higuchi.....	84
7.6. Calculo de la dosis de mantenimiento.....	88
7.6.1. Calculo de la dosis de mantenimiento en rumiantes.....	89
VIII. CONCLUSIONES.....	93
IX. PERSPECTIVAS.....	94
X. BIBLIOGRAFÍA.....	95
ANEXOS.....	100



A1.....	100
A2.....	101
A3.....	102



i. INDICE DE FIGURAS.

Figura	Nombre	Pagina
1	Garrapata <i>Boophilus spp.</i>	14
2	Ciclo biológico de la garrapata del genero <i>Boophilus spp.</i>	15
3	Situación geográfica de la garrapata en México 2008.	17
4	Estructuras químicas de la dihidroavermectina B1a (90%) y la dihidroavermectina B1b.	24
5	Representación esquemática del proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte.	32
6	Representación esquemática del proceso de liberación desde una matriz hidrofílica.	34
7	Representación esquemática del proceso de erosión desde matriz lipídica.	35
8	Diagrama que muestra los principales componentes del bolo con alas.	42
9	Diseño del bolo Monensina RDD®.	42
10	Diseño del bolo Paratect® .	43
11	Vista de la sección transversal del bolo IVOMECA AR®.	44
12	Anatomía del rumen.	46
13	Superficie interior del rumen.	47
14	Superficie interior del retículo.	47
15	Superficie interior del omaso.	48
16	Extrusora Beutelespacher.	50
17	Tolva de la extrusora Beutelespacher.	51
18	Barril, extrusora Beutelespacher.	52
19	Tornillo, extrusora Beutelespacher.	52
20	Plato rompedor, extrusora Beutelespacher.	52
21	Dado, extrusora Beutelespacher.	53
22	Esquema de un dado de extrusora.	53
23	Control de mando, extrusora Beutelespacher.	62
24	Prueba de estabilidad de la IVM.	66

25	Termograma de la IVM como materia prima.	68
26	Bolos de la formulación A.	69
27	Superficie del bolo de la formulación A vistas con microscopio estereoscópico a) 50X, b) 75X.	70
28	Bolos de la formulación B.	70
29	Superficie del bolo de la formulación B vistas con microscopio estereoscópico 75X.	71
30	Bolos de la formulación C y D, a) formulación C y b) formulación D .	71
31	Superficie del bolo de la formulación C y D vistas con microscopio estereoscópico, a) formulación C 50X, b) formulación D 75X.	72
32	Fotografía de MEB de cristales de IVM a) 750X b) 100X.	73
33	Fotografía de MEB de la superficie de un bolo de la formulación A, a) 200X b) 700X.	73
34	Fotografía de MEB del interior del bolo de la formulación A, a) 750X, b) 1000X.	74
35	Fotografía de MEB de la superficie del bolo de la formulación B, a) 200X, b) 1000X.	74
36	Fotografía de MEB del interior del bolo de la formulación B, a) 500X, b) 1000X.	74
37	Fotografía de MEB de la superficie del bolo de la formulación C y D a) 200X b) 400X.	75
38	Fotografía de MEB del interior del bolo de la formulación C y D a) 750X, b) 1000X.	75
39	Perfiles de liberación de la formulación A.	76
40	Miligramos liberados por día, formulación A.	76
41	Perfiles de liberación de la formulación B.	77
42	Miligramos liberados por día, formulación B.	77
43	Perfiles de liberación de la formulación C y D con IVM al 7%	78
44	Miligramos liberados por día, formulación y D.	79
45	Formulación A ajustada al modelo cinético de Peppas.	81
46	Formulación B ajustada al modelo cinético de Peppas.	81
47	Formulación C y D ajustada al modelo cinético de Peppas.	82
48	Formulación A ajustada al modelo cinético de Higuchi.	84
49	Formulación B ajustada al modelo cinético de Higuchi.	85

50	Formulación C y D ajustada al modelo cinético de Higuchi	85
51	IVM liberada por las distintas formulaciones comparada con la dosis de efecto terapéutico en rumiantes.	91
52	Barrido de 200 a 500 nm de la IVM.	100
53	Curva de calibración de IVM.	101

i.i. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla	Nombre	Pagina
1	Enfermedades causadas por garrapatas en México.	14
2	Mecanismos de liberación en base al valor de n.	39
3	Formulación A sistema 1.	59
4	Formulación A sistema 2.	60
5	Formulación A sistema 3.	60
6	Formulación B sistema 1.	60
7	Formulación B sistema 2.	61
8	Formulación B sistema 3.	61
9	Formulación C.	61
10	Formulación D.	62
11	Densidad de la formulación A	64
12	Densidad de la formulación B, primera extrusión.	64
13	Densidad de la formulación B, segunda extrusión.	64
14	Densidad de la formulación B, tercera extrusión.	65
15	Densidad de la formulación C.	65
16	Densidad de la formulación D.	65
17	Valores de RF al someter a calentamiento la IVM y de la formulación A.	67
18	Valores de RF formulación B.	67
19	Valores de RF formulación C.	67
20	Valores de RF formulación D.	67
21	Determinación de la solubilidad de la IVM.	69
22	Comparación de las formulaciones A, B, C y D con 7% de IVM	79
23	Resultados del ajuste al modelo cinético de Peppas, formulación A.	82
24	Resultados del ajuste al modelo cinético de Peppas, formulación B.	82

25	Resultados del ajuste al modelo cinético de Peppas, formulaciones C y D.	83
26	Tabla ANOVA para la constante n.	83
27	Resultados del ajuste al modelo cinético de Higuchi, formulación A.	86
28	Resultados del ajuste al modelo cinético de Higuchi, formulación B.	86
29	Resultados del ajuste al modelo cinético de Higuchi, formulaciones C y D con 2 y 3 procesos de extrusión.	87
30	Tabla ANOVA para K_H .	87
31	Tabla ANOVA para D.	87
32	Prueba de Tukey para K_H .	88
33	Prueba de Tukey para D.	88
34	Datos farmacocinéticos de ivermectina en rumiantes.	89
35	Parámetros estadísticos de la curva de calibración.	101
36	Datos los perfiles de liberación de la formulación A con 5% de IVM	102
37	Datos los perfiles de liberación de la formulación A con 7% de IVM	103
38	Datos los perfiles de liberación de la formulación A con 10% de IVM	104
39	Datos los perfiles de liberación de la formulación B con 5% de IVM	106
40	Datos los perfiles de liberación de la formulación B con 7% de IVM	108
41	Datos los perfiles de liberación de la formulación B con 10% de IVM	110
42	Datos los perfiles de liberación de la formulación C con 7% de IVM	112
43	Datos los perfiles de liberación de la formulación D con 7% de IVM, 2 ^{da} extrusión	114
44	Datos los perfiles de liberación de la formulación D con 7% de IVM, 3 ^{ra} extrusión	116

i.i.i. LISTA DE ABREVIATURAS.

ANOVA=análisis multivariante de la varianza

CCF= cromatografía de capa Fina

DM= dosis de mantenimiento

DSC=differential scanning calorimetry (calorimetria diferencial de barrido)

FLM= formas farmacéuticas de liberación modificada

GABA= ácido gamma-aminobutírico

IDA= efectos indeseables para la salud

IR= intrarruminal

IV= intravenoso

IVM= ivermectina

LMR= límites máximos de residuos

MEB= microscopia electrónica de barrido

SC= subcutánea

SN= sistema nervioso

SNC= sistema nervioso central

T= tópico

Tg= temperatura de transición vitrea

I. RESUMEN.

El presente trabajo tuvo como objetivo desarrollar bolos intrarruminales de ivermectina de liberación modificada mediante el proceso de extrusión en caliente de agentes densificadores en una matriz cerosa, los procesos de fundido, mezclado, molienda y extrusión son básicamente las operaciones para la fabricación de estos bolos.

En el campo veterinario, el desarrollo de nuevos sistemas capaces de controlar la liberación de fármacos es de considerable interés, ya que se busca reducir la necesidad de dosis repetidas y el estrés tanto para el operador como para el animal. Actualmente los bolos intrarruminales son empleados para la dosificación de antiparasitidas y suplementos alimenticios. Sin embargo en el presente trabajo, tanto los bolos como el método de fabricación pueden ser modificados para que se puedan cargar una gran variedad de activos de uso veterinario y diferentes formadores de matrices como polímeros, mezclas de resinas termoplásticas y todo tipo de ceras de uso farmacéutico.

Esta formulación veterinaria está diseñada de tal manera que la geometría del sistema pase fácilmente por el esófago. El dispositivo prevé dos mecanismos de retención a largo plazo en el rumen del animal, un mecanismo es por medio de la incorporación de componentes que proporcionen al bolo una densidad superior a 2.0 g/cm^3 y el segundo es el largo y forma del extruido, ambos mecanismos impedirán la regurgitación del sistema, lo que garantiza que el dispositivo se mantendrá en la parte inferior de la cavidad de retículo-rumen y no sea. Los dispositivos intrarruminales suelen ser diseñados para dosificar agentes terapéuticos a corto plazo (tres a cinco días). Los bolos elaborados en esta tesis están diseñados para que liberen cantidades terapéuticas de IVM por periodos superiores de tiempo a los sistemas comerciales (un par de semanas). Esta característica es ideal para su administración durante toda una temporada de pastoreo.

Las principales ventajas de este método son:

Los procesos de fabricación son libres de solventes, no requiere el uso de agua, debido a que es un proceso de baja temperatura se pueden emplear una infinidad de activos y excipientes e incluso aquellos que sean termolábiles, se pueden usar altas concentraciones de sólidos (ya sean excipientes o activos), es un sistema de producción continuo. Se puede controlar la velocidad de liberación del activo en la formulación mediante pequeños cambios en el proceso de extrusión o en los componentes de la matriz. La forma, el tamaño y consistencia del bolo pueden ser modificados también mediante pequeñas variaciones en las condiciones del proceso de extrusión (temperatura, velocidad de giro del tornillo, tamaño y forma del dado, etc.).

II. MARCO TEORICO.

2.1 Parásitos.

2.2 Garrapatas

Las garrapatas son ácaros ectoparásitos, pertenecientes al grupo de los artrópodos y se dividen en dos grandes familias:

- a) La familia *Ixodidae* o verdaderas garrapatas
- b) La familia *Argasidae* o falsas garrapatas.

Hay garrapatas que durante su desarrollo sólo necesitan un huésped para completar su desarrollo como *Boophilus microplus* otras necesitan dos y hasta tres huéspedes: *Amblyomma cajennense* y *Anocentor nitens* (Castiñeiras *et. al.*, 1987).

Las garrapatas durante su desarrollo tienen períodos que son parásitas exclusivamente y otras de vida libre en el suelo. El grado común de infestación del ganado en muchas partes del mundo es de unos centenares de garrapatas y el motivo para ser combatidas son los tipos de daños que producen, los directos como lesiones locales que deterioran la piel, desarrollándose en dichas heridas dípteros y microorganismos que provocan infecciones, pérdidas de sangre, daños por toxinas inyectadas por el parásito y transmisión de enfermedades.

Por cada 50 garrapatas pegadas a un animal, se baja la producción de leche y carne a la mitad y se ha encontrado que un animal puede estar infestado hasta por 150 garrapatas. Cada garrapata chupa 1 cm³ de sangre.

Toda esta información nos permite pensar, como el hombre ha tenido que luchar contra estos ectoparásitos y para esto ha utilizado desde aceites, petróleo crudo, soluciones arsenicales hasta sustancias químicas como Bayticol, Esteladón, Tifatol entre otros (Cerny, 1969).

2.3 Garrapata del género *Boophilus*.

Son garrapatas de un solo huésped con ciclos que pueden durar entre tres a cuatro semanas y pueden llegar a causar infestaciones severas. La de mayor interés en el área de la zootecnia y la veterinaria es *B. microplus* (ver

figura 1), ya que es considerada la garrapata más importante del mundo para el ganado por su resistencia a los garrapaticidas. Tienen la capacidad de transmitir parásitos protozoarios como la babesias y anaplasmas. En la tabla 1 se muestran algunas enfermedades transmitidas por las garrapatas.



Figura 1. Garrapata *Boophilus*, tomada de http://mundo-pecuario.com/tema128/garrapatas/genero_boophilus-76.

Tabla 1. Enfermedades causadas por garrapatas en México.

Agente Infeccioso	Transmisor	Enfermedad
Babesia bigemina	<i>Boophilus spp.</i>	Fiebre de Texas o Piroplasmosis
Babesia bovis	<i>Boophilus spp.</i> , <i>Ixodes spp.</i>	Hemoglobinuria epidémica
Anaplasma marginale	<i>Boophilus spp.</i> , <i>Dermacentor spp.</i> , <i>Rhipicephalus spp.</i> , <i>Amblyomma spp.</i> , <i>Ixodes spp.</i> , <i>Haemaphysalis spp.</i> ,	Anaplasmosis
Anaplasma centrale	<i>Boophilus spp.</i> , <i>Haemaphysalis spp.</i>	Anaplasmosis
Ehrlichia bovis	<i>Amblyomma spp.</i> , <i>Haemaphysalis spp.</i>	Rickettsias bovina
Borrelia theileri	<i>Boophilus spp.</i>	Espiroquelosis Bovina

2.4 Ciclo biológico (Solís, 1991).

La garrapata *Boophilus spp.* presenta un ciclo de vida que se caracteriza por la utilización de un solo hospedero, generalmente un bovino aunque puede infestar ocasionalmente a los equinos, ovinos y caprinos; para lograr su desarrollo, componiéndose de tres fases: ariables básicas como la distribución, longevidad y ritmos de actividad

de las larvas, la estructura y tipo de vegetación, así como la densidad de bovinos y aspectos relacionados con su comportamiento en el pastizal, el encuentro de hospederos comprende dos fases:

- a) Fase pasiva, que corresponde al primer estímulo posterior a la eclosión de las larvas por lo que se requiere de un periodo durante el cual dichas larvas adquieren la viabilidad necesaria para resistir los efectos del ambiente; esta fase puede durar de 4 a 6 días.
 - b) Fase de búsqueda, cuando las larvas están sobre el hospedero puede suceder que se fijen para continuar con su ciclo de vida o que sean rechazadas, en cuyo caso existe un evento de caída sobre el terreno y la probabilidad de volverse a iniciar el encuentro a partir de la primera fase.
1. La fase parásita que empieza con la fijación de las larvas a su hospedero, hasta su desprendimiento como hembra repleta y durante la cual se llevan a cabo los procesos de muda, cópula y alimentación que corresponden a una serie de eventos que se realizan en el hospedero y como su nombre lo indica, es la más importante ya que en esta se lleva a cabo el conjunto de procesos patológicos que dan como consecuencia las pérdidas en producción del ganado.

La figura 2 ilustra en resumen el ciclo biológico de la garrapata *Boophilus spp.*



Figura 2. Ciclo biológico de la garrapata del genero *Boophilus*, tomada de www.Produccionbovina.com/.../image008.jpg

2.5 Situación en México.

La garrapata *Boophilus microplus* se considera el principal ectoparásito que afecta al ganado bovino en las zonas tropicales (Rodríguez y Domínguez, 1998) y es responsable de la transmisión de *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale*, en Veracruz (Cossio, *et.al.*, 1997). Por su importancia económica y sanitaria, *B. microplus* ha sido la principal especie controlada en las campañas realizadas en México desde 1975 (Solís, 1991).

Actualmente, la problemática continúa y en algunas regiones se ha exacerbado por el desarrollo de cepas resistentes a los acaricidas. La mala utilización de los acaricidas y su elevada frecuencia de uso son los factores que más influyen sobre esta resistencia. Aproximadamente el 40% del territorio nacional de México, que se extiende por 197, 225,000 hectáreas esta cubierto por pastos naturales y se aprovecha para la cría del ganado bovino productor de carne, siendo las regiones costeras y del sureste donde se explota el 70% de los 30 millones de cabezas con que cuenta el país (<http://www.senasica.sagarpa.gob.mx/>).

La presencia de una serie de problemas sanitarios entre los cuales destacan por su importancia las parasitosis ocasionadas por garrapatas de los géneros, *Boophilus* y *Amblyomma* principalmente. El parasitismo obligado que *Boophilus spp* ejerce en el bovino, establece una interacción, cuyas consecuencias sobre los mecanismos vitales del hospedero, son de la mayor consideración, tanto desde el punto de vista zoonosanitario como del económico. Por otro lado las garrapatas *Boophilus microplus* y *Boophilus annulatus* son transmisores de graves enfermedades del bovino, como son la Babesiosis caso en el cual es el único reconocido y la Anaplasmosis en el que forma un complejo sistema que incluye a otros sistemas hematófagos a incluso algunos factores mecánicos, en las dos ultimas décadas la Babesiosis ha sido reconocida como una nueva entidad zoonótica (<http://www.senasica.sagarpa.gob.mx/>).

Uno de los factores que contribuyen agravando el problema económico en las explotaciones pecuarias con presencia de garrapatas, se refieren a decremento en la producción de carne y leche, así como deterioro de pieles a consecuencia de las picaduras, por otro lado también se ha visto, que las infestaciones ocasionan una disminución de las defensas inmunológicas, lo que ocasiona un incremento en la presentación de otras enfermedades. Las garrapatas además afectan la capacidad reproductiva, bajando los índices de fertilidad, provocando trastornos metabólicos sobre todo en animales jóvenes, retrasando su desarrollo corporal. Todo lo anterior permite establecer las razones por las cuales la garrapata *Boophilus spp* es la principal causa de

pérdidas a la ganadería nacional y constituye una limitante; para la introducción de razas altamente especializadas, en la producción de leche y carne (<http://www.senasica.sagarpa.gob.mx/>). En la figura 3 se ejemplifica la situación geográfica de la garrapata en México.



Figura 3. Situación geográfica de la garrapata en México 2008, tomada de www.ganaderia.com.mx/szrm/images/garra1.jpg

2.6 Control de las garrapatas.

Múltiples han sido los métodos que se han empleado para el control de las garrapatas, clasificándose en métodos químicos, biológicos, genéticos y naturales.

2.6.1. Control químico.

El uso de productos acaricidas o antihelmínticos, que matan a la garrapata en la etapa de vida parasitaria es el medio de lucha más difundido en el mundo. Está basado en el conocimiento del ciclo biológico del parásito y tratar de evitar que las formas parasitarias lleguen al estado adulto, previniendo su caída al suelo, y de esa manera evitar que haya reinfestación de la pastura por larvas.

El ciclo biológico se completa en un periodo promedio de 22 a 23 días. Teóricamente, utilizando un antihelmíntico eficaz cada 21 días, se evita la presencia del *B. microplus* con capacidad reproductiva, logrando un control adecuado con tratamientos de rutina (Cardozo y Franchi, 1995).

Sin embargo la aplicación de un antihelmíntico controla directamente sobre el animal la población de ectoparásitos, teniendo en cuenta que la erradicación del ácaro no es el objetivo primordial de esta actividad, sino el mantenimiento de la estabilidad enzoótica para hemoparásitos. Por esta razón no se debe pretender que el ganado permanezca completamente libre de garrapatas sino más bien tratar de mantener en niveles bajos su presentación (Rivera, 1996).

El incremento en el uso de este tipo de control conlleva a un aumento de la resistencia de estos parásitos, sobreviviendo los individuos más resistentes, obligando a utilizar concentraciones cada vez más altas. Mientras que si la concentración es inferior a la dosis efectiva, permite que el ectoparásito desarrolle mecanismos de quimiorresistencia hacia dicha sustancia (Encinas, 1999).

Los principios activos más usados en la lucha contra las garrapatas han sido: organoclorados, organofosforados, carbamatos, amidinas y piretroides sintéticos.

2.6.1.1 Clorinados: son estimulantes del SNC, produciendo manifestaciones neuromusculares. El nombre de algunos compuestos clorinados son: Aldrín, Hexacloruro de benceno, Clordano, Dieldrín, Endrín, Heptaclor, Metoxiclor, Toxafeno, DDT y HCH/lindano (Encinas, 1999).

2.6.1.2 Organofosforados: se caracterizan por inhibir la actividad de la colinesterasa, produciendo un exceso de estímulo colinérgico de tipo muscarínico, nicotínico y central (Parra *et.al.*, 1999). Los organofosforados son lipofílicos, se absorben a través de la piel y se acumulan en tejido adiposo donde son liberados lentamente a la sangre y otros líquidos fisiológicos (leche). Por acumulación pueden dar origen a un estado de envenenamiento crónico, motivo por lo que su uso es restringido (Encinas, 1999).

A pesar de su estabilidad sobre el pelo, lana y piel, solo tienen una permanencia de 4 a 8 días al ser absorbidos por la piel o por otras causas. Las sustancias de mayor uso en este grupo son: Azinfosmetilo, Carbofenatión, Clorfenvinfós, Clorpirifós, Coumafós, Diazinón, Diclorvós, Dioxatión, Feniltrotion, Fentiión, Fosmet, Foxim, Malatión, Paratión, Tiofós y Triclorfón (Encinas, 1999).

2.6.1.3 Carbamatos: actúan de manera similar a los organofosforados inhibiendo la colinesterasa. Las sustancias más conocidas son: Carbaril, Carbofurán, Metonilo y Propoxur (Encinas, 1999).

2.6.1.4 Piretroides: provocan un bloqueo de la actividad motriz o bien por la producción de excitabilidad, incoordinación de movimientos, irritabilidad, parálisis, letargo y muerte. Entre los fármacos más frecuentes en este grupo se hallan: Alletrina, Cihalotrina, Cipermetrina, Deltametrina, Fenvalerato, Fenotrín, Flucitrinato, Flumetrina, Permetrina y Resmetrina. Estos compuestos tienen efectos residuales importantes (Encinas, 1999).

2.6.1.5 Formamidinas: ocasionan la muerte del ectoparásito por inhibición de la monoaminooxidasa, sus blancos más importantes son los receptores de la optopamina. El producto de mayor uso es el Amitraz (Parra y *et.al.*, 1999).

Los componentes anteriores son neurotóxicos. Sus dianas más importantes son los canales del sodio (DDT y piretrinas), la acetilcolinesterasa (organofosforados y carbamatos), los receptores de la optopamina (formamidinas) y los receptores del GABA.

2.6.1.6 Benzolifenilúreas: otros compuestos químicos utilizados han sido los benzolifenilúreas la mayor parte de los representantes de este grupo son altamente eficaces contra los insectos pero no contra las garrapatas (Parra *et.al.*, 1999). Las sustancias con acción sobre estos ectoparásitos como el Fluazurón, se caracterizan por interferir principalmente en la formación de la quitina, impidiendo la formación de la cutícula del parásito, considerándose inhibidores de las mudas y del crecimiento (Ortiz y Franco, 2005). Por otro lado estas sustancias intervienen en el funcionamiento de las glándulas salivales, afectando la nutrición de los diversos estadios. Las células excretoras también se ven afectadas, ocasionando desequilibrios en la hemolinfa (Parra y *et.al.*, 1999).

La reducción progresiva del volumen de acaricida utilizado es posible mediante la utilización de acaricidas de acción sistémica administrados por vía oral o subcutánea (Ortiz y Franco, 2005). Entre los garrapaticidas sistémicos encontramos los derivados de las lactonas macrocíclicas, los cuales han demostrado tener acción sobre garrapatas de uno y tres hospederos.

La ivermectina es uno de estos compuestos que aplicado a 200 µg/Kg, en inyección subcutánea (SC) controla la infesta de garrapatas (Ortiz y Franco, 2005). Otros derivados de la ivermectina, como moxidectin y doramectina, están siendo desarrollados con buenas perspectivas para su uso como garrapaticida (Rodríguez, 2002).

2.6.2 Control biológico.

La disponibilidad de productos químicos para el control de garrapatas es cada vez menor debido a los altos costos de desarrollo y a la aparición de problemas de resistencia que los deja fuera del mercado. Se hace necesario el correcto uso de los acaricidas disponibles para prolongar su vida útil. Dicha situación, sumado al impacto ambiental que conlleva la eliminación de estos productos al medio, conlleva a la necesidad de desarrollar nuevos métodos de control, destacándose el empleo de vacunas recombinantes contra la garrapata.

El desarrollo de vacunas contra la garrapata *B. microplus* fue reportado por primera vez en Australia donde la proteína BM86, aislada del intestino de la garrapata, fue recombinada en *Escherichia coli* y llevada a escala mundial bajo los nombres de Tick Gard®. Este antígeno permanece en forma natural "oculto" al sistema inmunológico del animal, o sea, no juegan ningún papel en la interacción hospedero-parásito para inducir de forma artificial la inmunidad del hospedero (Rodríguez, 2000).

La ventaja de usar antígenos ocultos está en evitar los principales mecanismos de evasión parasitaria de la respuesta inmune. La falta de contacto entre los antígenos ocultos y el sistema inmunológico permite que los parásitos no desarrollen estrategias para escapar a la acción de una repuesta contra ellos, esto los hace especialmente atractivos para el diseño de vacunas contra ectoparásitos (Rodríguez, 2000).

Investigadores cubanos empleando básicamente la misma tecnología pero recombinando la proteína en la levadura *Pichia pastoris*, produjeron una vacuna denominada Gavac® la cual tiene registro para su aplicación en varios países de Latinoamérica como Colombia, Bolivia, Brasil, México, además de encontrarse en fase de registro en otros países de la región (Valdés, 2005).

Los anticuerpos específicos contra este antígeno que se obtienen en los animales vacunados, junto con otros componentes como el complemento, son ingeridos por las garrapatas junto con la sangre; esto favorece que los anticuerpos se unan al antígeno provocando el daño intestinal y el paso de las sustancias a la hemolinfa del parásito. Ello resulta finalmente en la reducción del número de garrapatas que completan el ciclo biológico y se afecta la fertilidad de los parásitos resultantes. Por lo tanto, el resultado fundamental de este inmunógeno no será la muerte directa de la garrapata en una sola generación, sino el control progresivo del número de garrapatas en generaciones sucesivas mediante la reducción de la capacidad reproductiva de estos parásitos (Valdés, 2005).

2.6.3 Control genético.

Este método se basa en la utilización de razas que muestran más resistencia a las garrapatas. En términos generales se puede definir como la aptitud del huésped para imponer limitaciones sobre el parásito en cualquier etapa de su interacción. La resistencia es adquirida como respuesta al ataque de garrapatas y dura toda la vida. Aumenta con la densidad de garrapatas y es hereditaria. Los terneros que nacen de madres resistentes están protegidos hasta el destete.

Es posible desarrollar rebaños resistentes del *Bos taurus* a partir de individuos excepcionalmente resistentes, pero se necesita muchos años para lograrse. La resistencia puede conseguirse más rápidamente a partir de entrecruzamientos con bovinos *Bos indicus*. En general se considera que se requiere de un 50 % de sangre de *Bos indicus* para lograr una resistencia adecuada (Rivera, 1996).

La alta mortalidad de garrapatas que se da durante el ciclo parasitario oscila entre el 30% y 40% en vacunos *Bos taurus* altamente susceptibles al *B. microplus*.

La muerte de las garrapatas está determinada por la resistencia del huésped en que se alimente. Los porcentajes de sobrevivencia van de 0, en animales que no son huéspedes habituales o que han desarrollado fuerte resistencia, a 40% en vacunos susceptibles.

La mortalidad ocurre, aparentemente en las primeras 24 horas de fijadas al hospedador y en menor medida en el establecimiento de estadios evolutivos posteriores. Estos porcentajes de supervivencia fueron medidos en *B. microplus* en las distintas razas de vacunos y en varias condiciones (Cardozo y Franchi, 1995).

Las razas *Bos indicus* desarrollan gran resistencia contra el parásito y se constituyen como una alternativa de gran importancia para su control en áreas tropicales donde crecerán más de cuatro generaciones al año.

2.6.4 Control físico o natural.

Se ha comprobado que *B. Microplus* en su etapa de vida libre depende en gran manera de las condiciones externas de humedad y temperatura, por lo que pastoreos intensivos reducen la cobertura vegetal y pueden limitar la sobrevivencia de huevos y larvas. Las teleoginas que caen al suelo procuran un lugar protegido de los rayos solares para iniciar su postura. Tiene influencia la composición del tapiz vegetal donde cae la hembra

repleta para encontrar esa protección; es así que campos sucios con arbustos y malezas proporcionan condiciones favorables para que *B. Microplus* complete su ciclo biológico. (Parras y *et.al.*, 1999).

Investigaciones realizadas en Colombia determinan que la supervivencia larvaria de la garrapata fluctúa entre 30 y 60 días promedio, resultados que permiten recomendar un manejo rotacional de potreros con periodos de descanso no menor de 30 días, siendo el ideal de 45 días (Parras *et.a.l.*, 1999).

Es importante tener en cuenta que la mejora del pasto tiene un efecto indirecto, ya que al mejorar el estado nutricional de los animales, estos pueden desarrollar la capacidad de soportar mayores cargas parasitarias sin pérdidas de producción (Rivera, 1996).

2.6.5 Desarrollo de Resistencia.

El principal problema del uso de las sustancias químicas contra las garrapatas es la aparición de resistencia a los acaricidas y la reaparición del parásito en zonas ya limpias, situación que dificulta las campañas de lucha (Cardozo y Franchi, 1995).

La resistencia desarrollada por garrapatas se ha manifestado frente a casi todos los grupos químicos utilizados en su control; esto ha ocurrido preferentemente en áreas donde la utilización de acaricidas ha sido más sistemática (Betancourt, 2004). Este fenómeno crea la necesidad de realizar investigaciones epidemiológicas determinando la dinámica de la población del parásito a través de conteos de garrapatas y estudios ecológicos; así como la búsqueda de nuevas alternativas de control (Parra, 1999).

La resistencia en la garrapata común del ganado bovino, *B. microplus*, ha sido reportada por primera vez en Australia en el año 1937, en Sudáfrica en el año 1938, en 1947 en Argentina y en Brasil en 1950. Una cepa de garrapata aumenta su resistencia cuando después de un baño con algún antihelmíntico algunas garrapatas sobreviven, las cuales son portadoras de los alelos resistentes.

Esta selección estará determinada por: la frecuencia de los tratamientos y la concentración de los acaricidas. La resistencia se establece en una población debido a una mutación y puede ocurrir aún antes de que exista presión por el acaricida.

La frecuencia con que ha aparecido la resistencia de *B. microplus* a muchos grupos de acaricidas, ha hecho pensar que se ha llegado a un momento crítico, en donde hay que prever la resistencia de las garrapatas a los 5 o 10 años de la primera aplicación de cualquier nuevo tipo de acaricida (Parra y *et.al.*, 1999).

Esta realidad y el hecho de que el desarrollo de nuevos acaricidas es cada vez más complicado y costoso, resulta en la imperiosa necesidad de contar con estudios que permitan alargar al máximo su vida útil. El buen uso de los productos para baños acaricidas es importante pues en el lapso que va entre su aparición en el mercado y el desarrollo de resistencia del parásito es cada vez menor con los nuevos productos (Betancourt, 2004).

2.7 Avermectinas.

Se les denomina avermectinas a un amplio número de moléculas producidas por actinomicetos que viven en el suelo, pertenecientes al género *Streptomyces*, y que poseen estructura de lactona macrocíclica. La ivermectina (IVM) es un fármaco semisintético, químicamente es una lactona macrocíclica (ver Fig.4). Es un agente antiparasitarios activo en dosis única contra muchas especies de artrópodos y nematodos.

2.8 Ivermectina.

La ivermectina se usa contra los nematodos. Se trata de una lactona macrocíclica pero no presenta efectos antibacterianos. Tiene eficacia en el control de determinados artrópodos. También actúa sobre SN potenciando la acción del GABA que inhibe y paraliza la actividad del parásito. Los efectos tóxicos (tiene un margen terapéutico amplio) son sobretodo sensibles en los perros (Bundy, 1990).

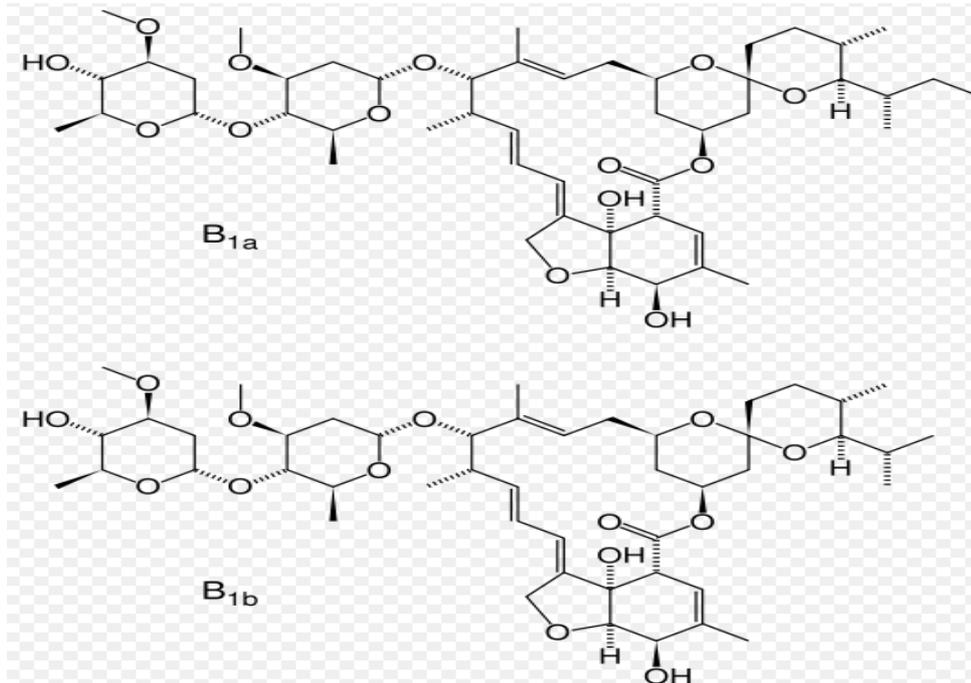


Figura 4. Estructuras químicas de la dihidroavermectina B_{1a} y la dihidroavermectina B_{1b}.

La ivermectina presenta las siguientes características:

- Formula Química:

Componente B_{1a} C₄₈H₇₄O₁₄ (90%)

Componente B_{1b} C₄₇H₇₂O₁₄ (10%)

- Peso molecular: 875.1, 861.1g/mol
- Solubilidad en alcohol: ~ 1 en 10 300
- En agua: ~ 1 en 1 000 000
- Coeficiente de partición octanol/agua : 3.55

Se compone de una mezcla de dos derivados de la avermectina: dihidroavermectina B_{1a} (90%) y dihidroavermectina B_{1b} (10%). La diferencia de estos compuestos está en su cadena lateral en la C-25, donde la posición de un componente de una cadena lateral butilo y el b-componente tiene un sustituyente isopropílico. La ivermectina es un polvo cristalino de color blanco a amarillento, insoluble en agua, pero soluble en la mayoría

de disolventes orgánicos. Se trata de un compuesto semisintético derivado de la avermectina productos de fermentación de *Streptomyces avermitilis* y es estable en forma sólida durante 6 meses a 40 °C.

En las últimas décadas su uso se ha convertido en una de las alternativas de tratamiento de mayor eficacia y uso frecuente por parte de los ganaderos, debido a que se trata de un antihelmíntico de amplio espectro frente a formas adultas e inmaduras de nemátodos que afectan a los animales de producción (Bundy, 1990).

2.8.1 Mecanismo de acción.

Su acción se localiza a nivel de las terminaciones nerviosas propiamente dichas o en la zona de contacto entre una fibra nerviosa y una fibra muscular. La ivermectina estimula a este nivel la liberación masiva de un compuesto químico, el GABA, el cual cumple con la función de neurotransmisor. La presencia de grandes cantidades de GABA a nivel sináptico produce un bloqueo total de los receptores específicos localizados en las terminaciones nerviosas, abre el canal del cloro, hiperpolarizando la neurona, lo que lleva a la interrupción de los impulsos nerviosos del parásito y en consecuencia, su muerte por parálisis. Este modo de acción original es propio de la ivermectina y la distingue de las otras familias de sustancias antiparasitarias (Fernández y *et.al*, 2000).

2.8.2 Farmacocinética.

2.8.2.1 Absorción.

La ivermectina se absorbe totalmente cuando se aplica por vía subcutánea, registrando una biodisponibilidad del 100%. Las concentraciones plasmáticas de ivermectina se alcanzan más rápido cuando se administra por vía oral que por vía subcutánea. No obstante, la vía subcutánea proporciona una AUC (área bajo la curva) 3 veces mayor a la vía oral. A pesar de la rápida absorción de la ivermectina, es necesario un intervalo prolongado antes de que todos los parásitos sensibles sean eliminados. Por ello, es importante que la persistencia del fármaco en el organismo sea la mayor posible, cosa que se consigue con la administración subcutánea. La sarna sarcóptica en bovinos permanece viable e infestiva para otros bovinos 9 días después del tratamiento subcutáneo. Se requieren de 2 a 3 semanas después del tratamiento antes de que todas las microfilarias de *Dirofilaria immitis* sean eliminadas de la sangre. De igual forma, se requieren de 5 a 8 semanas antes de que la larva de *Strongylus vulgaris* sea desalojada de las arterias del animal.

2.8.2.2 Distribución.

La ivermectina se distribuye en todo el organismo, logrando concentraciones eficaces en las diferentes zonas y líquidos corporales, menos en los líquidos ruminal y abomasal de ovinos y bovinos. Esto último es debido al gran metabolismo que sufre la ivermectina en estos compartimientos digestivos. Por otra parte, esta deficiencia no altera la gran eficacia de la ivermectina. Las concentraciones de ivermectina en el tejido pulmonar son altas en comparación a las plasmáticas. De esta manera, las concentraciones a las que son expuestas los nematodos pulmonares son considerablemente más altas a las del tracto gastrointestinal, y esto puede explicar la excepcional actividad de la ivermectina frente a *Dictyocaulus spp.*

2.8.2.3 Biotransformación.

El fármaco sin alterar es el mayor residuo tisular en el hígado, grasa, músculo y riñón en ovinos y bovinos. En el tejido hepático, donde se registran los residuos tisulares más altos, el metabolismo predominante de la ivermectina es el 24-OH-H₂B1a. Dos metabolitos de menor importancia también se han identificado en el hígado, como son el monosacárido del metabolito predominante y el análogo 24-hidroxi-metil derivado del H₂B1b (el componente menor de la ivermectina).

2.8.2.4 Excreción.

La mayor ruta de excreción del fármaco es por la vía fecal. En bovinos y ovinos tratados vía subcutánea, el 1% de la dosis recogida en orina y heces es del 1.51 y 62%, respectivamente, a los siete días post- tratamiento. Del total excretado, más del 60% se elimina durante los tres primeros días post tratamiento. Los ocasionalmente altos niveles de ivermectina registrados en bovinos tratados subcutáneamente sugieren que la excreción biliar es probablemente una ruta importante de eliminación para la ivermectina.

Debido a sus características farmacocinéticas y al hecho de que una fracción muy significativa del fármaco se elimina a través de la leche (5% de la dosis), su uso está prohibido en animales en lactancia cuyo producto sea destinado al consumo humano y se recomienda que su utilización en vacas gestantes se realice a lo menos con una anticipación de 28 días previos al parto (Herdy *et.al.*, 1993).

2.8.3 Limite máximo de residuos y toxicidad.

En cuanto a la toxicidad del compuesto, en estudios realizados por Rojas y Castro (2004) se determinó que la cantidad de residuos que un ser humano puede ingerir sin que tenga efectos indeseables para la salud (IDA) es de 0-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso vivo. Con base en lo anterior los límites máximos de residuos (LMR) considerados como seguros para el consumo humano son en hígado 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, grasa 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y en músculo 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Los signos clínicos de toxicidad para la ivermectina cuando son administrados en concentraciones mucho más altas de las indicadas o en animales muy sensibles dependen de la especie pero en general se presentan efectos a nivel del sistema nervioso central como dilatación de pupilas, problemas de locomoción (ataxia), temblores, parálisis, convulsiones y muerte.

2.9 Sistemas de liberación modificada.

Para lograr y mantener la concentración del fármaco en el cuerpo dentro del rango terapéutico de la medicación necesaria, a menudo es necesario administrar varias veces una forma farmacéutica. En las últimas décadas, el tratamiento de las enfermedades se ha logrado mediante la administración de formas farmacéuticas de liberación modificada, lo cual ha ganado importancia con el tiempo.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FLM) 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.

Un medicamento formulado como FLM debe demostrar en ensayos clínicos controlados una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad más favorable e igualdad de eficacia, comparado con la forma de liberación inmediata. Una serie de avances se han hecho recientemente en el desarrollo de nuevas técnicas para la entrega de fármacos. Estas técnicas son capaces de regular la tasa de entrega de fármaco, el mantenimiento de la duración de la acción terapéutica, y la entrega de activos a un tejido específico (Chien, 1982).

Básicamente los sistemas de liberación modificada se pueden dividir en (Doménech, 2001):

- a) Sistemas de liberación prolongada

- b) Sistemas de liberación retardada
- c) Sistemas de liberación lenta

2.9.1 Principales objetivos de la liberación modificada (Jiménez, 2009):

- a) Mantener una concentración terapéutica del fármaco en sangre
- b) Aumentar el tiempo en el sitio de liberación de fármacos y/o dirigir la liberación a un sitio específico

2.9.2 Sistemas de liberación prolongada.

Son sistemas que permiten una reducción de la frecuencia de dosificación de, por lo menos, dos veces un intervalo de dosificación; es decir un valor de incremento de intervalo de dosificación como mínimo del doble respecto al que representa un sistema convencional (Doménech, 2001).

2.9.3 Sistemas de liberación retardada.

Son sistemas que no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración (ejemplos de este sistema de liberación son los comprimidos recubiertos y comprimidos entéricos) los cuales permiten mantener el fármaco protegido del pH y de enzimas gástricas; el fármaco se libera en el intestino delgado, en el cual la capa entérica o cubierta se disuelve al pH básico contenido en el intestino delgado (Doménech, 2001).

2.9.4 Sistemas de liberación lenta.

Son sistemas que liberan al fármaco más lentamente que en un sistema convencional, pero cuya velocidad de liberación no es suficientemente lenta como para permitir reducir la frecuencia de administración.

Son formulaciones diseñadas con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que pueden presentarse utilizando los sistemas convencionales. (Doménech, 2001)

2.9.5 Principales ventajas y desventajas los sistemas de liberación modificada (Costa, 2003).

Ventajas:

- a) Se reduce la fluctuación en los niveles plasmáticos del fármaco, manteniéndolos dentro del margen terapéutico, de este modo se minimizan o se eliminan los efectos adversos provocados por una liberación rápida del principio activo.
- b) Se reduce la acumulación del fármaco en tratamientos prolongados, puesto que se utilizan menores cantidades de principio activo en las formulaciones, esto debido a que no es necesario aumentar la dosis total para obtener niveles adecuados del fármaco por un periodo prolongado.
- c) Mejor adherencia al tratamiento, debido a la disminución en la frecuencia de administración del medicamento, especialmente en tratamientos crónicos o muy prolongados.
- d) Mejor biodisponibilidad de algunos principios activos, particularmente en aquellos que presentan escasa solubilidad en agua o son sensibles en pH ácido.
- e) Mejor absorción de fármacos que cursan procesos de absorción saturables, puesto que son liberados lentamente desde la forma farmacéutica.

Sin embargo, estos sistemas presentan algunas desventajas que también es preciso mencionar, como por ejemplo (Costa, 2001 y García, 2002):

- a) Se generan variaciones en el esquema de liberación cuando la forma farmacéutica se rompe, mastica o tritura, con el consecuente riesgo de acumulación si la velocidad de eliminación es lenta.
- b) No es recomendado para formulaciones de fármacos que presenten un índice terapéutico bajo, por el riesgo que significa para el paciente la liberación repentina del principio activo.

- c) El o los principios activos formulados en estos sistemas terapéuticos debe cumplir con una serie de requisitos físico-químicos, por lo que no todos los fármacos son susceptibles de ser incorporados en estos sistemas de liberación controlada.

2.10 Sistemas matriciales.

Como propósito de este trabajo únicamente se profundizará en los sistemas matriciales. Los podemos definir como dispersiones moleculares o partículas de fármaco distribuidas uniformemente en el seno de un soporte o matriz.

Los sistemas matriciales pueden ser considerados actualmente como una de las formas más fáciles y menos costosas de controlar la liberación de los principios activos. Estos sistemas retardan y regulan la liberación del principio activo, mediante un proceso que sigue las leyes de difusión.

Según sus características, se pueden distinguir tres tipos de matrices (Costa, 2003):

1. Matrices inertes, plásticas o insolubles.
2. Matrices hidrofílicas
3. Matrices lipídicas.

2.10.1 Mecanismo de liberación en sistemas matriciales (Costa, 2003).

- a) Al comienzo del proceso, pequeños gradientes de concentración agua polímero son formados, dando como resultado una interface constituida por agua y agua embebida en la matriz. Para describir adecuadamente este proceso, es importante considerar: i) la exacta geometría del mecanismo de liberación, ii) en el caso de cilindros, ambas direcciones axial y radial del transporte de masa deben ser consideradas y iii) la dependencia significativa que tiene el coeficiente de difusión del agua con el hinchamiento de la matriz, sabiendo que esta actúa como un plastificante, reduciendo el temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero.

- b) Al embeberse el agua en las paredes del polímero, se producen cambios en la concentración del mismo y del fármaco, debido a un incremento en las dimensiones del sistema.
- c) Cuando el fármaco entra en contacto con el agua, comienza a disolverse, debido al gradiente de concentración, y difunde fuera de la matriz expandida.
- d) Con el incremento del contenido de agua en el sistema, el coeficiente de difusión del fármaco aumenta considerablemente.
- e) En el caso de fármacos pobremente solubles en agua, el fármaco disuelto y no disuelto coexisten dentro de la matriz. El fármaco no disuelto no solo de liberar por difusión, sino también son importantes los fenómenos de erosión.
- f) En el caso de alta carga inicial de fármaco en la matriz, la matriz cambia significativamente cuando el fármaco se libera. La misma se hace más porosa y menos restrictiva a la difusión, a medida que decrece el contenido de la misma.
- g) La velocidad de disolución de la matriz dependerá del grado de sustitución y el peso molecular del polímero. Esto afectará a la matriz, disolviéndose más o menos rápido.

2.10.2 Matrices inertes (Costa, 2003).

Las matrices inertes, denominadas comúnmente matrices plásticas o insolubles, forman una red sólida porosa compuesta de sustancias no tóxicas, no digeribles e insolubles en el tracto gastrointestinal. Ellas se eliminan en forma intacta junto con las heces. El número de excipientes que pueden utilizarse para obtener este tipo de matrices es amplio gracias al desarrollo de la química moderna. Estos deben cumplir varias exigencias:

- a. La formación de una red porosa no desintegrable después de la compresión.
- b. Insolubilidad en los fluidos del tracto gastrointestinal.
- c. Compatibilidad con fármacos y otros componentes.

d. No tóxicos.

El proceso de liberación de fármaco ocurre por difusión a través de los poros de la matriz y depende de la concentración del fármaco, su solubilidad, los aditivos y la naturaleza de los líquidos de la granulación (ver figura 5). Otros factores que podrían modificar la liberación del principio activo son:

- a. El tamaño de partícula del excipiente.
- b. La forma y área superficial del sistema matricial.
- c. La presión de compresión.

Los líquidos penetran la red porosa del sistema por capilaridad. El fármaco se disuelve y luego difunde a través de los canalículos llenos de líquido (ver figura 5). La velocidad de liberación de un fármaco desde una matriz inerte suele ajustarse a la ecuación de Higuchi:

$$Q = k \cdot t^{1/2} \quad (1)$$

Donde Q: cantidad de fármaco liberado de la matriz por unidad de superficie expuesta a tiempo t , k es una constante de proporcionalidad. Esta ecuación establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que la influyen se incluyen la solubilidad del fármaco, la relación fármaco/excipiente, la porosidad, tortuosidad y superficie de la matriz inerte.

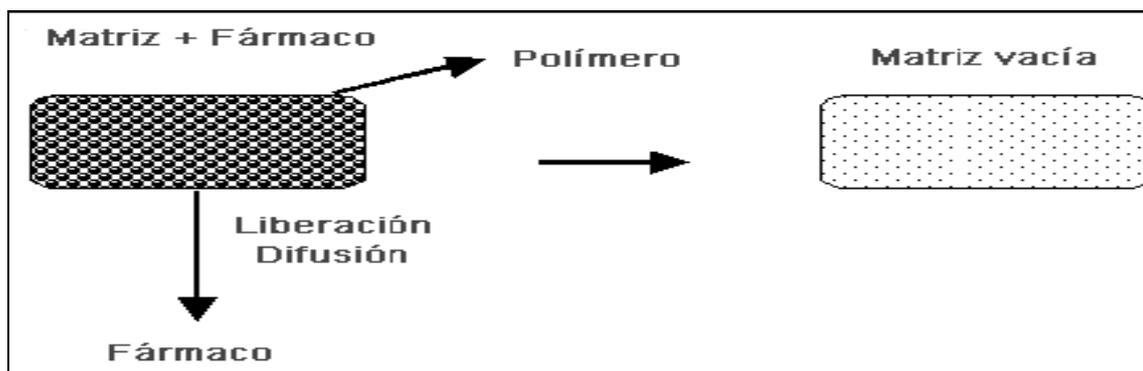


Figura 5. Representación esquemática del proceso de difusión de un fármaco desde una matriz inerte, tomada de Costa, 2003.

Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que la influencia de las condiciones del medio (pH, concentración iónica, actividad enzimática o motilidad gastrointestinal) son mínimas o nulas, con excepción de aquellos fármacos cuya solubilidad depende fuertemente de las variaciones del pH. Por esta razón, este tipo de matriz se usa esencialmente para las moléculas relativamente solubles.

2.10.3 Matrices hidrofílicas (Costa, 2003).

Estas son obtenidas por la compresión de una mezcla que contiene un principio activo relativamente soluble y un polímero no digerible que actúa como un agente gelificante. Este polímero se hidrata e hincha cuando entra en contacto con los líquidos digestivos (ver figura 6). De esta manera hay formación de una capa gelificada, cuyo espesor aumentará con el tiempo. El fármaco tiene que difundir progresivamente a través de esta capa gelificada. La liberación del principio activo puede describirse en cuatro pasos:

- a) La penetración del líquido del medio de disolución o del tracto gastrointestinal en el comprimido junto con la disolución simultánea de una cantidad pequeña de fármaco que se encuentra en la superficie externa de la forma farmacéutica.
- b) Hinchamiento del polímero hidrófilo por adsorción de agua y formación de una barrera gelificada.
- c) Penetración de los líquidos circundantes en la profundidad de los comprimidos por difusión a través de la capa de gel y disolución del fármaco.
- d) Difusión del fármaco disuelto a través de la barrera gelificada.

Este tipo de matriz presenta las siguientes ventajas:

1. La liberación del fármaco es poco o no influenciada por las variaciones de las condiciones físico-químicas y fisiológicas en el tracto gastrointestinal
2. El proceso de manufactura es a menudo simple y barato y numerosos excipientes muy conocidos pueden usarse por su buena tolerancia, por ejemplo derivados de celulosa, polisacáridos, etc.

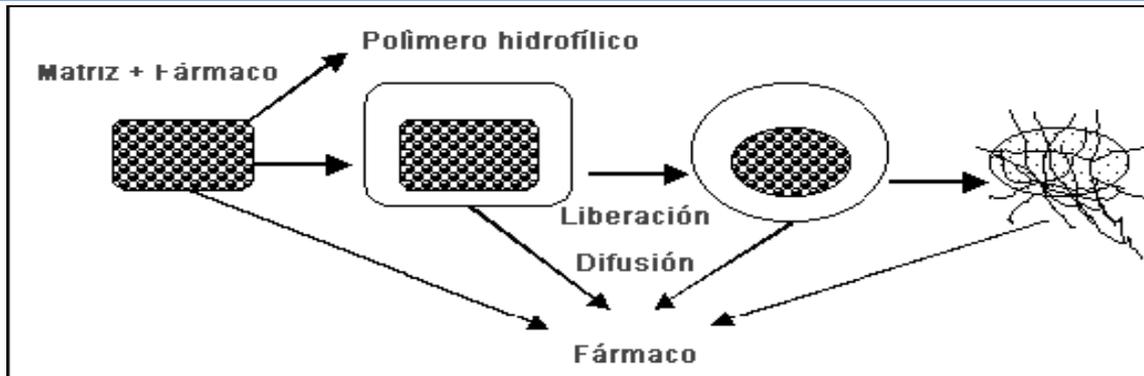


Figura 6. Representación esquemática del proceso de liberación desde una matriz hidrofílica. El sistema comienza con una etapa de hinchamiento, forma una capa de gel que luego se reduce y se erosiona. Finalmente el sistema se disuelve totalmente, tomada de Costa, 2003.

2.10.4 Matrices lipídicas (Costa, 2003).

Las matrices lipídicas son a menudo llamadas “matrices insolubles” o “matrices cerosas” a causa de su apariencia, o “matrices erosionables”. El principio activo se suspende en un excipiente lipídico, en el que queda aprisionado o “incrustado”. Los excipientes están constituidos por glicéridos, principalmente saturados (mono-, di- y triglicéridos), ácidos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos y de alcoholes de bajo peso molecular y por ceras, constituidas principalmente por ésteres de alcoholes y de ácidos grasos superiores.

Estos excipientes, generalmente de origen natural, son bien tolerados fisiológicamente. Ellos difieren en su punto de fusión, consistencia, hidrofilia, sensibilidad a la actividad de la lipasa y a variaciones del pH.

Los fármacos incorporados son generalmente lipofílicos, se disuelven o quedan parcialmente en suspensión. La preparación de estas matrices lipídicas se lleva a cabo en dos etapas: la primera es la obtención de un polvo o granulado; la segunda es la compresión.

La liberación del principio activo se produce de acuerdo a las características del excipiente lipídico: si el lípido no es digerible, la matriz no se destruye durante el tránsito gastrointestinal, en cambio un lípido digerible se destruye por erosión lenta debido a la hidrólisis de los componentes grasos (ver figura 7). La liberación de fármaco desde este tipo de matriz es controlada por la hidrólisis grasa pero también por un mecanismo de difusión. Según el tipo de excipiente lipídico y a su sensibilidad a la lipólisis, uno u otro de estos dos mecanismos predomina. En el caso de un lípido no digerible, la liberación del principio activo puede describirse de acuerdo a

la ecuación de Higuchi propuesta para las matrices inertes. La liberación de fármaco por el mecanismo de erosión obedece otras leyes. La fracción liberada es proporcional a la cantidad de excipiente hidrolizado, generalmente se observa liberación de acuerdo a cinética de primer orden.

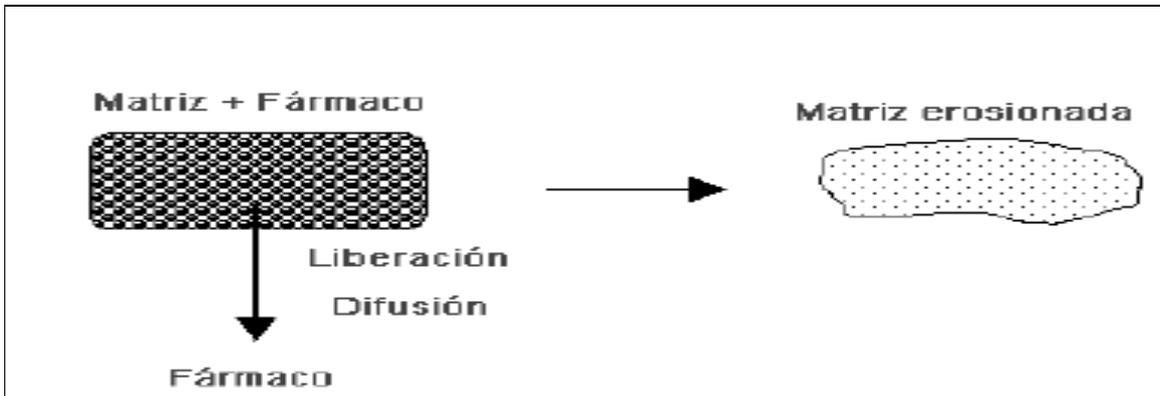


Figura 7. Representación esquemática del proceso de erosión desde matriz lipídica, tomada de Costa, 2003.

2.10.5 Ventajas de los sistemas matriciales (Costa, 2003).

- a. Manufactura sencilla
- b. Unidades de liberación única o sistemas de dosis múltiples
- c. Propiedades de liberación confiables y seguras
- d. Versatilidad y flexibilidad
- e. Pueden constituirse diversos sistemas farmacéuticos (reservorio, gránulos en una cápsula, etc.)
- f. Sistemas bioadhesivos

2.10.6 Limitaciones de los sistemas matriciales (Costa, 2003).

- a) Dosis del fármaco
- b) Dificultad para lograr cinéticas de orden cero

2.11 Caracterización cinética de los sistemas matriciales (Andreetta, 2003).

Los modelos o métodos analíticos que describen los mecanismos cinéticos de liberación pueden agruparse en dos grandes grupos: aquellos que tienen una solución analítica explícita o implícita y los que tienen solución numérica.

Los métodos analíticos de solución explícita nos permiten obtener directamente las variables dependientes o independientes. Para el caso de las soluciones implícitas, esta dependencia no es tan obvia, ya que se deberá tener una idea más formada de las variables fisicoquímicas que intervienen en el proceso y en particular de aquellas que tienen que ver con las variables dependientes. Las soluciones numéricas corresponden generalmente a ecuaciones más complejas.

En líneas generales, los modelos permiten dos cosas: a) imaginar y comprender los mecanismos de transporte que ocurren en estos procesos y b) predecir los efectos, a través de diferentes mecanismos matemáticos y poder resolver así los distintos parámetros que se introducen en las fórmulas. Los mecanismos cinéticos más importantes que regulan la velocidad de liberación controlada de un activo son la *difusión*, el *hinchamiento* y la *erosión*.

En aquellos casos que la matriz tiene poca interacción con el fluido ingresante, se expande muy poco, la difusión del fármaco dependerá del fluido entrante al sistema. Para esos casos una buena aproximación es considerar que el fenómeno principal que afecta a la velocidad de liberación es el gradiente de concentración y considerar a la constante de difusión independiente de la concentración del polímero (primera ley de Fick)

Para el caso donde la matriz tenga una fuerte interacción con el fluido que ingresa, la expansión del mismo dependerá de sus propiedades fisicoquímicas, como el peso molecular, el grado de sustitución y la viscosidad. Por lo tanto la difusividad del fármaco será función del fluido ingresante y de las características de hinchamiento del polímero. Por lo tanto la aplicación de la segunda ley de Fick es más realista. Para este trabajo únicamente profundizaremos en los modelos propuestos por Higuchi y Peppas.

2.12 Ecuación de Higuchi.

Higuchi publicó en 1961 una ecuación matemática utilizada para describir la velocidad de liberación controlada del fármaco en un sistema matricial. Si bien luego fue modificada y extendida para diferentes geometrías y características de las matrices, la ecuación básica del modelo propuesto es la siguiente (Andretta, 2003):

$$M_t = A [D \cdot (2C_o - C_s) \cdot C_s \cdot t]^{1/2} \text{ para } C_o > C_s \quad (1)$$

La ecuación (1), la podemos expresar como la fracción de masa liberada:

$$M_t/M_\infty = k \cdot t^{1/2} \quad (2)$$

siendo $k = [D \cdot (2C_o - C_s) \cdot C_s]^{1/2}$, la constante de velocidad, donde M_t es la cantidad absoluta del fármaco liberada al tiempo t , A el área superficial del sistema de liberación controlada, expuesto al medio de liberación, D es el coeficiente de difusión del fármaco en el medio matriz polimérica, C_o es la concentración inicial del fármaco en el sistema matricial, C_s es la solubilidad del fármaco en el medio de disolución, M_∞ la cantidad total de fármaco liberado a tiempo infinito, la cual deberá corresponder a la cantidad total incorporada dentro del sistema a $t = 0$ y k es una constante que tiene en cuenta las variables de diseño del sistema.

Las condiciones que se deben tener en cuenta para que se cumpla este modelo son las siguientes (Andretta, 2003):

- a) La concentración inicial del fármaco en el sistema es mucho mayor que la solubilidad del fármaco en el mismo (condición de estado pseudo estacionario-condición sink).
- b) El análisis matemático se basa en una difusión unidimensional (de esta manera despreciamos efectos de contorno).
- c) El tamaño de partícula del fármaco suspendida en el sistema es tal, que el diámetro de la misma no es significativo frente al espesor del sistema.

- d) Es despreciable el hinchamiento y disolución del polímero.
- e) La difusividad del fármaco es constante.
- f) En todo el proceso de liberación se mantiene la condición sink.

2.13 Ecuación de Peppas.

En este modelo semiempírico la dependencia de la velocidad de liberación con el tiempo es igual a:

$$M_t / M_\infty = k \cdot t^n \quad (1)$$

donde k es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del mecanismo y n , es el exponente de liberación, el cual indican el mecanismo de liberación de acuerdo al valor numérico que tome.

Esta ecuación puede verse como el resultado de la combinación de dos procesos aparentemente independientes, uno el debido al transporte del fármaco que obedece a las leyes de Fick o fickiano y el otro al hinchamiento de la matriz (expansión dinámica), que involucra a la transición de un estado semirrígido a otro más flexible, llamado transporte-caso II. Es decir en esta ecuación se tiene en cuenta no sólo la difusión del fármaco, sino también la relajación de la matriz como determinantes de la liberación de la misma. Cuando $n=1$, la ecuación corresponde a una cinética de liberación de orden cero. En este caso se dice que hay un “hinchamiento controlado” en la liberación del fármaco. (Andreetta, 2003).

El mecanismo que prevalece en este tipo de formulación es el que corresponde al transporte caso II de transporte en polímeros. Este mecanismo interpreta que la relajación de la matriz ocurre cuando el agua se embebe en el polímero, siendo esta la controladora de la velocidad de liberación. El agua en este caso actúa como plastificante, decreciendo la temperatura de transición vítrea, T_g . Cuando la T_g es igual a la temperatura del sistema de liberación, las cadenas de polímero sufren la transformación de un estado cristalino a uno del tipo

más flexible, con incremento del volumen del gel (volumen de expansión) y aumento de la movilidad. (Andreetta, 2003).

El valor $n = 0,5$ indica que el mecanismo principal de la liberación es la difusión. Cuando n está entre 0,5 y 1, existirán los dos mecanismos y se dice que el fenómeno de transporte es anómalo. Los valores de 0,5 y 1, son para geometrías del tipo pelicular o tabletas (ver tabla 2) (Andreetta, 2003).

Tabla 2. Mecanismos de liberación en base al valor del exponente n , tomado de Andreetta, 2003

<i>Exponencial n</i>			
Tableta	Cilindro	Esfera	Mecanismo de liberación
0,5	0,45	0,43	Difusión Fiksiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n > 0,89$	$0,43 < n > 0,85$	Difusión anómala
1,0	0,89	0,85	Transporte Caso II

2.14 Dispositivos intrarruminales.

Los sistemas o dispositivos intrarruminales son preparados sólidos, con una o más sustancias activas. Se destinan a la administración oral para animales rumiantes, y están destinados a ser conservados en el rumen para entregar la sustancia activa en un modo continuo o pulsátil. El período de liberación de la sustancia activa puede variar de días a semanas, según la naturaleza de la formulación y / o el dispositivo de entrega (Cardinal, 1997).

Los dispositivos intrarruminales pueden ser administrados mediante pistolas comerciales especialmente diseñadas para este fin. Algunos dispositivos están destinados a flotar en la superficie del líquido ruminal, mientras que otros están destinados a permanecer en el piso del rumen o retículo, como es en el caso de la presente tesis.

Para la liberación continua, los dispositivos intrarruminales deben estar diseñados para liberar el principio activo en un período definido de tiempo. Esto puede lograrse por la erosión, la corrosión, la difusión, la presión osmótica o cualquier otro proceso químico, físico o físico-químicos. El dispositivo deba estar diseñado para liberar una determinada cantidad de fármaco en uno o varios tiempos. Esto puede lograrse mediante la corrosión por los fluidos del rumen (Cardinal, 1997).

Los sistemas de liberación controlada en la actualidad son bastantes socorridos por la medicina veterinaria por la comodidad tanto del manejador y el animal, la disminución de las variaciones en la concentración plasmática y reducción al mínimo los efectos secundarios por la disminución de las concentraciones del fármaco en relación con las formas de dosificación de liberación inmediata. Además de los beneficios terapéuticos de este enfoque da a la entrega del fármaco, hay un gran factor costo/beneficio que se deriva de la eliminación de la necesidad de manejar y administrar los medicamentos a los animales que normalmente son dejados en el campo abierto para toda la temporada de pastoreo. Un bolo intrarrumial necesita cubrir diversas características de diseño. En primer lugar, el sistema debe tener un tamaño tal que pueda ser administrada por vía oral con una pistola para este fin o equivalente. Asociado con esto existe la necesidad de proporcionar al bolo una forma que fácilmente pase por el esófago. En tercer lugar, el dispositivo debe prever algún mecanismo de retención a largo plazo en el rumen del animal.

Hay dos métodos comúnmente empleados para mantener los dispositivos en el rumen:

El primero de ellos es la incorporación de componentes que proporcionen al bolo una densidad superior a 2.0 g/cm^3 . Esta condición garantiza que el dispositivo se mantendrá en la parte inferior de la cavidad de retículo-rumen y no sea regurgitado por el animal. Alternativamente, el mecanismo de retención puede lograrse mediante la incorporación de algún componente que permita el aumento en cuanto a la dimensión del dispositivo para evitar el paso al esófago desde la cavidad retículo-rumen. Esto se logra normalmente utilizando un diseño que conduce a una ampliación del dispositivo después de su paso a la cavidad retículo-rumen. (Cardinal, 1997).

Riner *et. al.*, (1982) investigaron los efectos de la densidad en bolos erosionables y su mantenimiento y localización en el compartimento retículo-rumen. Estos bolos contenían cantidades variables de cera de carnauba, sulfato de bario, polietilenglicol y de polvo de hierro. El uso de estos materiales daba sistemas con densidades variables que fueron desde 1.2 a 2.4 g/cm^3 . Estos bolos fueron administrados en distintos rumiantes y llegaron a la conclusión de que las densidades de más de 2.0 g/cm^3 eran suficientes para evitar la regurgitación de los bolos en estos animales.

Molina (2009), realizó un placebo intrarruminal con cera candeuba, hierro reducido en polvo y sulfato de bario, logrando las proporciones adecuadas para obtener bolos de densidad superior a 2.0 g/cm^3 , estas proporciones fueron utilizadas para la formulación A.

Cabe señalar, sin embargo, que el tamaño del dispositivo será también un factor determinante de la retención (Byford *et. al.*, 1981). Molina (2009), diseño bolos con dimensiones de 0.75 cm de diámetro y 9 cm de longitud, con una estancia en el preestómago de un borrego por más de 30 días.

2.15 Tipos de sistemas intrarruminales.

2.15.1 Sistemas erosionables.

Los sistemas erosionables han sido diseñados para liberar el activo por abrasión debido a los líquidos del rumen o la acción mecánica del rumen. Este enfoque se utilizó en uno de los primeros dispositivos de liberación por ejemplo, un bolo erosionable que contiene óxido de cobalto y otros excipientes para producir un producto que libera cobalto en plena temporada de pastoreo. El cobalto es un nutriente necesario en trazas para los rumiantes (Cardinal, 1997).

Se ha investigado el lugar de retención en el compartimiento de retículo-rumen en función de la densidad de una serie de bolos erosionables que contienen cantidades variables de cera de carnauba, sulfato de bario, polietilenglicol y polvo de hierro. Estos bolos dan una serie de densidades que oscilan en el rango de 1,2 a 2,4. Los resultados demuestran que conforme la densidad del bolo aumenta, el grado de regurgitación disminuye (Cardinal, 1997).

Otro ejemplo es el desarrollado de un bolo donde se utilizó una combinación de monoestearato de glicerol, cera de carnauba y el sulfato de bario para desarrollar un dispositivo a largo plazo (120-180 días) para la entrega de antiparasitidas. Los dispositivos pueden ser diseñados para entregar el fármaco a tasas que oscilan alrededor de entre 0.001 a 0.075 mg / kg / día (Cardinal, 1997).

Como anteriormente se había mencionado, uno de los mecanismos de retención puede lograrse mediante la incorporación de algún componente que permita el aumento de la dimensión del bolo una vez dentro del rumen para evitar el paso de este al esófago desde la cavidad retículo-rumen y que sea regurgitado.

Una aplicación de esto es la fabricación de un bolo que usa un polímero que forma unas “alas” al contacto con el líquido ruminal sirviendo como un medio para mantener el dispositivo de administración de fármacos en el rumen, ver figura 8.

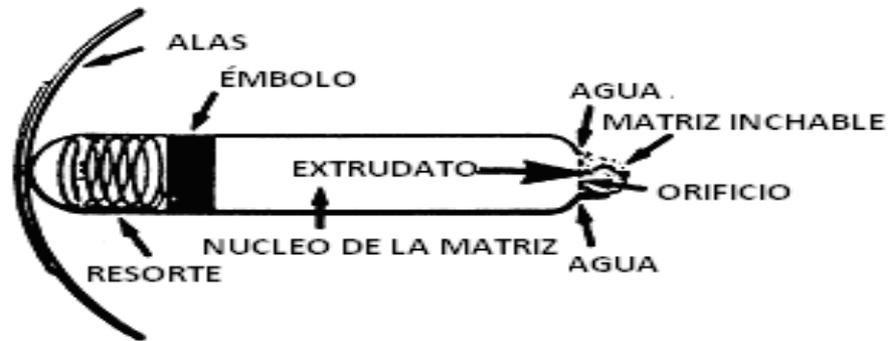


Figura 8. Diagrama que muestra los principales componentes del bolo con alas. Las alas se expanden en contacto con el líquido ruminal, tomada de Cardinal, 1997.

Existe una variante de este sistema en el cual el bolo contiene un resorte que actúa como un pistón el cual empuja el principio activo hacia el exterior del sistema (Cardinal, 1997). Los laboratorios Lilli Research desarrollaron un dispositivo que utiliza la hidrólisis controlada y la degradación de copolímeros de bajo peso molecular como el ácido poliláctico / ácido poliglicólico (PLA / PGA) para controlar la tasa de liberación de la dispersión de monensina sódica, un agente antibacteriano que se usa como factor de crecimiento en el ganado bovino y ovino. El diseño general de su dispositivo, que se denomina la Monensina RDD se muestra en la Fig. 9 (Cardinal, 1997).

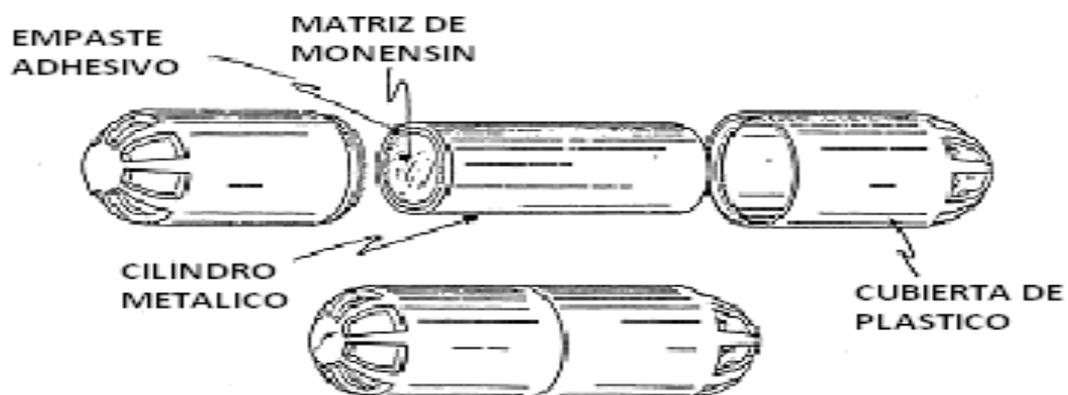


Figura 9. Diseño de Monensina RDD®, tomada de Cardinal, 1997.

El dispositivo se compone de una matriz interna de la mezcla PLA / PGA, que se coloca dentro de un cilindro de metal. El dispositivo esta rodeado por una cubierta plástica y los extremos del cilindro están protegidos con tapas de plástico que ayudan a prevenir la abrasión mecánica del fármaco y la mezcla de polímeros. En este dispositivo los cristales del fármaco están dispersos en una concentración del 40% en peso en un 80/20 (w / w) de la matriz de PLA / PGA. El polímero es biodegradable y se somete en primer lugar a la hidrólisis de superficie en presencia de medios acuosos. Se utiliza un copolímero de PLA / PGA para garantizar una tasa de degradación relativamente rápida en comparación con otras aplicaciones de este copolímero como el de acción prolongada de implantes biodegradables (Cardinal, 1997).

2.15.2 Sistemas de reservorio. (Cardinal, 1997).

Uno de los primeros ejemplos del éxito comercial de los productos para el tratamiento de las infestaciones parasitarias se encuentra el desarrollo de Paratect® . Este producto fue diseñado para proporcionar la liberación continua de tartrato de morantel (antihelmíntico). Este sistema, que se muestra en la figura 10, se compone de un cilindro de acero inoxidable que es de 10.16 centímetros (4 pulgadas) de longitud y 2.54 centímetros (1pulgada) de diámetro. El cilindro tiene en cada extremo discos de polietileno impregnado de triacetato de celulosa. Esto crea un depósito en el cilindro. El depósito se llena con una mezcla de polietilenglicol y el fármaco. La liberación del activo tarda aproximadamente 90 días a través de la simple difusión del farmaco a través de los discos. Este bolo es altamente eficaz en el control de nematodos gastrointestinales (ver figura 10).

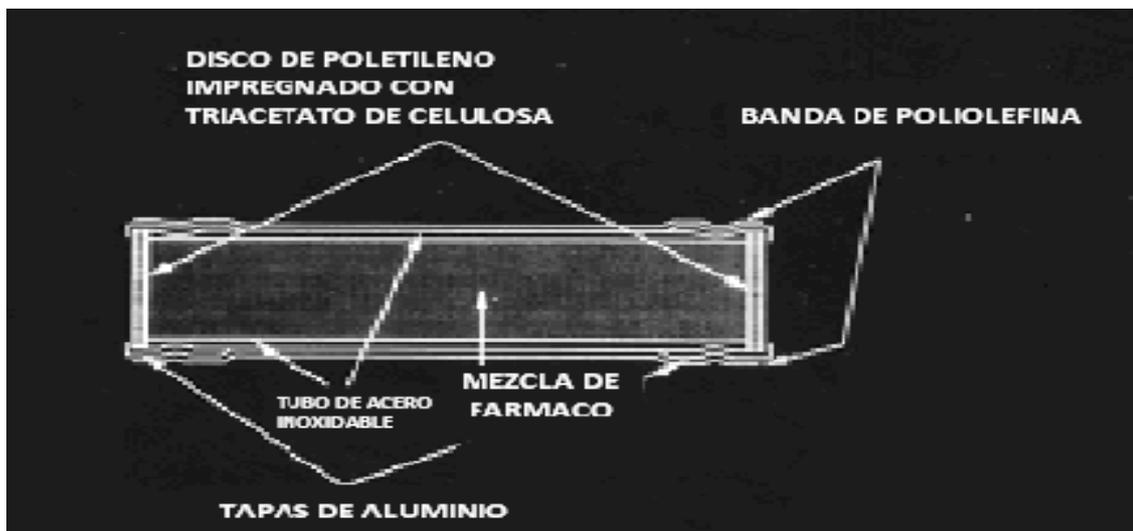


Figura 10. Diseño del bolo Paratect®, tomado de Cardinal, 1997.

2.15.3 Sistemas matriciales (Cardinal, 1997).

Un dispositivo matricial se define como un sistema donde el activo está disperso en una matriz polimérica no biodegradable. En estas condiciones, se libera el activo a través de procesos de difusión, la cantidad de fármaco liberado varía de manera directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo, como originalmente descrito por la ecuación de Higuchi. En Europa se han diseñado bolos que utilizan este principio como es el caso del bolo Paratect Flex®.

2.15.4 Sistemas Osmóticos (Cardinal, 1997).

Los primeros trabajos sobre sistemas de liberación controlada usando presión osmótica han demostrado que estos sistemas son eficaces para la entrega de fármacos hidrosolubles y compuestos liposolubles. Donde se establecen que la tasa de transporte de agua a través de una membrana semipermeable se podría utilizar como el principio determinante de la tasa de liberación general de activos de estos dispositivos de liberación. Un ejemplo del uso de esta tecnología es el desarrollo del bolo IVOMECS SR® (ver figura 11) por parte de Merck & Co. y ALZA Corporation. Este producto está diseñado para liberar una dosis diaria de ivermectina en el rango de 12 mg / día por 135 días, lo cual es suficiente para proteger al ganado contra toda una gama de parásitos gastrointestinales incluyendo nematodos, ácaros, piojos, larvas del ganado, larvas de moscas y garrapatas.

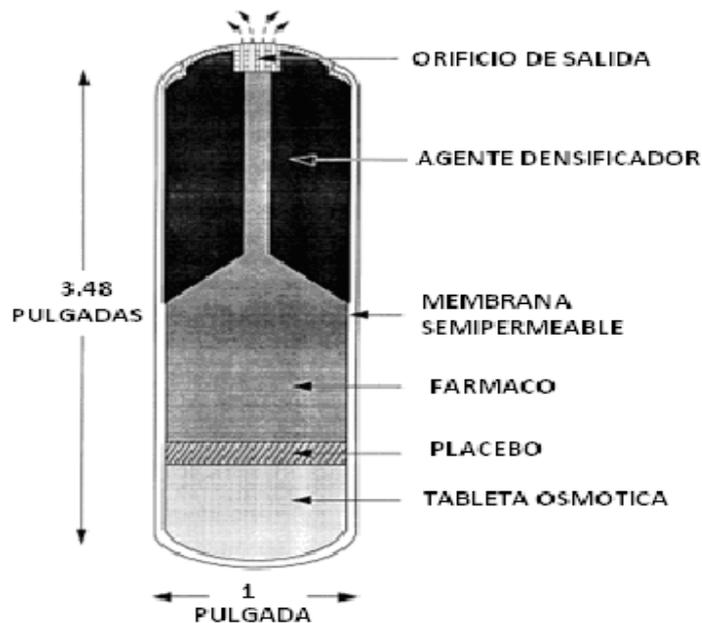


Figura 11. Vista de la sección transversal del bolo IVOMECS SR®, tomado de Cardinal, 1997.

El sistema se compone de una membrana de extruido a partir de acetato de celulosa y diversos plastificantes. La cubierta se llena con una tableta que se hincha osmóticamente tras la entrada de agua a través de la membrana. Situado por encima de la tableta hay un compartimento que contiene un placebo. Tanto el compartimento de la capa del placebo y la capa del fármaco se preparan a partir de las ceras de parafina y Cab-O-Sil. La ivermectina se encuentra en una concertación de 22%. La capa de fármaco empieza a ablandar en el rango de 31-35°C. En estas condiciones, esta se mantiene como una suspensión durante el almacenamiento y la entrega. A temperaturas superiores a unos 35°C el material cuenta con la consistencia para fluir a través del canal de salida, el densificador usado es hierro.

2.15.5 Sistemas Pulsátiles

A los sistemas que dan una liberación multidosis en intervalos preprogramados se les han denominado sistemas de liberación pulsátil o intermitente. El principal objetivo de estos sistemas ha sido el deseo de contar con sistemas que imiten mejor las prácticas actuales de dosis múltiples de productos de liberación inmediata a intervalos de tiempo especificados (Cardinal, 1997).

Una ventaja de este enfoque sería una disminución en la tasa de aparición de cepas resistentes de parásitos en comparación con la observada con la administración continua de dosis más bajas que se logra con los bolos de acción prolongada.

Por ejemplo, se describe un sistema compuesto por un cuerpo que está cerrado en un extremo y que contiene una serie de compartimentos degradables en dicho cuerpo. Los compartimentos pueden ser fabricados a partir de materiales celulósicos. Los compartimentos pueden contener fármaco o placebo y se exponen al líquido intrarruminal, sucesivamente, ya que cada partición de celulosa se degrada. También se describe un dispositivo que se compone de una serie de cilindros que contienen fármaco. La composición de fármaco se mantiene en el cilindro por un tapón que puede ser expulsado a través de la generación de una presión interna de gases en el cilindro. La generación de la presión es regulada por un circuito eléctrico y una sustancia química que genera la presión necesaria. El sistema es activado a través de una corriente que está controlada por un circuito eléctrico que regula el tiempo de liberación. Todo el sistema se activa por los líquidos en el rumen. Este producto fue comercializado en Europa por SmithKline para la liberación de tres dosis de oxfendazol a 30 días. (Cardinal, 1997).

2.16 Anatomía y fisiología del rumen.

Los rumiantes, como bovinos, ovinos y caprinos tienen un aparato digestivo que se compone de los mismos componentes que otros animales, es decir, la cavidad oral, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y el recto. Sin embargo, a diferencia de otros animales, el estómago de un rumiante es relativamente grande y complejo. En estos animales, el estómago se compone de cuatro compartimentos, a saber, el rumen, retículo, abomaso y omaso. En total este conjunto de cuatro compartimentos puede ocupar un volumen de 50-60 galones (Cardinal, 1997).

Estos órganos se ubican en el lado izquierdo de la cavidad abdominal ocupando casi las 3/4 partes. El rumen es el más grande de los preestómagos, se divide en sacos o compartimentos separados por pilares musculares. El retículo se ubica craneal al rumen y se le une mediante un pliegue. El retículo se conecta al omaso mediante el orificio retículo-omasal. El omaso se localiza al lado derecho del rumen. La figura 12 muestra la relación anatómica de los preestómagos:

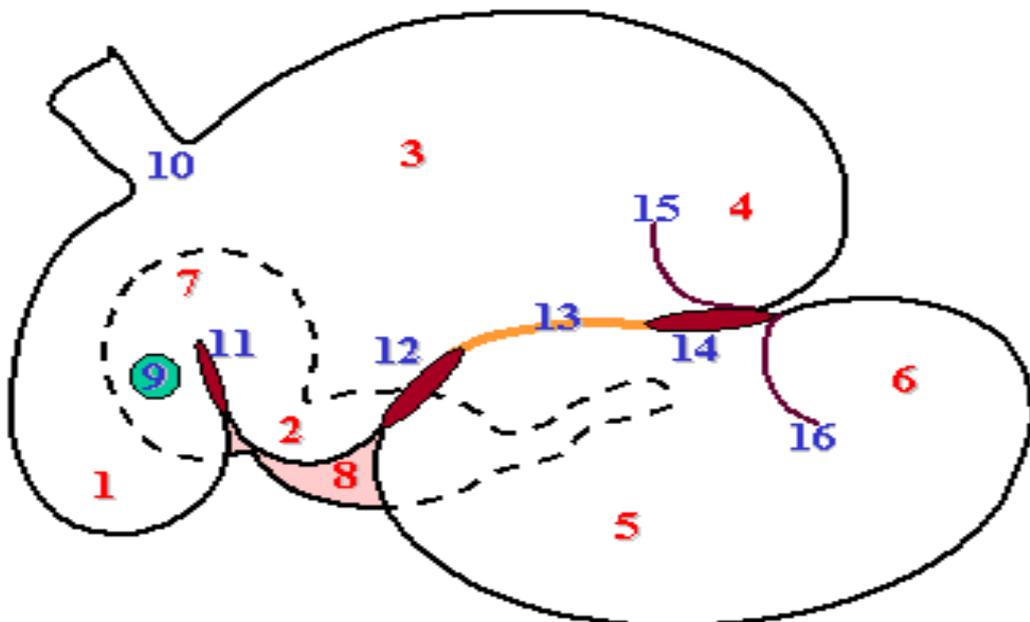


Figura 12. Anatomía del Rumen; 1 retículo, 2 rumen (saco craneal), 3 rumen (saco dorsal), 4 rumen (saco ciego dorsal), 5 rumen (saco ventral), 6 rumen (saco ciego ventral), 7 omaso, 8 abomaso, 9 orificio retículo-omasal, 10 cardias, 11 pliegue retículo-omasal, 12 pilar craneal, 13 pilar longitudinal, 14 pilar caudal, 15 pilar coronario dorsal y 16 pilar coronario ventral. Tomado de <http://www.fmzv.unam.mx/fmvz/enlinea/Ruminal/ANATOMOF.HTM>

En ovinos, el tamaño total es de aproximadamente el 10% de los números anteriores. El rumen es el más grande compartimento en este tipo de animales y puede contener 80-200 l de líquido ruminal. (Cardinal, 1997).

Los tres primeros de estos compartimentos están revestidos con una membrana mucosa. El interior del rumen, retículo y omaso están cubiertos exclusivamente con epitelio estratificado similar al que se observa en el esófago, pero cada uno posee una mucosa distinta que le facilita su función, ver figuras 13-15 (Cardinal, 1997).



Figura 13. Superficie interior del rumen. La superficie interior del rumen está formada por numerosas y pequeñas papilas, tomado de [http://www.fmvz.unam .mx/fmvz/enlinea /Ruminal/ANATOMOF.HTM](http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/enlinea/Ruminal/ANATOMOF.HTM)



Figura 14. Superficie interior del retículo. El epitelio del retículo presenta pliegues que forman celdas poligonales. Una gran cantidad de pequeñas papilas están presentes en la superficie de celdas, tomado de <http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/enlinea/Ruminal /ANATOMOF.HTM>



Figura 15 Superficie interior del omaso. El omaso presenta papilas longitudinales y anchas en forma de hojas, que atrapan las partículas pequeñas de la ingesta, tomado de [http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/enlinea/ Ruminal/ ANATOMOF.HTM](http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/enlinea/Ruminal/ANATOMOF.HTM)

El consumo y la regurgitación de alimentos va acompañada de la secreción de grandes cantidades de saliva (de hasta 15.14 litros (14 galones) por día en el ganado bovino). La saliva tiene un pH relativamente alcalino (~ 8.2), mientras que el pH del compartimiento rumen-retículo está en el rango de 5-7.

La temperatura del rumen está en el rango de 38-42°C. La conversión de los productos alimenticios para poder absorber los nutrientes se produce a través de la fermentación microbiana, principalmente bacterias y protozoarios. Este proceso es acompañado por la formación de grandes cantidades de gases (hasta 600 l / día), la composición de los cuales es el dióxido de carbono 40-70%, 20-40% de metano, 15-35% de nitrógeno, 1-7% de oxígeno, 0.1-0.5%, 0.1-0.5% de hidrógeno y sulfuro de hidrógeno (Cardinal, 1997).

La presión interna del gas en el rumen está en el rango de 1 a 1.1 atm. El resultado final de la fermentación es la absorción de los nutrientes, principalmente ácidos grasos de cadena corta, ácidos acético, propiónico y butírico. La composición y densidad del materia ruminal varía dependiendo de su ubicación. En la parte inferior del rumen, el material está relativamente bien digerido y mezclado con grandes cantidades de líquido y por lo tanto, relativamente de alta densidad. Las cavidades superiores del rumen contienen el material recién ingerido donde la masa es mucho más seca y relativamente de baja densidad. Los tiempos de tránsito gastrointestinal son relativamente largos (3.5 días aproximadamente). Este periodo está asociado con el tiempo de residencia en el rumen. El extenso periodo de tránsito gastrointestinal tendrá consecuencias significativas en la tasa de absorción de las formas de dosificación oral en rumiantes (Cardinal, 1997).

2.17 Extrusión.

La extrusión es el proceso de formación de una materia prima en un producto de forma y densidad uniforme haciéndola pasar a través de un orificio en condiciones controladas. El proceso de extrusión es uno de los métodos más importantes y experimentados dentro de la industria de plásticos, del metal y de los alimentos pero dentro de la industria farmacéutica es relativamente nuevo. La extrusión es una de las técnicas de procesamiento que más se aplica en la industria del plástico.

José Brama inventó el proceso de extrusión para la fabricación de tuberías de plomo a finales del siglo XVIII. (Lachman, 1970)

Sin embargo, la extrusión no se aplicó en la industria de los plásticos hasta mediados del siglo XIX, cuando se introdujo por primera vez en un proceso de aislamiento de alambre con revestimiento de polímero. Hoy en día la extrusión no sólo se aplica ampliamente en la producción de artículos plásticos, sino también en la producción de polímeros y compuestos. En la actualidad, más de la mitad de todos los productos de plástico, incluyendo bolsas de plástico, láminas y tubos, son fabricados por este proceso (Lachman, 1970).

Para los sistemas farmacéuticos, varios grupos de investigación han demostrado recientemente que la técnica de extrusión es un método viable para preparar gránulos, sistemas de liberación prolongada, transdérmicos, transmucosas y diversos sistemas de distribución de fármacos. El fundido de polímeros termoplásticos durante el proceso de extrusión puede funcionar como “aglutinantes térmicos” y / o retardadores de liberación del fármaco una vez salido de la extrusora y que solidifique (Lachman, 1970).

Un polímero puede ser formador de película a través del proceso de calentamiento en lugar de hacerlo a través de las técnicas tradicionales. Las aplicaciones farmacéuticas de la extrusión en caliente ofrecen muchas ventajas sobre las técnicas tradicionales de elaboración de sistemas de liberación modificada. Las ventajas son las siguientes (Lachman, 1970):

- a) No se usan disolventes ni agua en este proceso.
- b) Menos pasos de procesamiento son necesarios
- c) No existe ningún requisito en la compresibilidad de los activos o excipientes.
- d) El procedimiento es simple, continuo, eficiente

- e) La intensa mezcla y agitación durante el proceso hace que las partículas de fármaco y excipientes se agreguen en el polímero fundido, dando lugar a una dispersión más uniforme de las partículas e incluso las más finas.
- f) La biodisponibilidad de los fármacos se puede mejorar cuando se dispersa en el nivel molecular por medio de la extrusión.
- g) El proceso se realiza a temperaturas relativamente bajas lo que hace a una gran gama de fármacos candidatos para este proceso.

El material es administrado a través de la tolva y depositado en el barril donde comienza a calentarse y es empujado, el material empieza a fundirse y a comprimirse a medida que avanza por el canal del tornillo hasta salir a través de un orificio donde es moldeado y finalmente enfriado y cortado. En la figura 16 podemos ver una imagen de la extrusora Beutelespacher utilizada para esta tesis.



Figura 16. Extrusora Beutelespacher.

2.17.1 Partes de la extrusora Beutelespacher.

La tolva es un dispositivo destinado a depósito y canalización por gravedad de materiales granulares o pulverizados hacia adelante del canal del husillo, la tolva está montada sobre un chasis que permite el transporte, ver figura 17.



Figura 17. Tolva de la extrusora Beutelespacher.

El tornillo o también llamado husillo (ver figura 19), es el corazón del extrusor que gira dentro de un barril (ver figura 18) o cilindro capaz de bombear el material a una velocidad específica donde el material se calienta y comienza a presurizarse bajo ciertas condiciones y se transforma en fluido. El barril es un cilindro donde el tornillo gira, el barril está encaquetado y dividido en varias zonas térmicas, tanto el barril y el tornillo están hechos de materiales resistentes a altas temperaturas y presiones. A medida que el tornillo avanza se va ensanchando, lo cual aumenta la compresión en el material forzando hacia atrás el aire contenido en el material. La selección del tornillo y del barril tiene cuatro funciones: presurizar, calentar, mezclar y bombear. Para alcanzar un mayor transporte de material se recomienda (Lachman, 1970):

- a. Canal profundo (en comparación con el resto del tornillo).
- b. Bajo grado de fricción entre el material y el husillo.
- c. Alto grado de fricción entre el material y barril.
- d. Optimo ángulo de la hélice.

En la zona de dosificación se requiere una presión relativamente alta para obtener un mejor mezclado del material y por lo tanto propiedades constantes en el extruido. Este incremento en la presión se alcanza al imponer restricciones al flujo ya sea en la zona de dosificación o en la cabeza de tornillo. Esto también se logra mediante el aumento de la densidad del material.



Figura 18. Barril, extrusora Beutelespacher.



Figura 19. Tornillo, extrusora Beutelespacher.

Al final de la zona del husillo es común incluir un plato rompedor (ver figura 20). Este es usualmente un disco con perforaciones, que en cierto modo hace la función de una coladera. El plato rompedor cumple varias funciones:

- a) Ayuda a aumentar la presión.
- b) El flujo rotacional del extruido, procedente de la zona de dosificación del tornillo es transformado en flujo lineal paralelo al eje del tornillo.
- c) Detiene muchas impurezas y material no fundido.
- d) La capacidad del plato rompedor puede aumentar al colocar una malla de alambre sobre el plato



Figura 20. Plato rompedor, extrusora Beutelespacher.

El dado determina la forma final del extrudido, ver figura 21, la presión de entrada al dado es alta y la presión a la salida es baja

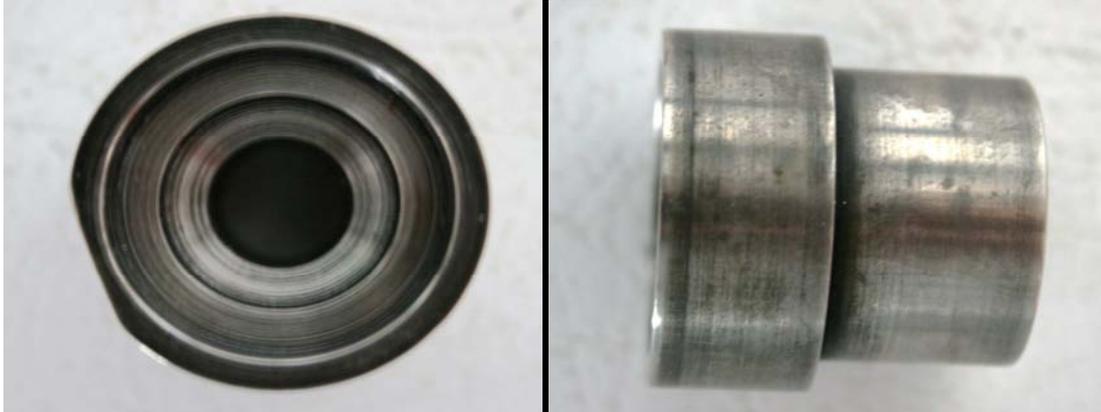


Figura 21. Dado, extrusora Beutelespacher.

Es importante mantener una presión alta en el interior del dado para consolidar el material fundido antes de que salga del dado. Esto se logra al crear restricciones en el interior del dado, ver figura 22.

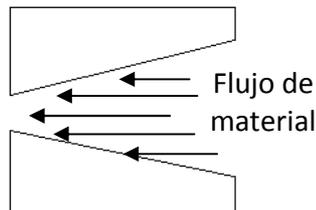


Figura No 22. Esquema de un dado.

III. HIPÓTESIS

Si se logra desarrollar un proceso para la obtención de sistemas intrarruminales de liberación modificada por medio del proceso de extrusión en caliente con densidad superior a 2 g/cm^3 y que liberen cantidades terapéuticas de ivermectina por un tiempo considerable, entonces estos podrán ser candidatos a probarse *in vivo* obteniendo actividad antihelmíntica por un período prolongado.

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- a) Desarrollar un proceso para la obtención y caracterización de bolos veterinarios antihelmínticos de liberación controlada para ivermectina por medio del proceso de extrusión en caliente.

4.2 Objetivos particulares

- a) Obtener bolos con densidad mayor a 2 g/cm^3 , ya que es la densidad mínima requerida para que el dispositivo no sea regurgitado.
- b) Analizar las características morfológicas de los sistemas matriciales, por microscopia electrónica de barrido para determinar si existen diferencias entre formulaciones; porosidades, fisuras, posibles alteraciones del principio activo, etc.
- c) Caracterizar la cinética de liberación de la IVM ajustando los perfiles de disolución a las ecuaciones de Peppas y Higuchi para explicar la liberación del fármaco desde la matriz.
- d) Determinar si las formulaciones que presentan la densidad requerida liberar IVM en cantidades terapéuticas por un periodo de tiempo superior a 135 días.

V. MATERIAL Y EQUIPO

5.1 Material

- Propela
- Espátula
- Papel filtro (Whatman No 40, E.U.)
- Placas de sílica gel C₁₈ (ALUGRAM® RP- 18W/UV E.U.)

5.2 Equipo

- Termómetro infrarrojo (Oakton termotester IR, E.U.)
- Cámara de cromatografía
- Balanza granataria (OHAUS, EU)
- Estufa (Napco mod. 5851 VACUUM OVEN. E.U.)
- Parrilla eléctrica (Barnstead/Thermolyne, México)
- Extrusora (Beutelespacher, México)
- Agitador mecánico de velocidad variable (Caframo RZR-1, Alemania)
- Disolutor (Optimal Control mod. DT1, E.U.)
- Microscopio electrónico de barrido (JSM-25SII, Japón)
- Cámara de recubrimiento de oro(JSM-25SII, Japón)
- Lámpara de UV (Universal UV Lamp, Suiza)
- Calorímetro diferencial de barrido (TA Instruments DSC Q 10, E.U.)
- Espectrofotómetro (Varian modelo Cary 50 UV/VIS, E.U.)

5.3 Reactivos.

- Ivermectina (Globechemical, México)
- Cera candeuba (Multiceras, México)
- Sulfato de bario (Alquimia Mexicana, S. de RL, México)
- Hierro reducido en polvo (Cedrosa, México)
- Lauril sulfato de sodio (Hycel, México)
- Fosfato Monobásico de Sodio (Merck, México)
- Hidróxido de sodio (Fermont, México)
- Acido sulfúrico (Fermont, México)
- Manitol (JT Baker, México)
- Metano grado reactivo (Baker, México)
- Acetonitrilo grado reactivo (Baker, México)
- Agua destilada (MilliPORE, E.U.)

VI. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

6.1 Determinación de la estabilidad de la ivermectina

6.1.1 Cromatografía de capa fina (CCF)

La estabilidad del principio activo se determinó por medio de la cromatografía de capa fina, las placas empleadas fueron de sílica gel C₁₈. La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo, metanol y agua (53:35:12).

La placa de sílica se reveló en una lámpara de UV, con longitudes de onda de 245 y 350nm siguiendo el siguiente procedimiento:

- a) Pequeñas muestras de IVM se sometieron a 75, 105 y 115°C en la estufa durante un periodo de 180 minutos.
- b) Las muestras se disolvieron en metanol y se corrieron sobre las placas para cromatografía, comparándolas con ivermectina previamente tratada con H₂SO₄ para descomponerla y una muestra de referencia sin modificar.
- c) A muestras del 1^{er}, 2^{do}, y 3^{er} extruido de las 4 formulaciones se les realizó el procedimiento anterior para asegurar que la IVM no se degradó durante el proceso de extrusión.

6.1.2 Calorimetría diferencial de Barrido (DSC)

A los bolos de las formulaciones A, B, C y D se les realizó la prueba de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para asegurar que la IVM no se haya degradado, la IVM se extrajo de los bolos con metanol. Los termogramas se determinaron en cápsulas de aluminio no herméticas bajo una atmosfera de nitrógeno con un flujo de 50 ml de N₂/min, con intervalo de temperatura de 0 a 300°C con un aumento de temperatura de 10°C /min.

6.2 Preparación del medio de disolución

El medio de disolución consistió de una solución 0.01 M de buffer de fosfato, pH 7, con 5% de lauril sulfato de sodio. El medio de disolución fue preparado de acuerdo a la monografía correspondiente a tabletas de IVM para la prueba de disolución emitida por la USP el 1 de Diciembre del 2008 (<http://www.usp.org/USPNF/notices/ivermectinTablets.html>).

Se disolvieron 5 g de lauril sulfato de sodio en aproximadamente 900 mililitros de agua posteriormente se le adicionaron 10 ml de una solución de fosfato monobásico de sodio 1 M y por último se ajusto con NaOH a pH 7, se diluye hasta obtener 1 litro.

6.3 Determinación de la solubilidad de la IVM en el medio de disolución.

Se pesó una cantidad conocida de IVM (-2 g) y se sometió a disolución por 72 h en 100 ml del medio de disolución, posteriormente se filtró con ayuda de papel filtro (el papel filtro tuvo que ser pesado con anterioridad), después el papel filtro se secó en la estufa por 72 hrs a 50°C y por último, por diferencia de peso se determinó la cantidad de IVM que no logró ser disuelta. La determinación se realizó por triplicado.

6.4 Determinación de la longitud de onda óptima de la IVM en el medio de disolución.

Se preparó una solución de IVM de aproximadamente 40 µg/ ml en el medio de disolución y se realizó un barrido de 200 a 500 nm en el espectrofotómetro para determinar la longitud de onda de máxima absorción (ver anexo A.1).

6.5 Curva de Calibración.

Se prepararon 7 sistemas de concentración conocida y se les determinó su absorbancia (A) a 245 nm. Se realizó el análisis estadístico de linealidad para determinar la confiabilidad del sistema, este procedimiento se realizo por triplicado (ver anexo A.2).

6.6 Fabricación de los bolos.

6.6.1 Formulación A. Se pesaron los materiales de acuerdo a las tablas 3-5 para obtener lotes de 250 g.

Tabla 3. Formulación A sistema 1.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	61	152.5
Cera candeuba	17	42.5
Fe	17	42.5
Ivermectina	5	12.5

Tabla 4. Formulación A sistema 2.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	59	147.5
Cera candeuba	17	42.5
Fe	17	42.5
Ivermectina	7	17.5

Tabla 5. Formulación A sistema 3.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	56	140
Cera candeuba	17	42.5
Fe	17	42.5
Ivermectina	10	25

6.6.2 Formulación B. Se pesaron los materiales de acuerdo a las tablas 6-8 para obtener lotes de 250 g.

Debido a que el hierro comenzaba a formar un complejo con la cera en la formulación A se dificultaba la lectura de las muestras y además el hierro de esta comenzaba a oxidarse dentro de las matrices, por esta razón se decidió excluir este componente de la formulación.

Tabla 6. Formulación B sistema 1.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	78	195
Cera candeuba	17	42.5
Ivermectina	5	12.5

Tabla 7. Formulación B sistema 2.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	76	190
Cera candeuba	17	42.5
Ivermectina	7	17.5

Tabla 8. Formulación B sistema3.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	73	182.5
Cera candeuba	17	42.5
Ivermectina	10	25

6.6.3 Formulación C y D. Se pesaron los materiales de acuerdo a las tablas 9 y 10 para obtener lotes de 250 g.

Para aumentar la velocidad de liberación del activo se decidió incorporar una sal soluble a la formulación con el fin de formar poros y de esta manera aumentar la velocidad de liberación.

Tabla 9. Formulación C.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	71	177.5
Cera candeuba	17	42.5
Manitol	5	12.5
Ivermectina	7	17.5

Tabla 10. Formulación D.

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Sulfato de bario	66	165
Cera candeuba	17	42.5
Manitol	10	25
Ivermectina	7	17.5

El procedimiento de fabricación consistió en calentar la cera hasta que comenzó a fundirse, posteriormente se incorporaron gradualmente el sulfato de bario, hierro, y manitol (dependiendo la formulación) dando tiempo suficiente para que el agitador mecánico homogenizara la mezcla, una vez que se incorporó el resto de los componentes, se agrega la IVM con agitación constante hasta una completa homogenización. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente hasta que solidifica. Posteriormente es sometida a un proceso de molienda con el objeto de obtener un tamaño de partícula que facilite la alimentación de la extrusora.

La figura 23 muestra el control de mando de las extrusora Beutelespacher. La mezcla anterior fue extruida en las siguientes condiciones:

- Temperatura de la zona 1: 71°C.
- Temperatura de la zona 2: 61°C.
- Temperatura de la zona 3: 56°C.
- Temperatura de la zona 4: 54°C.



Figura 23. Control de mando, extrusora Beutelespacher.

Los bolos resultantes de la formulaciones C y D se molieron y se extruyeron hasta un tercer proceso, en el tercer proceso de extrusión la velocidad del tornillo se disminuyo para elevar la densidad. El extruido resultante fue cortado a intervalos de 9 cm y se dejo enfriar a temperatura ambiente.

6.7 Determinación de la densidad.

La medición de la densidad se realizó por la técnica de desplazamiento de volumen. Se pesaron previamente los bolos, después se agregó agua a una probeta hasta llenar $\frac{3}{4}$ de ésta y se mide el volumen, después se introduce en bolo en la probeta y se mide el volumen que se desplazo. LA densidad fue determinada por la relación $\rho = m/v$.

6.8 Prueba de liberación in vitro.

Los perfiles de disolución fueron evaluados empleando el aparato II (paletas) referido de la USP, utilizando 900 ml del medio de disolución, manteniendo una temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y una velocidad de ajitacion de 50 rpm.

La toma de muestra se llevó a cabo cada 20 minutos durante la primera hora luego cada 24 horas. Cada lectura se realizó por duplicado.

La lectura de la absorbancia se realizó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 245 nm. Los datos de concentración se obtuvieron por interpolación en la curva de calibración.

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

7.1 Determinación de la densidad.

En la tabla 11 se muestra que los tres sistemas de la formulación A tienen la densidad teórica suficiente (superior a 2g/ml) para que no ser regurgitado por el animal y que sea retenido en la cavidad retículo-rumen.

Tabla 11. Densidad de la formulación A.

Sistema	IVM (%)	BaSO ₄ (%)	Fe (%)	Cera (%)	ρ (g/cm ³)
1	5	61	17	17	2.67 ± .0.04
2	7	59	17	17	2.51 ± 0.02
3	10	56	17	17	2.22 ± 0.05

La densidad decayó cuando se retiró el Fe de la formulación (ver tabla 14). Pero de la misma manera fue aumentando conforme se repitieron los procesos de extrusión (ver tablas 12-16). A partir del segundo proceso de extrusión (ver tablas 13, 15 y 16) se obtiene una densidad superior a 2 g/ml.

Tabla 12. Densidad de la formulación B (primera extrusión).

Sistema	IVM (%)	BaSO ₄ (%)	Cera (%)	ρ (g/ cm ³)
1	5	78	17	1.51 ± 0.038
2	7	76	17	1.33 ± 0.051
3	10	73	17	1.24 ± 0.068

Tabla 13. Densidad de la formulación B (segunda extrusión).

Sistema	IVM (%)	BaSO ₄ (%)	Cera (%)	ρ (g/ cm ³)
1	5	78	17	2.36 ± 0.05
2	7	76	17	2.27 ± 0.04
3	10	73	17	2.19 ± 0.03

Tabla 14. Densidad de la formulación B (tercera extrusión).

Sistema	IVM (%)	BaSO ₄ (%)	Cera (%)	ρ (g/ cm ³)
1	5	78	17	2.55 + 0.04
2	7	76	17	2.48 ± 0.05
3	10	73	17	2.39 ± 0.02

Tabla 15. Densidad de la formulación C.

Extrusión	IVM (%)	BaSO ₄ (%)	Cera (%)	Manitol (%)	ρ (g/ cm ³)
1 ^{era}	7	71	17	5	1.75 ± 0.04
2 ^{da}	7	71	17	5	2.3 ± 0.05
3 ^{ra}	7	71	17	5	2.5 ± 0.05

Tabla 16. Densidad de la formulación D.

Extrusión	IVM (%)	BaSO ₄ (%)	Cera (%)	Manitol (%)	ρ (g/ cm ³)
1 ^{era}	7	71	17	10	1.45 ± 0.033
2 ^{da}	7	71	17	10	2.35 ± 0.056
3 ^{ra}	7	71	17	10	2.61 ± 0.052

En las tablas 11-14 se observa que la densidad va disminuyendo conforme va aumentando la cantidad de IVM y se disminuye el porcentaje del sulfato de bario. Las tablas 15 y 16 muestran que la densidad de los bolos aumenta ligeramente, debido a la incorporación del manitol en la formulación, y también por la disminución de la velocidad de giro del tornillo, logrando compactar más el extruido. La densidad más alta se obtiene en la formulación D con el tercer extruido (ver tabla 16). Además podemos ver en las tablas 12-16 que se puede controlar la densidad en base a las veces de la extrusión y que a partir de la segunda extrusión se obtienen densidades superiores a 2 g/ml.

Para las pruebas de liberación de las formulación A se utilizaron bolos del primer extruido. Se utilizaron bolos del tercer extruido de las formulaciones B y C y de la formulación D se utilizaron bolos del segundo y tercer extruido.

7.2 Determinación de la estabilidad de la ivermectina.

7.2.1 Cromatografía de capa fina.

La figura 24 muestra que el eluyente utilizado permitió el corrimiento adecuado de la IVM sobre la placa. También se observa en esta figura que la degradación de la IVM con H_2SO_4 produce moléculas de de gradación ligeramente más polares que la IVM.

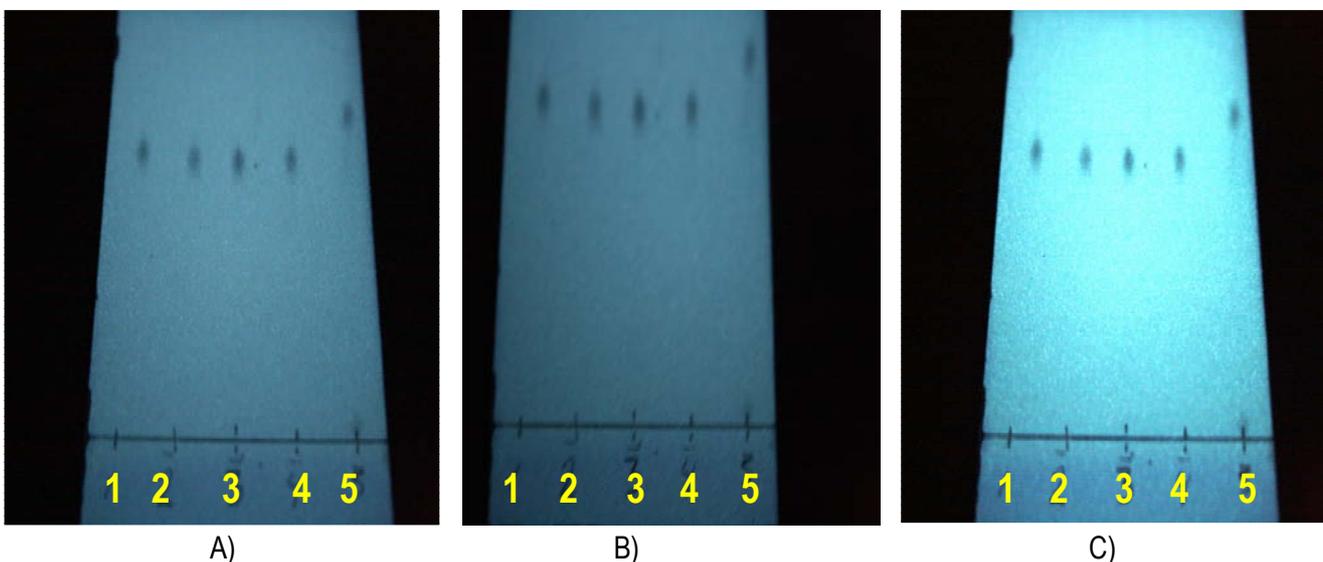


Figura 24. Prueba de estabilidad de la IVM. A) (1) IVM de referencia, (2) ,(3) y (4) corresponden a IVM sometida a 75, 105 y 115°C durante 180 minutos respectivamente y (5) IVM tratada con H_2SO_4 concentrado. B) Formulación A, (1) IVM de referencia, (2), (3) y (4) hacen representación de la 1ra, 2da y 3ra extrusión respectivamente y el punto 5 es IVM tratada con H_2SO_4 concentrado. C) Formulación C, 1 IVM de referencia, (2), (3) y (4) hacen representación de la 1ra, 2da y 3ra extrusión respectivamente y el punto 5 es IVM tratada con H_2SO_4 concentrado. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES- Cuautitlán Campo 1. UNAM.

El cálculo de los factores de retención (R_F) para las cromatografías anteriores se muestran en las tablas 17-20.

Tabla 17. Valores de R_F para IVM a diferentes temperaturas y para la formulación A.

Muestra	R_F
1. IVM	0.68
2. IVM a 75 °C/180min	0.68
3. IVM a 105 °C/180min	0.68
4. IVM a 115 °C/180min	0.68
5. Formulación A	0.68
6. IVM + H ₂ SO ₄	0.84

Tabla 18. Valores de R_F para la formulación B.

Muestra	R_F
1. IVM	0.68
2. 1 ^{ra} extrusión	0.68
3. 2 ^{da} extrusión	0.68
4. 3 ^{ra} extrusión	0.68
5. IVM + H ₂ SO ₄	0.84

Tabla 19. Valores de R_F para la formulación C.

Muestra	R_F
1. IVM	0.68
2. 1 ^{ra} extrusión	0.68
3. 2 ^{da} extrusión	0.68
4. 3 ^{ra} extrusión	0.68
5. IVM + H ₂ SO ₄	0.84

Tabla 20. Valores de RF para la formulación D.

Muestra	R _F
1. IVM	0.68
2. 1 ^{ra} extrusión	0.68
3. 2 ^{da} extrusión	0.68
4. 3 ^{ra} extrusión	0.68
5. IVM + H ₂ SO ₄	0.84

Como se observa en estas tablas el valor de RF para la IVM de referencia (0.68) es el mismo para las muestras que fueron sometidas a distintas temperaturas de calentamiento y a los tres procesos de extrusión, por lo que podemos inferir que la IVM no sufrió aparentemente modificación química durante los procesos de extrusión ni a temperaturas iguales o inferiores a 115°C.

7.2.2 Calorimetría diferencial de Barrido.

La figura 25 muestra los perfiles térmicos de la IVM donde se observa una endotérmica entre 153-155°C atribuible al punto de fusión de la IVM el cual concuerda con la temperatura de fusión reportada en la literatura (152-155°C), sin embargo no se encontró referencia sobre las endotérmicas que se observan después de este rango de temperatura (http://www.norbrook.co.uk/Products/ProductData.cfm/product_Key/432/CatKey/1/Section/Veterinar_Products/).

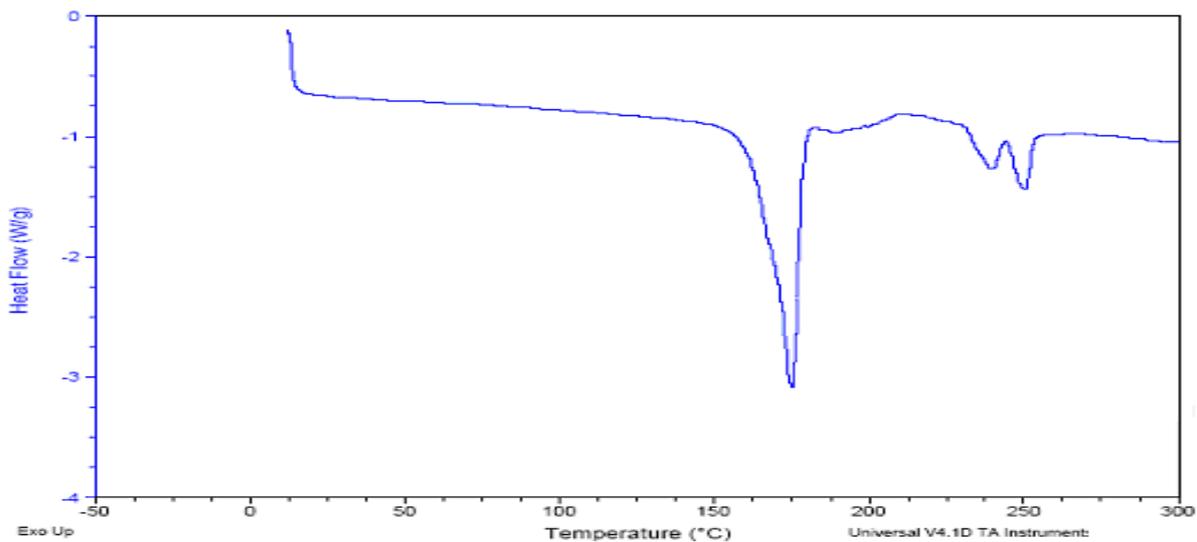


Figura 25. Termograma de la IVM como materia prima.

7.3 Determinación de la solubilidad de IVM en el medio de disolución.

La tabla 21 muestra los resultados obtenidos para las tres pruebas de solubilidad. La solubilidad promedio de la IVM en el medio de disolución es de 16.70 mg/ml. En base a este dato se pudieron fijar condiciones “sink” para la prueba de disolución.

Tabla 21. Determinación de la solubilidad de la IVM.

Muestra No.	Solubilidad de la IVM en medio de disolución* (g/100ml)
1	1.42 ± 0.14
2	1.68 ± 0.14
3	1.90 ± 0.14
Promedio	1.67 ± 0.14

* Solución 0.01 M de buffer de fosfato, pH 7, con 5% de lauril sulfato de sodio. La determinación se realizó a temperatura ambiente 25°C

7.4 Fabricación de los bolos.

En la figura 26 y 27 se muestran los bolos de la formulación A los cuales son de un largo de 9 cm y un diámetro de 8 mm, poseen un color gris característico de esta formulación atribuible a la presencia de hierro, esta figura muestra que no existe aparentemente ningún tipo de fisura o porosidad sobre la superficies de los bolos.



Figura 26. Bolos de la Formulación A. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM

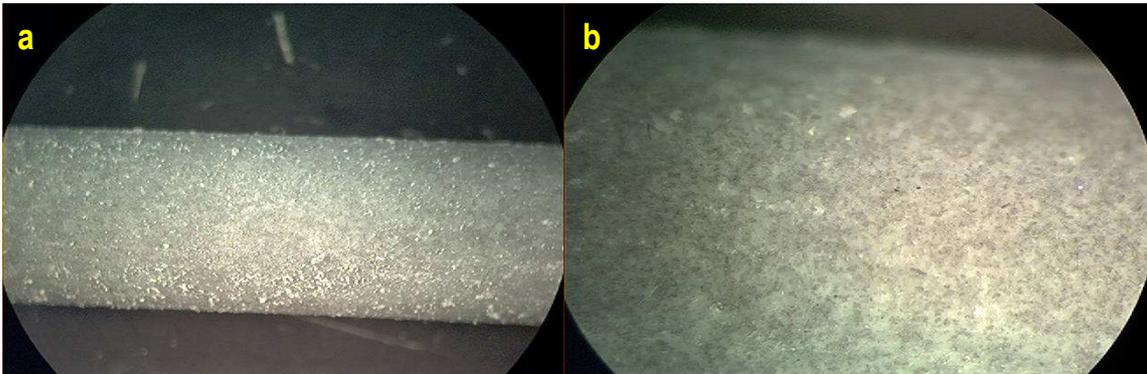


Figura 27. Superficie del bolo de la Formulación A vistas en el microscopio estereoscópico a) 50X, b) 75X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

En las figuras 28 y 29 se observan los bolos de la formulación B, estos son de un color blanco debido a la ausencia de hierro, aparentemente las fotografías no muestran existencia de poros o fisuras en el bolo. Los bolos de esta formulación tiene un largo de de 9 cm y un diámetro de 12 mm. Se decidió usar un dado de diámetro mayor para demostrar que no existiera variación en las propiedades del bolo, además de que el tamaño es uno de los mecanismos de retención dentro del rumen.

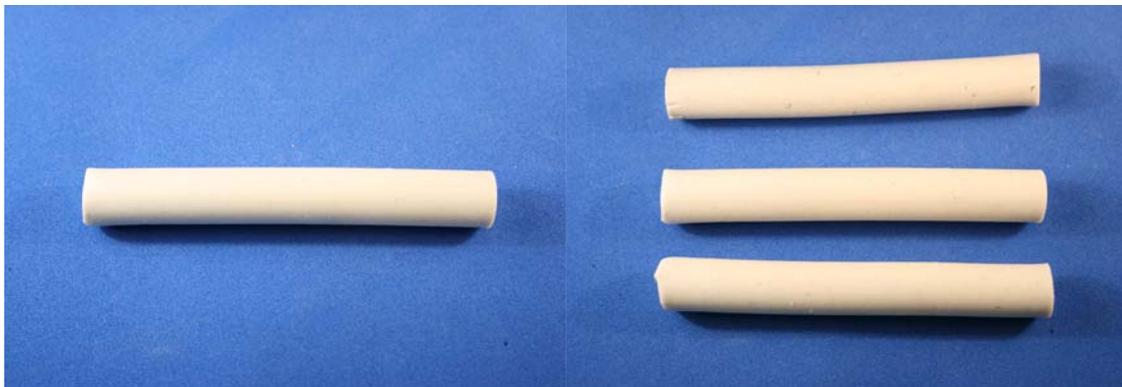


Figura 28. Bolos de la Formulación B. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

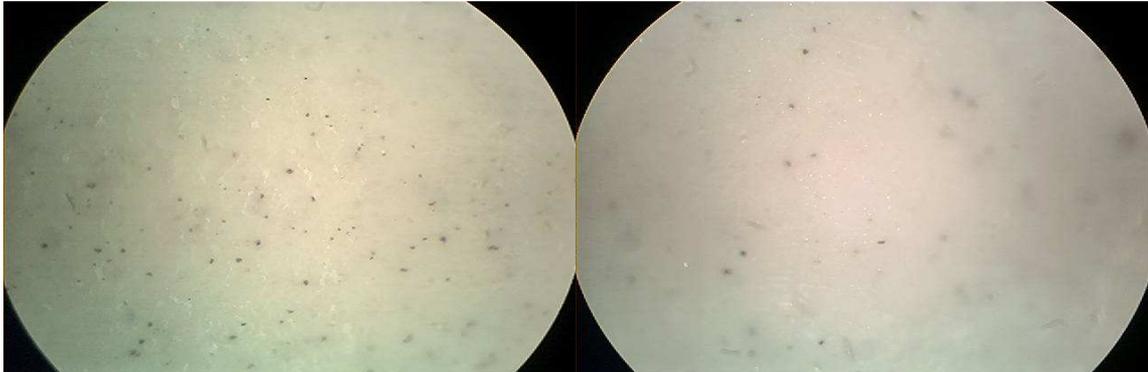


Figura 29. Superficie del bolo de la Formulación B vistas en el microscopio estereoscópico 75X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

Los bolos de la formulación C y D se observan en la figura 30 y 31, se puede apreciar que son muy similares en cuanto apariencia física a la formulación B y aparentemente no muestran fisuras o porosidades.

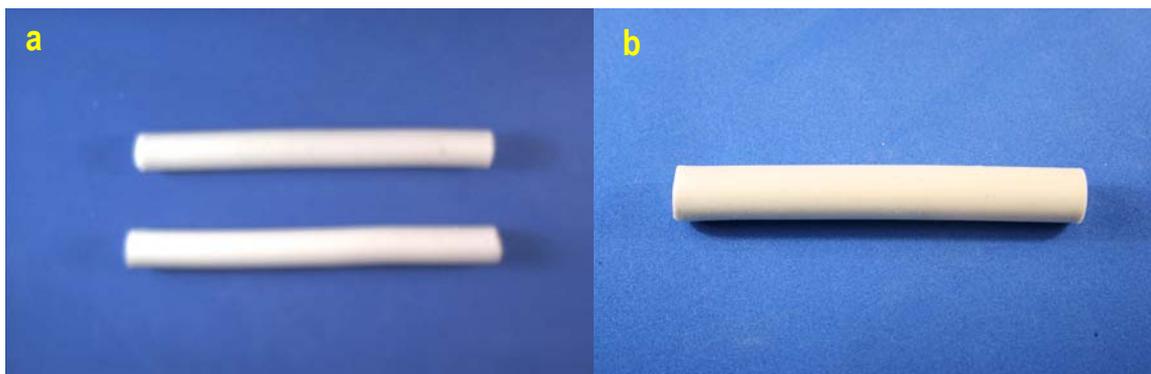


Figura 30. Bolos de la Formulación C y D, a) Formulación C y b) Formulación D. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

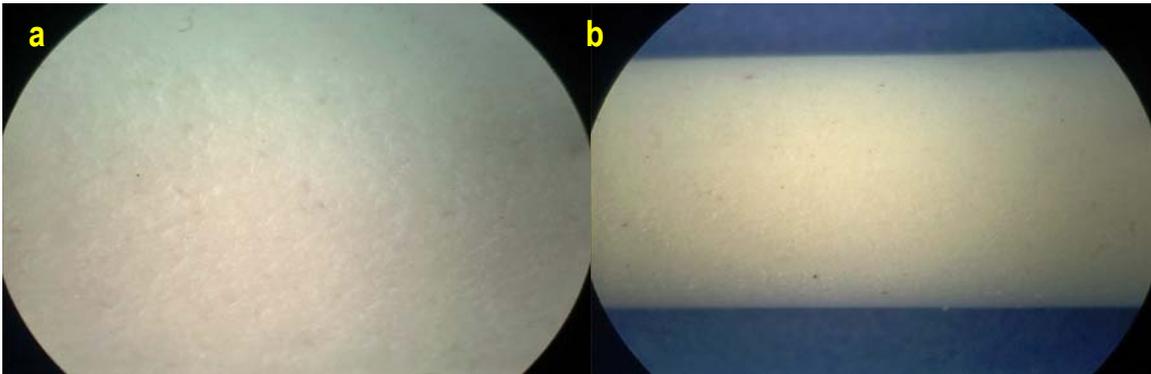


Figura 31. Superficie del bolo de la Formulación C y D vistas en el microscopio estereoscópico, a) Formulación C 50X, b) Formulación D 75X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

Las micrografías son una herramienta útil para la caracterización de sólidos dentro de la industria farmacéutica, así también fue útil para caracterizar la superficie y el interior de los bolos formulados en esta tesis.

Las fotografías se tomaron para observar si se presentaban fisuras, porosidades o si existió un cambio en los cristales del principio activo durante la manufactura de los bolos debido a los procesos de extrusión.

En la figura 32 se muestran las micrografías de los cristales de IVM, estas fotos sirvieron para comparar los cristales de IVM dentro de la formulación y ver si existió algún cambio en la morfología de los cristales después de la extrusión. Las figuras 33, 35, y 37 muestran las superficies de los bolos de las formulaciones A, B, C y D respectivamente donde podemos observar cristales de IVM distribuidos de manera homogénea.

Para las figuras 34, 36, y 37 se puede observar una superficie irregular con cristales de IVM incrustados en la matriz.

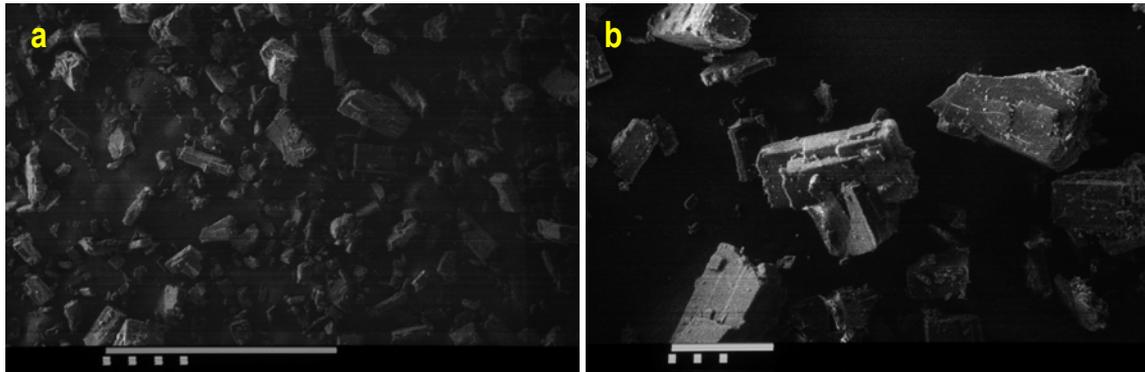


Figura 32. Fotografía de MEB de cristales de IVM a) 750X b) 1000X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

Las figuras de la 33-37 muestran que no existen fisuras en las superficie e interior de los bolos de las 4 formulaciones y que presentan una moderada porosidad, también podemos observar cristales de IVM distribuidos uniformemente sobre la superficie e interior del bolo.

Estos cristales guardan la misma morfología que los cristales de referencia de la figura 32, por lo que podemos suponer que no existió ninguna alteración del principio activo (reárelo de habito cristalino o degradación) durante el proceso de extrusión. El hecho de que no existan fisuras en las matrices no compromete la integridad física del bolo y hace más confiables los perfiles de disolución.

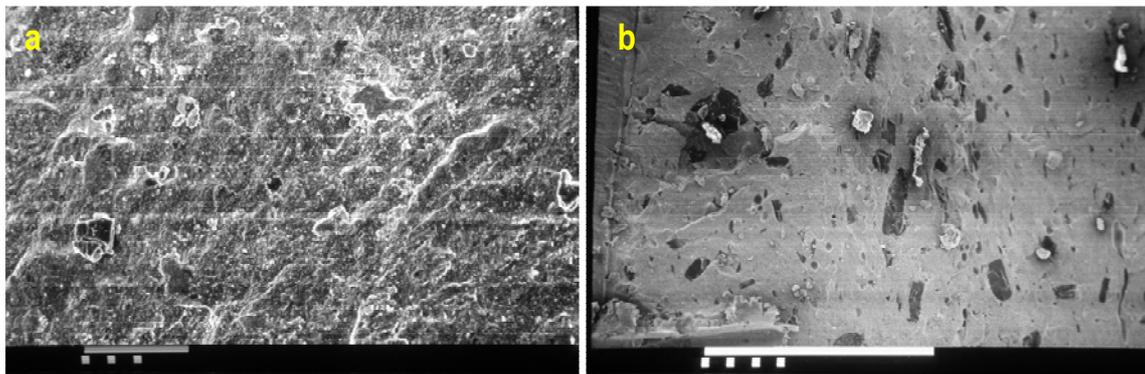


Figura 33. Fotografía de MEB de la superficie de un bolo de la formulación A, a) 200X b) 700X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

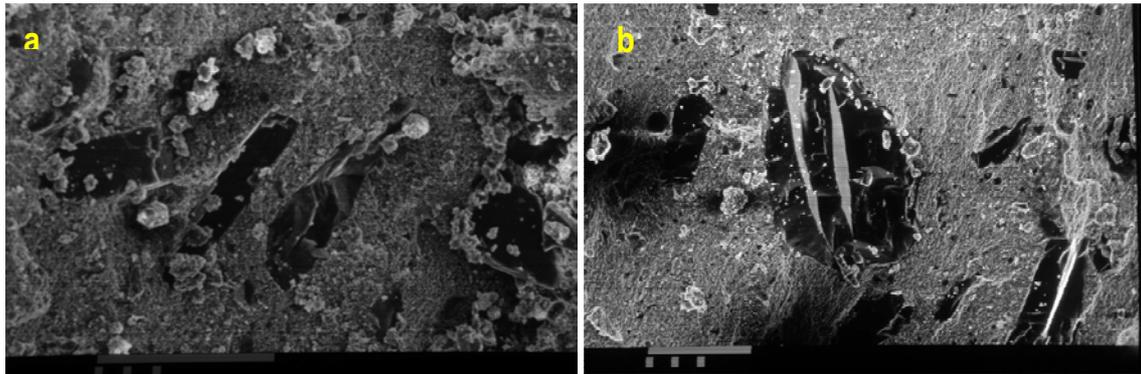


Figura 34. Fotografía de MEB del interior del bolo de la formulación A, a) 750X, b) 1000X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

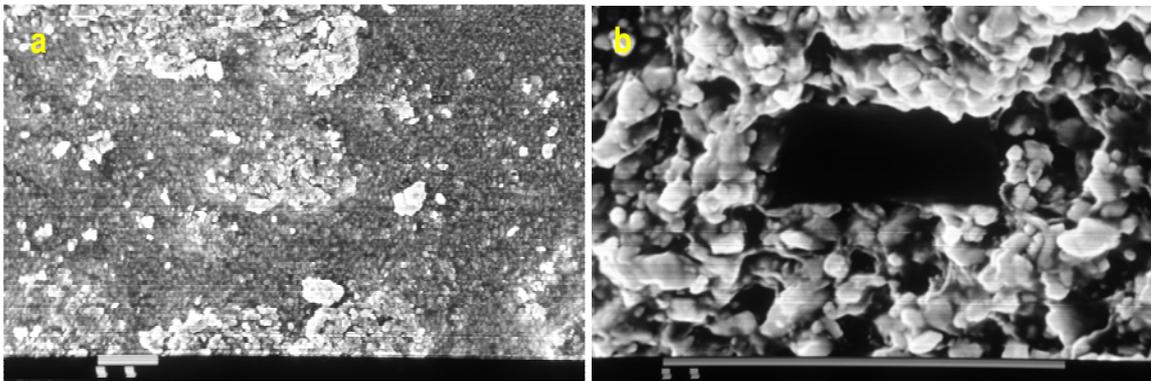


Figura 35. Fotografía de MEB de la superficie del bolo de la formulación B, a) 200X, b) 1000X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

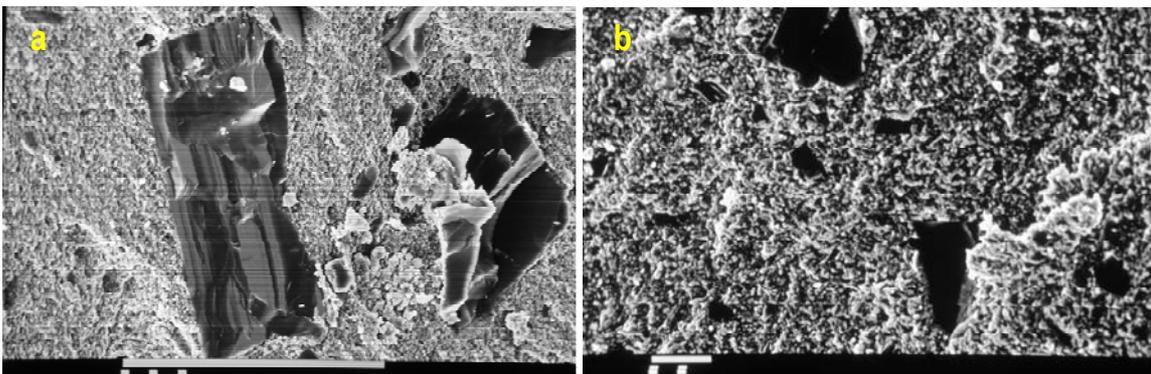


Figura 36. Fotografía de MEB del interior del bolo de la formulación B, a) 500X, b) 1000X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

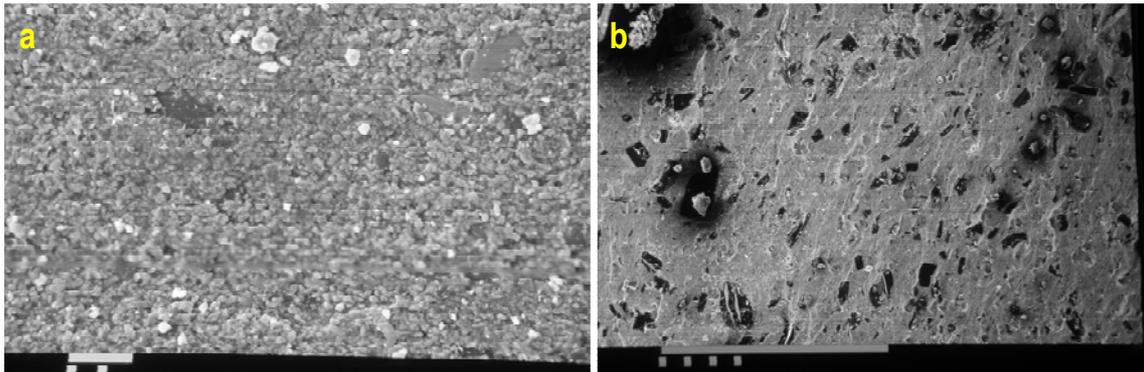


Figura 37. Fotografía de MEB de la superficie del bolo de la formulación C a) 200X y D b) 400X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

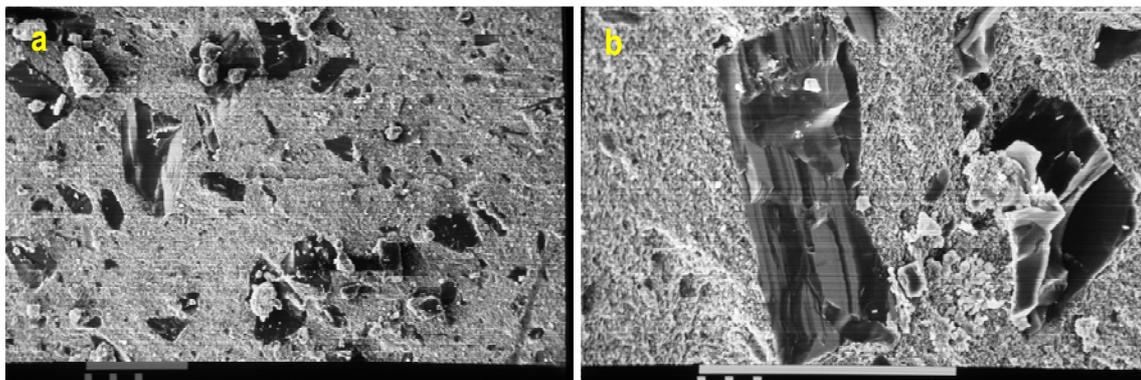


Figura 38. Fotografía de MEB del interior del bolo de la formulación C a) 750X y D b) 1000X. Fotografías tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, laboratorio de Microscopía Electrónica de la FES-Cuautitlán Campo 1. UNAM.

7.5 Perfiles de disolución y ajuste a modelos cinéticos.

Un perfil de liberación está definido como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto con respecto al tiempo, en condiciones controladas, a partir de una forma farmacéutica determinada. La caracterización del perfil de liberación de un fármaco desde un sistema, en este caso uno matricial, es importante para comprender y predecir el mecanismo de transporte. Como se observan en la figura 39 la liberación de la formulación A solo se siguió hasta el día 60 debido a que el hierro comenzaba a formar un complejo con la cera y dificultaba la lectura. Por lo tanto este ingrediente se tuvo que retirar de la formulación, además de que también comenzaba a oxidarse dentro de la matriz. Los bolos de la formulación A con 5, 7 y 10 % de IVM liberaron al cabo de 60 días un promedio de 1.27, 1.71 y 3.23 mg/día respectivamente (ver figura 40).

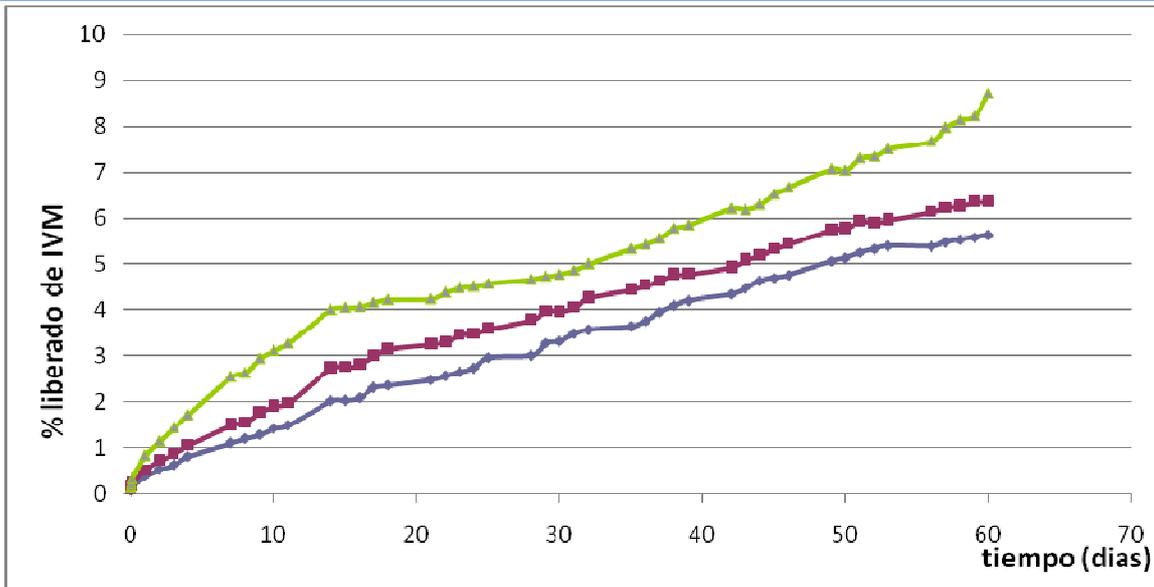


Figura 39. Perfiles de liberación de la formulación A. Sistema con 5 % de IVM (—◆—) Sistema con 7 % de IVM (—■—) Sistema con 10% de IVM (—▲—)

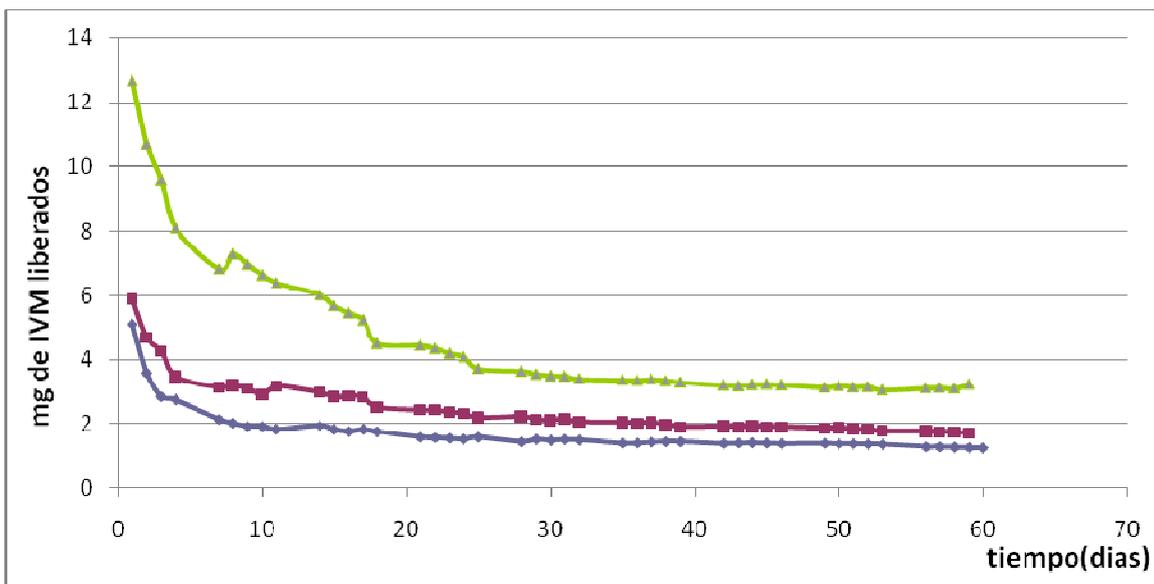


Figura 40. Cantidad de IVM liberada por día, formulación A. Sistema con 5 % de IVM (—◆—) Sistema con 7 % de IVM (—■—) Sistema con 10% de IVM (—▲—)

La formulación B (figura 41) se muestreó por 102 días y se decidió reformular para incrementar la velocidad de liberación. Los bolos de la formulación B con 5, 7 y 10 % de IVM liberaron al cabo de 102 días un promedio de 1.25, 1.78 y 3.29 mg/día respectivamente (ver figura 42).

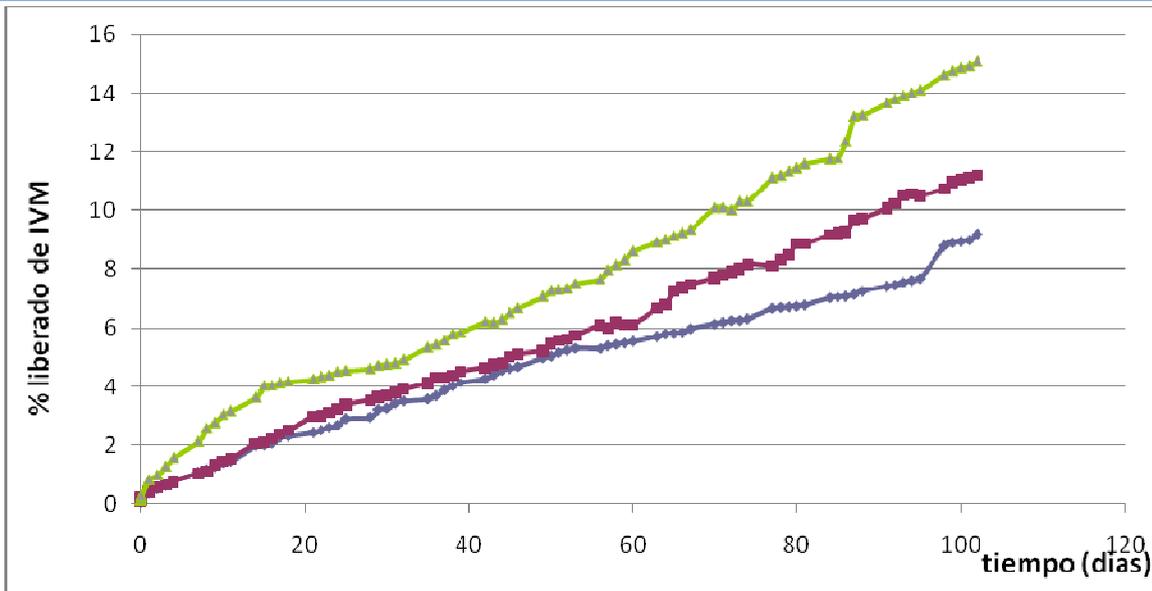


Figura 41. Perfiles de liberación de la formulación B. Sistema con 5 % de IVM (—◆—) Sistema con 7 % de IVM (—■—) Sistema con 10% de IVM (—▲—)

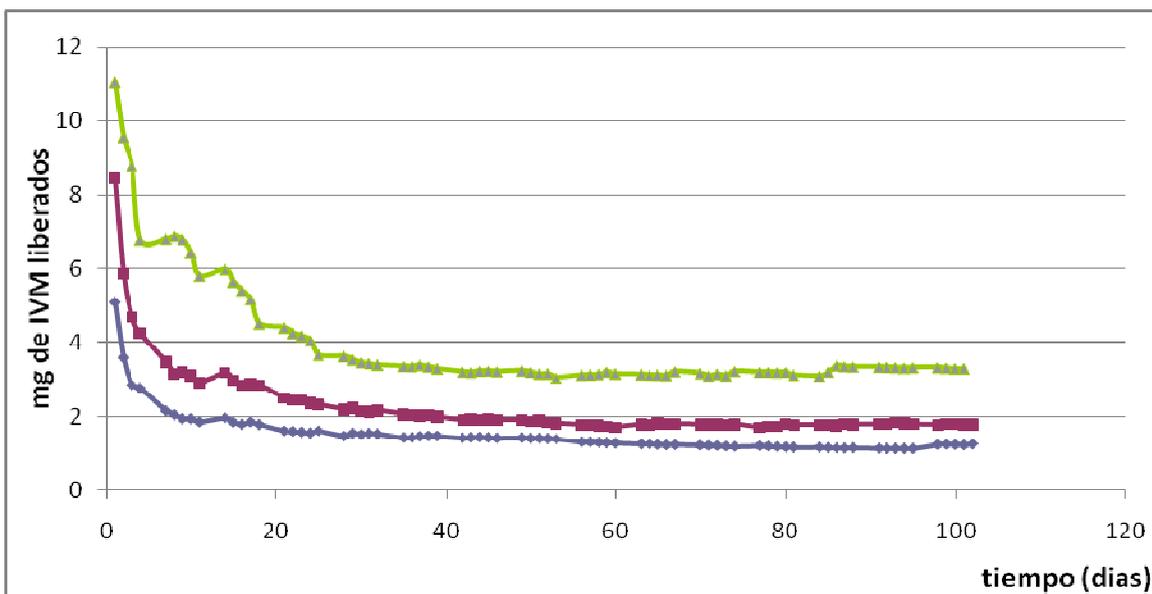


Figura 42. Cantidad de IVM liberada por día, formulación B. Sistema con 5 % de IVM (—◆—) Sistema con 7 % de IVM (—■—) Sistema con 10% de IVM (—▲—)

La liberación del fármaco en las formas extruidas es altamente dependiente de las características de la matriz, es por esto que se suelen incorporar excipientes funcionales para favorecerla. Los agentes formadores de poro en matrices hidrofóbicas son incorporadas en las formulaciones con la finalidad de incrementar la liberación del

fármaco. Por lo tanto a mayor cantidad de poros mayor liberación de fármaco (Zhang, 1999). Para aumentar la velocidad de liberación se incorporó a las formulaciones C y D una sal soluble al contacto con el medio de disolución para formar poros en la matriz y facilitar la liberación del principio activo. Se decidió utilizar manitol como parte de estas formulaciones ya que no es tóxico y su absorbtividad no interfería con la lectura de las muestras, para los bolos de la formulaciones C, D con 2 procesos de extrusión y D con 3 procesos de extrusión durante 144 días (ver figura 43) liberaron un promedio de 4.08, 4.67 y 4.56 mg/día respectivamente (ver figura 44).

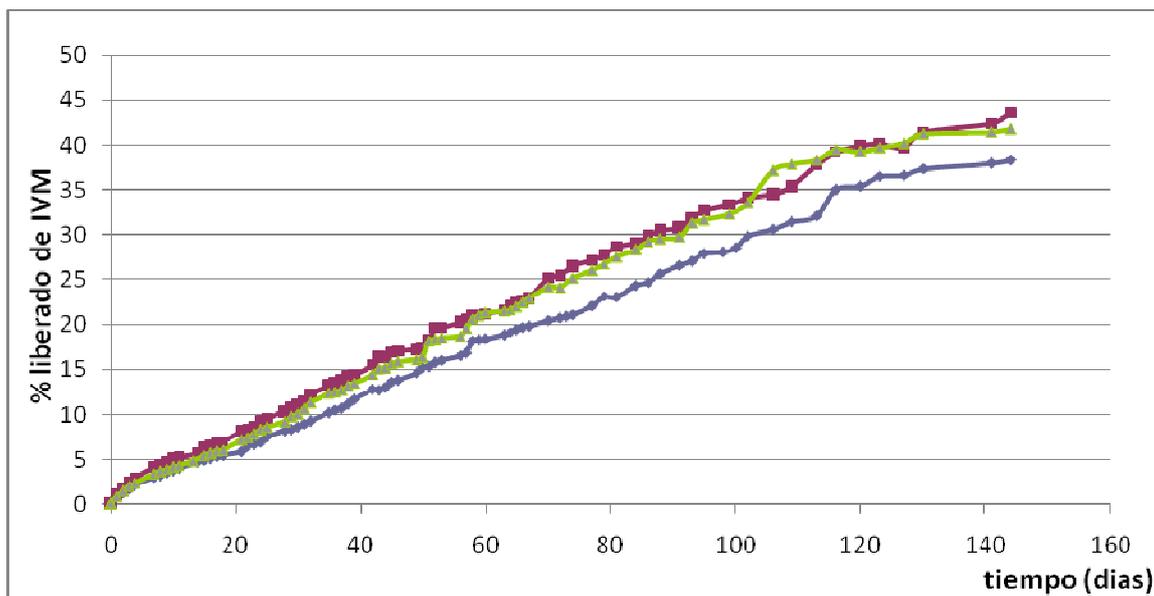


Figura 43. Perfiles de liberación de la formulaciones C (◆) formulación D con 2 extrusiones (■) y formulación D con tres extrusiones (▲)

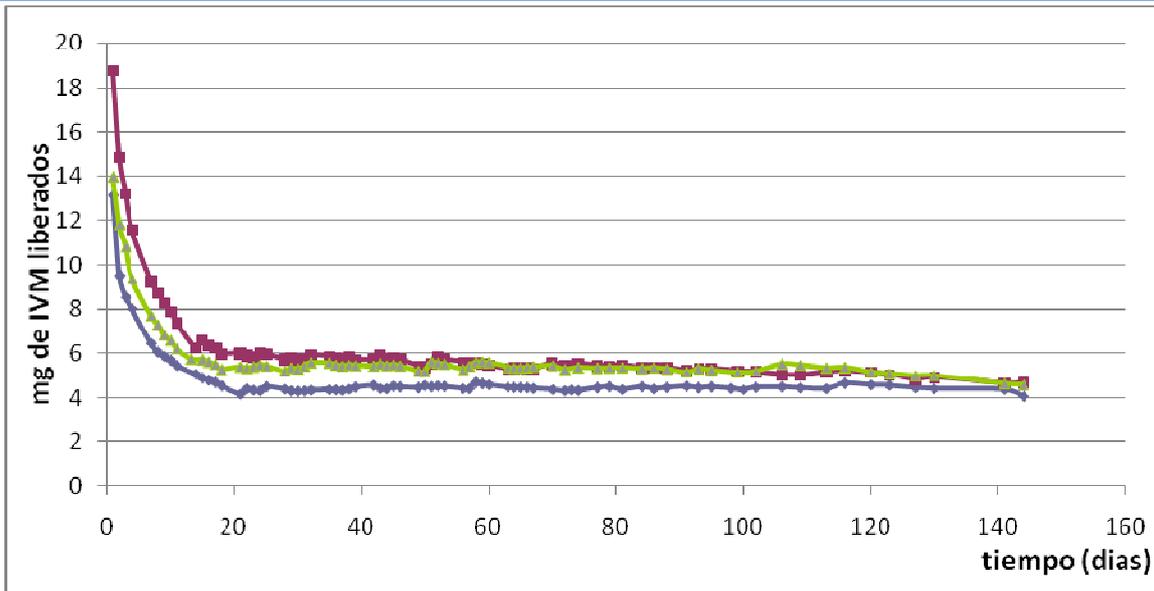


Figura 44. Mg liberados por día de las formulaciones C (◆) formulación D con 2 extrusiones (■) y formulación D con tres extrusiones (▲)

La tabla 22 muestra una comparación de las cuatro formulaciones a los 60 días de liberación, donde se observa que las formulaciones A y B liberan el mismo porcentaje de IVM y también la misma cantidad de miligramos por día. Para el caso de las formulaciones C y D con dos extrusiones y D con 3 extrusiones podemos ver que el manitol aumentó la velocidad de liberación a 2.89, 3.61 y 3.60 veces en promedio más rápido con respecto a la formulación A y B. Comparando los mg por día liberados por las formulaciones que contiene manitol (C, D con dos extrusiones y D con 3 extrusiones) liberan 2.61, 3.26 y 3.19 veces más que las formulaciones A y B. La formulación D tiene una velocidad de liberación 1.2 veces más grande y libera 1.1 mg/día mas que la formulación C, esto resulta lógico pues al aumentar la cantidad de manitol aumenta la cantidad de poros formados y se incrementa la velocidad de liberación como lo refiere Zhang (1999).

Tabla 22. Comparación de las tres formulaciones de IVM al 7%.

	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D 2 ^{da} Extrusión	Formulación D 3 ^{ra} Extrusión
% liberado	6.35	6.35	18.39	22.93	22.91
mg/día	1.71	1.71	4.47	5.58	5.46

Como ya se había comentado anteriormente al aumentar los procesos de extrusión aumenta la densidad debido a que el extruido se compactaba más, por lo que se esperaría que los sistemas que fueron sometidos a tres procesos de extrusión tuvieran una velocidad de liberación menor a los sistemas que solo fueron sometidos a uno y dos procesos de extrusión. Pero como podemos ver en la tabla 22 la formulación A y B tiene la misma velocidad de liberación a pesar de que la formulación A se sometió a un proceso de extrusión y la formulación B a 3 procesos de extrusión.

En el estudio de liberación *in vitro* en tabletas Vandamme (1996), descubrió que la incorporación de partículas inertes en un sistema matricial puede influenciar en la liberación del principio activo en dos formas:

- a) Incrementado la difusión del soluto que rodea las partículas insolubles.
- b) Disminuyendo el volumen disponible por difusión porque el diluyente es impermeable al soluto (fármaco).

Estos efectos pueden modificar el rango de liberación del fármaco con sistemas que contengan hierro.

Esto explica por que en la formulación A la presencia de hierro disminuye la velocidad de liberación. También podemos ver en esta tabla que la formulación D que solo se sometió a dos procesos de extrusión tiene una velocidad similar a la formulación D que fue sometida a tres procesos de extrusión y en cuanto a los mg liberados por día sucede lo mismo. Por lo que podemos decir que la incorporación de manitol dentro de la formulación incrementa considerablemente la cantidad de activo liberado con respecto a las formulaciones que no lo contiene y que no existe diferencia entre las velocidades de liberación de los bolos sometidos a 2 o 3 procesos de extrusión que contienen la misma cantidad de manitol.

7.5.1 Adecuando al modelo de Peppas

En la figuras 45, 46 y 47 se muestran los perfiles de liberación ajustados al modelo cinético de Peppas, así como sus respectivas ecuaciones que describen la liberación de cada formulación, donde podemos observar que las 4 formulaciones siguen una tendencia lineal después del las 2 horas.

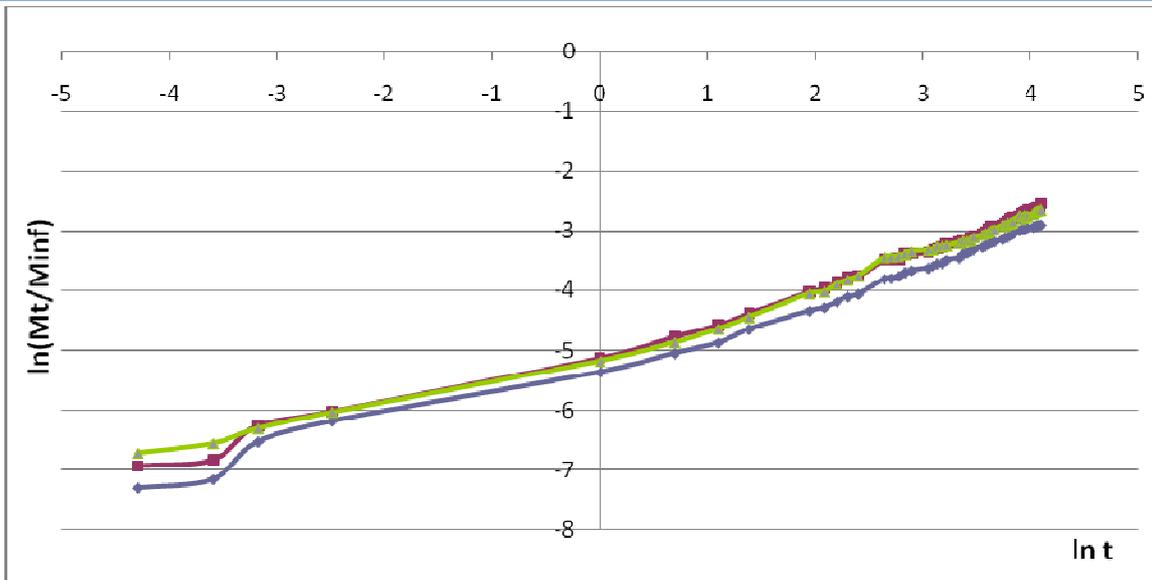


Figura 45. Ecuaciones lineales del ajuste al modelo de Peppas para la formulación A con 5% de IVM (\blacklozenge), $Y = 0.564(x) - 5.174$; con 7% de IVM (\blacksquare), $Y = 0.515(x) - 4.892$; con 10% de IVM (\blacktriangle), $Y = 0.491(x) - 4.863$.

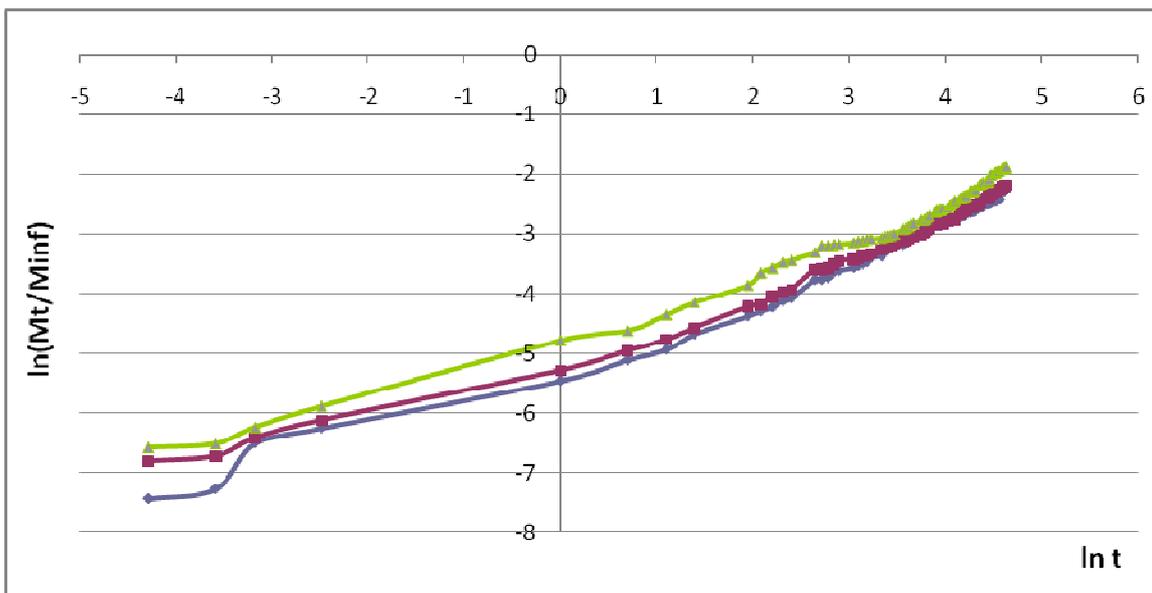


Figura 46. Ecuaciones lineales del ajuste al modelo de Peppas para la formulación B con 5% de IVM (\blacklozenge), $Y = 0.593(x) - 5.212$; con 7% de IVM (\blacksquare), $Y = 0.569(x) - 5.068$; con 10% de IVM (\blacktriangle), $Y = 0.549(x) - 4.703$.

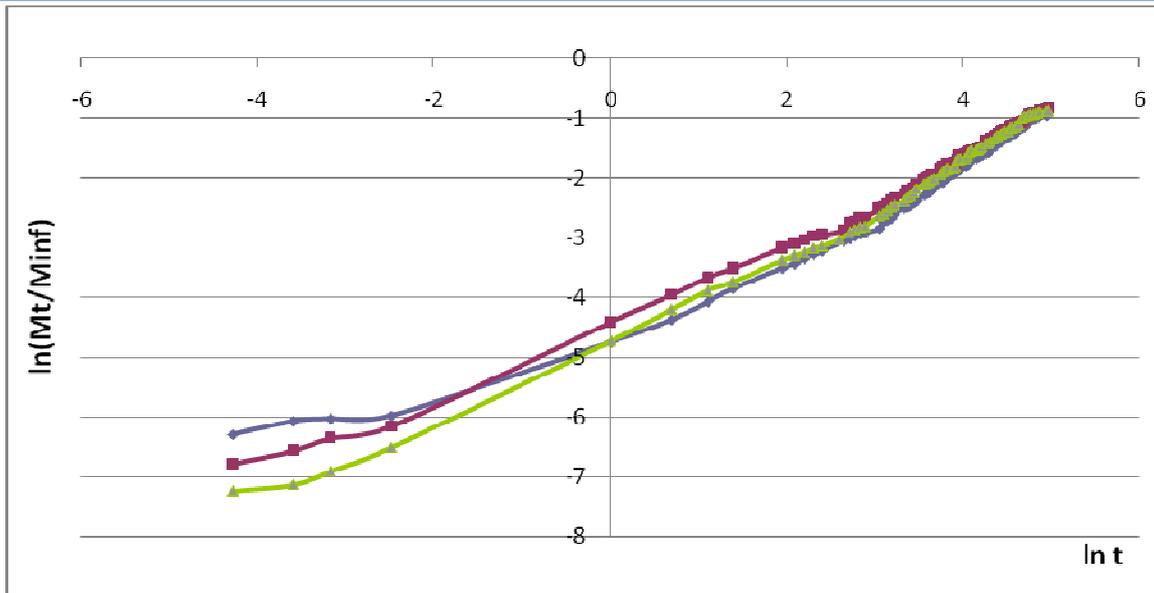


Figura 47. Ecuaciones lineales del ajuste al modelo de Peppas para la formulación C (◆), $Y = 0.516(x) - 4.424$; formulación D con dos extrusiones (■), $Y = 0.606(x) - 4.387$; formulación D con 3 extrusiones (▲), $Y = 0.661(x) - 4.690$.

En las tablas 23-25 se resumen los coeficientes de correlación, las ordenadas al origen y las pendientes para cada una de las formulaciones, las pendientes representan el valor del exponente de la ecuación de Peppas (n).

Tabla 23. Resultados del ajuste al modelo cinético de Peppas para la formulación A.

	Con 5% de IVM	Con 7% de IVM	Con 10% de IVM
r^2	0.97684885	0.97641334	0.99283404
$m(n)$	0.56442644	0.51508663	0.49153471
b	-5.17407577	-4.89221044	-4.86303729

Tabla 24. Resultados del ajuste al modelo cinético de Peppas para la formulación B.

	Con 5% de IVM	Con 7% de IVM	Con 10% de IVM
r^2	0.98101892	0.97047234	0.97789138
$m(n)$	0.593119478	0.56983044	0.54948049
b	-5.212270572	-5.06849716	-4.70317687

Tabla 25. Resultados del ajuste al modelo cinético de Peppas para las formulaciones C y D.

	Formulación C	Formulación D (2 ^{da} extrusión)	Formulación D (3 ^{ra} extrusión)
r ²	0.98153721	0.99681585	0.99689072
m (n)	0.51676905	0.6065731	0.6614475
b	-4.42467806	-4.38743339	-4.69083899

Los valores de r² son altos lo cual indica que el modelo es aplicable, los mejores coeficientes son los de las formulaciones D con 2 y 3 extrusiones. Se realizó un análisis de varianza con el fin de determinar si el tipo de formulación o el % de IVM influían en el valor de n (ver tabla 26).

Tabla 26. Tabla de ANOVA de la constante n.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A: Formulación	0.00245535	3	0.000818449	0.43	0.7350
B: % IVM	0.0118324	2	0.0059162	3.10	0.0698
RESIDUOS	0.034373	18	0.00190961		
TOTAL (CORREGIDO)	0.0486608	23			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

La tabla de ANOVA descompone la variabilidad del exponente n en contribuciones debidas a la variación de la formulación o el % de IVM. Puesto que se ha escogido la suma de cuadrados Tipo III (por omisión), la contribución de cada factor se mide eliminando los efectos de los demás factores. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores.

Puesto que ningún valor-P es menor que 0.05, ni el tipo de formulación ni el % de IVM tiene estadísticamente significancia sobre n con un 95.0% de nivel de confianza. Por lo que la presencia o ausencia de hierro o el manitol y el % de IVM no influyen en el valor de n. En la tabla 2 se indica el mecanismo de liberación del fármaco en base a la geometría de la matriz. A pesar de que el valor de n calculado experimentalmente se encuentra entre 0.45 y 0.89 y con esto, el mecanismo de liberación según la ecuación de Peppas sugiere un transporte anómalo, que revela la existencia de procesos de difusión del principio activo a través de la matriz y procesos de erosión de la misma, no obstante no se observó la existencia de erosión en las matrices una vez terminadas las pruebas de disolución. Los bolos fueron cortados manualmente después de que salen de la extrusora y se

observo que al hacer esto las caras cortadas manualmente presentaban una porosidad mayor a el resto del bolo, por lo que se supone fue la causa de un valor diferente a 0.45, pero aun así los valores de n obtenidos son muy cercanos a 0.45 por lo que se considerara para este trabajo un transporte de tipo Fickiano, lo cual será corroborado más adelante por el modelo de Higuchi.

7.5.2 Adecuando al modelo de Higuchi.

Otro dato importante que podemos obtener a partir de la ecuación de Higuchi es el coeficiente de difusión (D) el cual se muestra también en las tablas 27-29. En las figuras 48-50 se muestran lo perfiles de liberación ajustados al modelo cinético de de Higuchi, así como sus respectivas ecuaciones que describen la liberación de cada formulación.

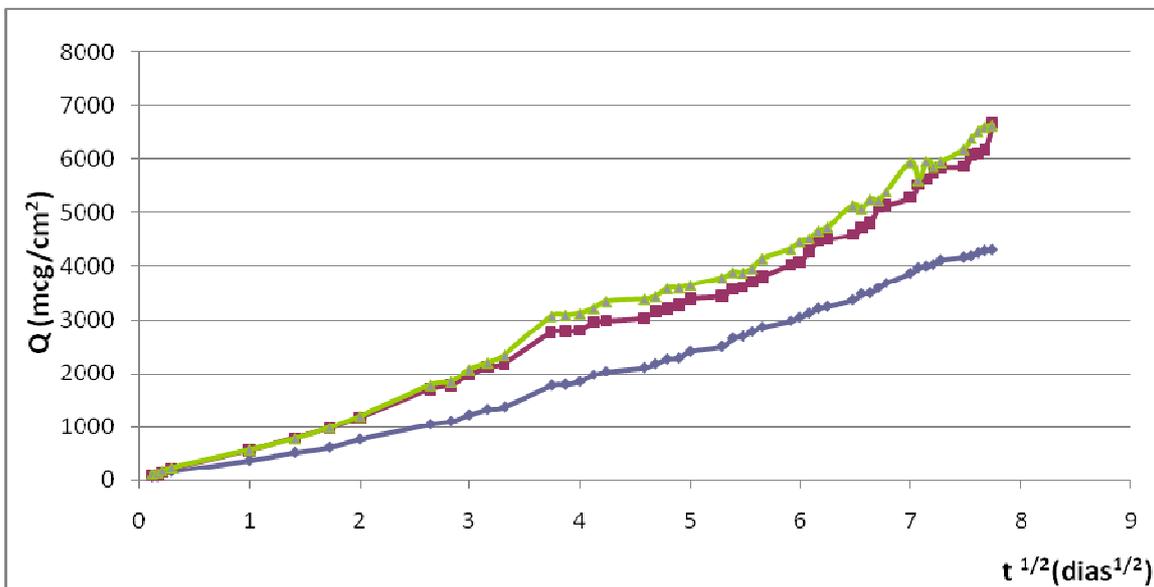


Figura 48. Ecuaciones lineales del ajuste al modelo de Higuchi para la formulación A con 5% de IVM (◆), $Y = 353.617 (X) - 237.450$; con 7% de IVM(■), $Y = 464.489 (X) - 255.151$; con 10% de IVM(▲), $Y = 760.146 (X) - 241.453$.

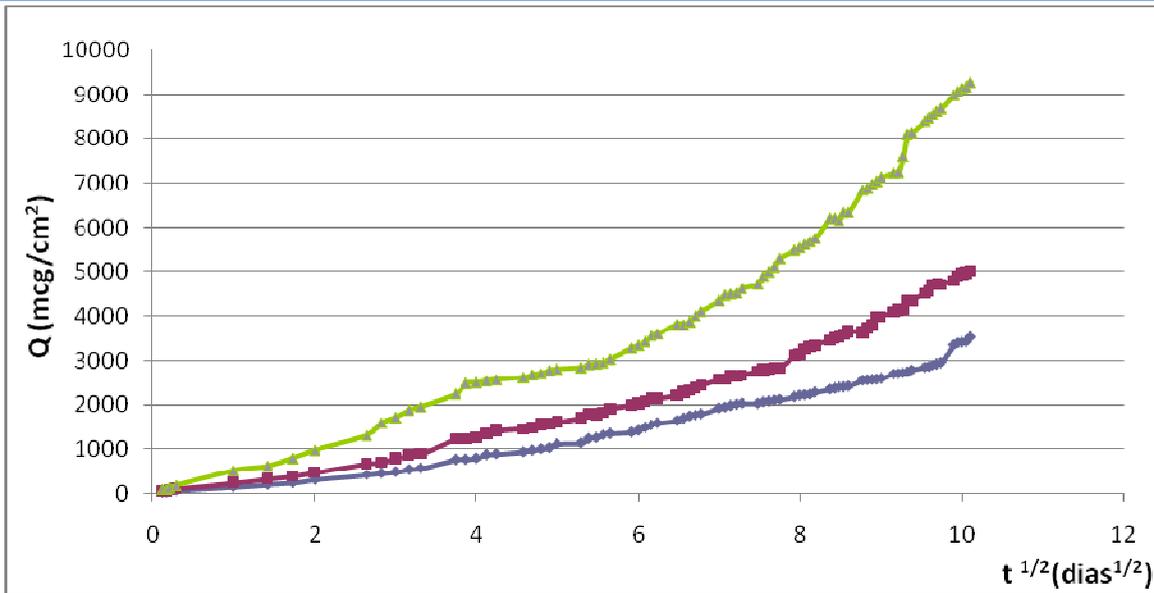


Figura 49. Ecuaciones lineales del ajuste al modelo de Higuchi para la formulación B con 5% de IVM ($\text{---}\blacklozenge\text{---}$), $y = 328.280 (X) - 352.908$; con 7% de IVM ($\text{---}\blacksquare\text{---}$), $y = 488.072 (X) - 570.387$, con 10% de IVM($\text{---}\blacktriangle\text{---}$), $Y = 870.399 (X) - 973.707$.

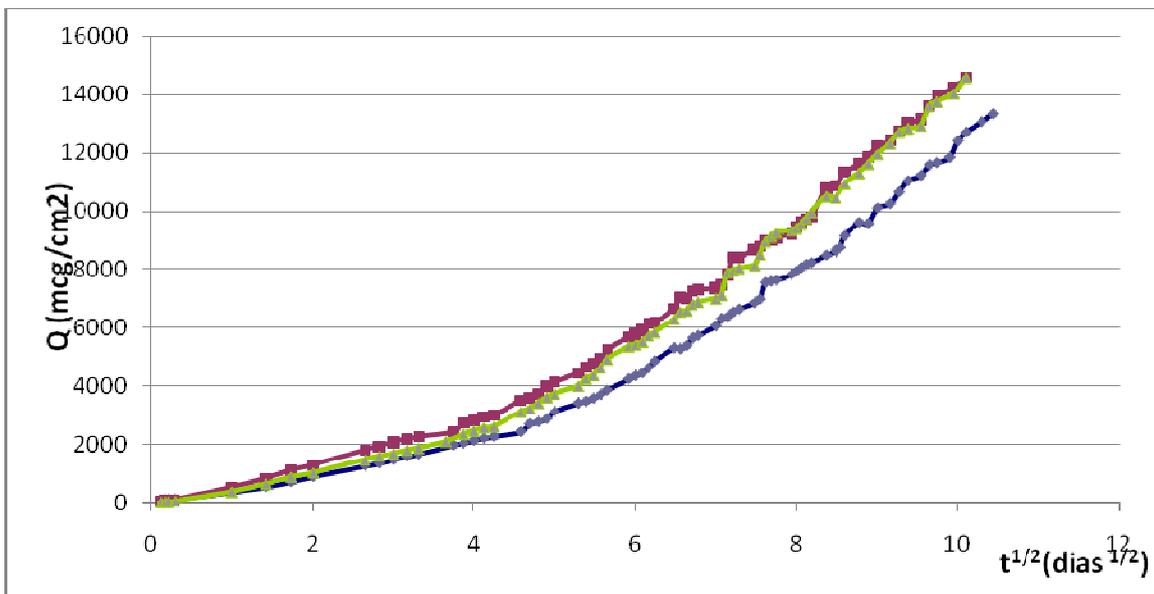


Figura 50. Ecuaciones lineales del ajuste al modelo de Higuchi para la formulaciones C ($\text{---}\blacklozenge\text{---}$), $Y = 1099.726 (X) - 466,368$; formulación D con dos extrusiones ($\text{---}\blacksquare\text{---}$), $Y = 1263.145 (X) - 375,905$; formulación D con 3 extrusiones ($\text{---}\blacktriangle\text{---}$), $Y = 1040.141 (X) - 456.511$.

Los coeficientes de correlación (r^2) obtenidos en todos los casos, evidenciaron que las formulaciones propuestas en esta tesis presentan un buen ajuste al modelo de Higuchi (ver tablas 27-29), de acuerdo a estos datos la liberación se da conforme a un mecanismo Fickiano, como podemos ver los coeficientes de difusión y las constantes de Higuchi mas grandes se presentan en la formulación D.

En las tablas 27-29 se muestran los valores de la pendiente que en este caso es la constante de Higuchi (K_H), y también se muestra el valor de coeficiente de difusión (D).

A pesar de que la formulación B se sometió a tres procesos de extrusión y se esperaba una disminución en los valores de K_H y D, pero como podemos ver en las tablas 27 y 28 los valores de D y K_H en la formulación B son mas grandes en comparación con los de la formulación A. El coeficiente de difusión de la formulación B es en promedio 1.5 veces más grande que D de la formulación A, y K_H de B el 1.05 veces mas grande que la K_H de la formulación A. lo cual podemos atribuir a la acción del hierro como anteriormente se menciona.

Los valores de D y K_H en las formulaciones que contiene manitol son 7.24 y 2.38 (respectivamente) veces más grandes que los mostrados por las formulaciones que no contiene manitol. Para las formulaciones A Y B los valores de K_H y D en promedio aumenta 1.5 y 1.3 (respectivamente) veces más conforme aumenta el % de IVM en las formulaciones.

Tabla 27. Resultados del ajuste al modelo cinético Higuchi, formulación A.

	IVM al 5%	IVN al 7%	IVM al 10%
r^2	0.966055894	0.983421192	0.97610044
m (K_H)	328.28076	464.4894079	760.146191
b	-237.450332	-255.151551	-241.453067
D	2.59766E-05	3.19968E-05	6.20588E-05

Tabla 28. Resultados del ajuste al modelo cinético Higuchi, formulación B

	IVM al 5%	IVN al 7%	IVM al 10%
r^2	0.9657002	0.94851245	0.92763476
m (K_H)	353.6177671	488.072089	870.399672
b	-352.9086708	-570.3871424	-973.7071956
D	2.9724E-05	4.7423E-05	3.2204E-05

Tabla 29. Resultados del ajuste al modelo cinético Higuchi, formulaciones C y D IVM con de IVM 7%.

	Formulación C	Formulación D (2 ^{da} extrusión)	Formulación D (3 ^{ra} extrusión)
r ²	0.927271973	0.948907627	0.950629163
m (K _H)	1099.726564	1263.145411	1040.141354
b	-466.368376	-375.905839	-456.511861
D	0.000263264	0.000332962	0.000266621

Para corroborar si el tipo formulación o el % de IVM afectan el valor de D y K_H se recurrió a un análisis de varianza, ver tablas 30 y 31.

Tabla 30. Tabla de ANOVA para K_H.

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Formulacion	420973	3	140324,	47.76	0.0000
B:% de IVM	768239	2	384119	130.73	0.0000
RESIDUOS	52890.4	18	2938.36		
TOTAL (CORREGIDO)	1.2421E6	23			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 31. Tabla de ANOVA para D

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Formulacion	6.95528E-7	3	2.31843E-7	94.15	0.0000
B:% de IVM	6.28306E-8	2	3.14153E-8	12.76	0.0004
RESIDUOS	4.43264E-8	18	2.46258E-9		
TOTAL (CORREGIDO)	8.02685E-7	23			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

La tabla de ANOVA descompone la variabilidad de K_H (tabla 30) Y D (tabla 31) en contribuciones debidas el tipo de formulación y el % de IVM. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que en ambas tablas los valores-P son menores que 0,05 existe evidencia estadística de que el tipo de formulación y el % de IVM tienen efecto significativo sobre K_H y D con un 95,0% de nivel de confianza. En la

tabla 32 y 33 se muestra la prueba de Tukey, esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles formulaciones son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 5 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza.

Tabla 32. Prueba de Tukey para K_H

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A - B	*	-36,165	65,751
A - C	*	-202,34	65,751
A - D	*	-329,5	65,751
B - C	*	-166,175	65,751
B - D	*	-293,335	65,751
C - D	*	-127,16	65,751

* indica una diferencia significativa

Tabla 33. Prueba de Tukey para D

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A - B	*	-2.8798E-5	6.01929E-5
A - C	*	-1.80987E-4	6.01929E-5
A - D	*	-4.29568E-4	6.01929E-5
B - C	*	-1.52188E-4	6.01929E-5
B - D	*	-4.0077E-4	6.01929E-5
C - D	*	-2.48582E-4	6.01929E-5

* indica una diferencia significativa

Como se puede observar en la tabla 32 y 33 existe diferencia significativa entre las 4 formulaciones. Por lo que podemos decir que existe evidencia estadística que la presencia o ausencia del hierro y manitol, así como el % de IVM dentro de las formulaciones influye en el valor de la constante de Higuchi y el coeficiente de Difusión.

7.6 Calculo de la dosis de mantenimiento (DM)

La idea de proporcionar una cantidad exacta de fármaco en el lugar de acción se hace con la finalidad de obtener niveles terapéuticos el mayor tiempo posible. Esta aproximación se logra mediante la creación de una concentración constante en el cuerpo durante un período de tiempo prolongado: en otras palabras, la cantidad de fármaco que entra en el sistema es equivalente a la cantidad eliminada. Todas las formas de metabolismo y

excreción están incluidas en el proceso de eliminación, la excreción urinaria, paso enterohepático, sudor, heces, entre otras. Dado que para la mayoría de los fármacos, los procesos de eliminación son de primer orden, se puede decir que en un determinado nivel del fármaco en la sangre tendrá un tipo específico de eliminación. La idea de la presente tesis es de suministrar el fármaco en la concentración adecuada para obtener niveles terapéuticos por un período prolongado.

Esta cantidad se representa matemáticamente como (Banker, 1996):

$$DM = K_{el} \times C_d \times V_d$$

donde C_d es la cantidad de fármaco deseado en sangre, V_d es el volumen de distribución y K_{el} es la constante de eliminación del fármaco en el cuerpo (Banker, 1996).

7.6. 1 Cálculo de la dosis de mantenimiento en rumiantes

González *et.al.*, (2007) reportaron datos farmacocinéticos sobre IVM en diferentes rumiantes y animales domésticos, este trabajo refiere las cantidades necesarias para obtener niveles terapéuticos como antihelmíntico en diferentes especies, en la tabla 34 se muestran la C_p , V_d y K_{el} reportados por estos autores, estos datos sirvieron para determinar la cantidad de activo que se necesita liberar el bolo para obtener niveles terapéuticos.

Las dosis de mantenimiento se calcularon en base a pesos promedios del ganado bovino, ovino y caprino 420, 105, y 50 kg respectivamente.

Tabla 34. Datos farmacocinéticos de IVM en rumiantes.

Ganado	$C_{p_{max}}$ (ng/ml)	V_d (l/kg)	K_{el} (d ⁻¹)	DM (mg/día)
Bovino	20*	1.9*	0.18*	3.83
Ovino	17.6*	4.6*	0.25*	2.12
Caprino	10.6*	12.8*	0.172*	1.16

*Datos tomados de González y colab, 2007.

Dentro de la administración intraruminal (IR) se ha probado que el uso de IVM en dosis única tiene una biodisponibilidad del 26% en comparación con la vía subcutánea (SC) (Chiu *et.al.*, 1990). Sin embargo, un bolo para el ganado bovino (bolo IVOMEB SR), libera 12 mg/día de IVM en el rumen durante 135 días y produce una

gran concentración de 20 ng/ml en plasma entre los días 4 y 120, ofreciendo una liberación conveniente para el control de parásitos en toda una temporada de pastoreo (Alvinerie *et.al.*, 1998).

En una administración subcutánea de IVM se obtiene una concentración máxima en plasma de 33.1 ng/ml al cabo de 55.9 h (Echeverria *et.al.*, 1997). Por administración tópica de IVM se reportan concentraciones máximas de 12.2 ng/ml y se alcanza al cabo de 81 h, la biodisponibilidad no es mayor al 15% con respecto de la administración SC (Gayrard y colab., 1999).

En el ganado bovino, las concentraciones plasmáticas de 0,5-1 ng/ml tienen actividad antihelmíntica óptima en contra de la mayoría de los nematodos gastrointestinales y pulmonares e incluso a concentraciones plasmáticas de 0.5 ng/ml también el control *Hypoderma spp.* (Lifschitz *et.al.*, 1999).

Como podemos ver en la figura 51, al cabo de 109 días los bolos de las formulaciones C, D con 2 extrusiones y D con 3 extrusiones liberan 4.42, 5.20 y 5.17 mg/día respectivamente, lo cual equivaldría según la ecuación de dosis de mantenimiento a 23.07, 27.15 y 26.99 ng/ml de plasma respectivamente.

Estas concentraciones están por debajo de las concentraciones plasmáticas que se obtienen por administración SC (33.1 ng/ml). No obstante podemos ver que existe una liberación de IVM suficiente para tener una actividad antihelmíntica en el ganado bovino ya que teóricamente se obtienen concentraciones plasmáticas superiores a las obtenidas por el bolo IVOMEC SR y las reportadas por Lifschitz y colab., (1999).

Para el ganado ovino, Barber *et.al.*, (2003) reportaron que cuando se administra IVM por vía SC, se obtienen concentraciones plasmáticas de 25.8 ng/ml que se alcanzan después de las 38.9 h. Prichard *et.al.*, (1985) reportan que por administración IR de una tableta de dosis única se obtienen 17.6 ng/ml al cabo de 24h, con los bolos de la formulación D con 2 extrusiones y D con 3 extrusiones se alcanzaría una concentración plasmática superior a la reportada por Barber *et.al.*, (2003) .

Para el ganado caprino, González *et.al.*, (2006) reportan concentraciones plasmáticas de 21.8 ng/ml por vía SC que se alcanzan 72 hrs. después de la administración. Escudero *et.al.*, (1997) reportan concentraciones plasmáticas de 10.6 ng/ml por administración IR unidosis después de 29 h y Scott *et.al.*, (1990) reportan concentraciones de 3.9 ng/ml por vía T después de 48 h. Las cantidades de IVM liberadas por los bolos C, D con 2 extrusiones y D con 3 extrusiones alcanzarían concentraciones plasmáticas superiores a las reportadas por González *et.al.*, (2006), Escudero *et.al.*, (1997) y Scott *et.al.*, (1990).

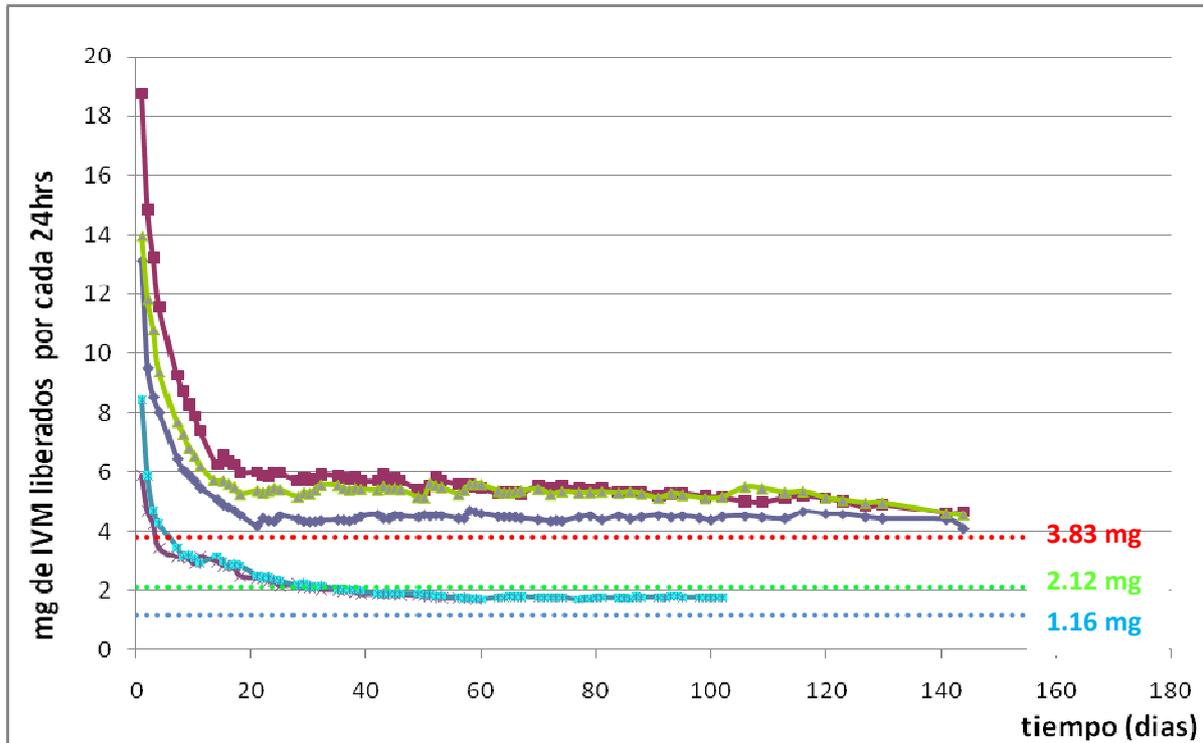


Figura 51. IVM liberada por las distintas formulaciones comparada con la dosis de efecto terapéutico en rumiantes. Formulación A (—) Formulación B (—) Formulación C (—) Formulación D con 2 extrusiones (—) Formulación D con 3 extrusiones (—).

Las formulación A libera 1.71 mg/día por 60 días y la formulación B libera a 1.25 mg/día durante 102 días, los cuales son suficientes para alcanzar niveles antihelmínticos en el ganado caprino (ver tabla 34).

Las formulaciones A, B, C, D con 2 extrusiones y D con tres extrusiones son teóricamente funcionales para el uso en rumiantes ya que tienen la densidad necesaria para no ser regurgitados por el animal y liberan la cantidad suficiente de IVM como para obtener actividad antihelmíntica. Las formulaciones A y B se pueden usar en el ganado caprino y las formulaciones C y D son viables para el uso en los ganados bovino y ovino.

Se sabe que la ivermectina administrada subcutáneamente tiene una actividad antihelmíntica que persiste en contra de la mayoría de los nematodos gastrointestinales, con una duración de aproximadamente 10 días (Barth, 1983).



A pesar de que la administración de IVM por vía SC permite la obtención de concentraciones plasmáticas mas altas que la vía IR, los bolos propuestos en esta tesis mostraron liberar cantidades óptimas de IVM para actuar como antihelmíntico por un tiempo de 145 días, por lo cual permitirá un mejor control de las garrapatas y otros parásitos.



VIII. CONCLUSIONES

- a) Se desarrolló un proceso para la obtención y caracterización de bolos veterinarios antihelmínticos para ivermectina por medio del proceso de extrusión en caliente.
- b) Se obtuvieron bolos con la densidad suficiente (\geq a 2g/ml) para no ser regurgitados.
- c) Los análisis de MEB, DSC y cromatográfico revelaron que no existió aparentemente ninguna modificación química del principio activo durante el proceso de fabricación de los bolos por efecto de la extrusión.
- d) Se caracterizó la de liberación de los sistemas matriciales obteniendo que siguen una cinética conforme a un mecanismo Fickiano.
- e) Se obtuvo un sistema matricial de liberación modificada por medio del proceso de extrusión en caliente con muchas posibilidades de ser exitoso *in vivo*. Donde se determinó que el hierro disminuye la velocidad de liberación del principio activo y la incorporación de manitol aumenta directamente la velocidad de liberación en base a la concentración de este dentro de la formulación.
- f) La incorporación de manitol tiene mayor influencia sobre la velocidad de liberación que el número de extrusiones en la matriz.

IX. PERSPECTIVAS

Los bolos diseñados en este trabajo en el mercado serian un sistema novedoso, práctico y económico para el control de las garrapatas en el ganado de rumiantes. Esto le daría una gran ventaja sobre los demás bolos de administración intraruminales, los cuales son producidos por procesos de compresión u otros más complejos, donde se tienen que usar muchos excipientes, agua y solventes orgánicos. Debido a que los ingredientes que componen el bolo (cera, manitol y sulfato de bario) y los procesos de fabricación (fundido del material ceroso y la extrusión) son sencillos, libres de solventes y agua, hacen que sea un sistema muy económico y practico

Actualmente los bolos intrarruminales son empleados para la dosificación de antiparásidas y suplementos alimenticios. Sin embargo los bolos obtenidos en el presente trabajo están diseñados para que a base de pequeños cambios en la formulación se le pueda cargar una gran variedad de activos y/o nutrientes de uso veterinario como por ejemplo: fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, antiinflamatorios, fármacos que afectan el sistema renal y el metabolismo de electrolitos, agentes cardiovasculares, fármacos que afectan funciones intestinales, inmunosupresores, hormonas entre otros. Por lo que se propone experimentar con otros principios activos.

En base a que la cantidad de IVM que liberan las 4 formulaciones es suficientes para emplearse como antihelmínticos por un periodo superior a 140 días, estos pueden ser probados en; las formulaciones A y B en el

Debido a que las cantidades de IVM liberadas por los bolos son suficientes para producir actividad antihelmíntica en más de una especie de rumiantes y debido a que el tamaño y diámetro puede ser fácilmente modificado, el sistema puede ser viable para su utilización en más de una especie de rumiantes como por ejemplo el ganado caprino, bovino y ovino. Por lo que se propone que sean probados *in vitro* en distintos rumiantes.

X. BIBLIOGRAFÍA

ALVINERIE, M., SUTRA, J. F., GALTIER, P., LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., SALLOVITZ, J., LANUSSE, C. "Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle." Research in Veterinary Science 66(1998): 57-61.

ANDREETTA, A. H. "Fármacos de Acción Prolongada: Mecanismos de liberación". Universidad nacional de La Plata Lat. Am. J. Pharm. 22 (2003): 355-64.

ARAGÓN, J., GONZÁLEZ, R., BRIZUELA, N., OLIVER, L., "Cinética de liberación *in vitro*" Rev. Iberoamer. Polím., 10(2) (2009): 119-130.

BANKER, S., RHODES, T. "Modern Pharmaceutics". 13^{ed}, North Carolina: M. Dekker, 1996. p. 575-580

BARBER, S., BOWLES, V., LESPINE, A., ALVINERIE, M. "The comparative serum disposition kinetics of subcutaneous administration of doramectin, ivermectin and moxidectin in the Australian merino sheep." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics., 26 (2003): 343-348.

BARNETT, F. "Lucha contra las garrapatas del ganado." Estudios agropecuarios, FAO. No. 5 Roma, 1961, p. 117

BARTH, D. "Persistent anthelmintic effect of ivermectin in cattle." The Veterinary Record. 113 (1983):, 300.

BETANCOURT, A., PATIÑOT, F., TORRES, O., EUGENIO, B. "Prueba de estado para evaluar la efectividad de Tickvac MK contra la garrapata *Boophilus microplus*." Acovez, Informe Especial. (2004): 18-25.

Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra V. 13, N. 1. Febrero 2005

BUNDY, D. "Control of intestinal nematode infections by chemotherapy: mass treatment versus diagnostic screening." Trans R Soc Trop Med Hyg Sep; 84(5) (1990): 622-635

CARDOZO, H., FRANCHI, M. "Garrapata. Epidemiología y control de *Boophilus microplus*. En: Enfermedades Parasitarias de importancia económica en bovinos. Bases epidemiológicas para su prevención". Ed. Nari, A. y Fiel, C. Editorial Hemisferio Sur, Madrid, 1995, p. 369 - 402.

CASTIÑEIRAS, A., JIMENO G., LÓPEZ, M., SOSA, L. "Efecto de *Beauveria bassiana*, *Metarhizium anisopliae* (Fungi imperfecti) y *Pheidole megacephala* (Hymenoptera: Formicidae) contra huevos de *Boophilus microplus* (Acarina: Ixodidae)" Rev. Salud Anim. 9 (1987): 288-293.

CERNY, V. "Las garrapatas ectoparásitas del ganado vacuno. Los ectoparásitos de las gallinas." Serie Ganadería N. 2, Academia de Ciencias de Cuba. (1969): 1-26.

CHIEN, W. "Novel Drug Delivery Systems: Fundamental, Developmental Concepts and Biomedical Assessments" New York: M. Dekker, 1982. p. 153-180

CHIU, L., SESTOKAS, E., TAUB, R., GREEN, M. L., BAYLIS, F. P., JACOB, T. A., LU, A. Y. H. "Metabolic disposition of ivermectin in swine." Journal of Agricultural and Food Chemistry. 38 (1990): 2079–2085.

COSSIO, R., RODRIGUEZ D., GARCIA, M., GARCIA, D., ABOYTES, R. "Bovine anaplasmosis prevalence in northern Veracruz state, Mexico". Prev Vet Med. 32 (1997)165-170.

DOMÉNECH, J.,... *et al.* "Tecnología farmaceutica .Biofarmacia y Farmacocinetica. Vol. II. " Madrid: Edt. Sintesis S.A. 2001.

COSTA, E. , ARANCIBIA, A., AÏACHE J. M., "Sistemas Matriciales". Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Universidad de Chile. Santiago, Chile. Departamento de Biofarmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Clermont Ferrand, Francia. Acta Farm. Bonaerense. 23 (2004): 259-265

ECHEVERRIA, J., MESTORINO, N., GIORGIERI, S., TURIC, E., ERRECALDE, J. "Pharmacokinetics of ivermectin after its intravenous and subcutaneous administration to cattle." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 20 (1997): 77–78.

EDWARDS, G., DINGS DALE, A., HELSBY, N.,... *et al.* "The relative stability of ivermectin after administration as capsule, table and oral solution." Eur J Clin Pharmacol. 35 (1988): 681-684

ENCINAS, A., OLEADA, A., PÉREZ, R. "Garrapatas duras. En Parasitología Veterinaria". Madrid: Ed. Cordero del Campillo, Mc Graw-Hill- Interamericana, , 1999. p. 420-429.

ESCUADERO, E., CARCELES, C. M., GALTIER, P., ALVINERIE, M. "Influence of fasting on the pharmacokinetics of ivermectin in goats." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 20 (1997): 71–72.

FERNÁNDEZ, J. M., FRANCO, R. "La Ivermectina en el tratamiento de la sarna". Pie. Prev. Vet. Med. (2000): 48-51.

FIGUEROA, J. V., ALVAREZ, J. A., RAMOS, J. A., ROJAS, E. E., SANTIAGO. "Bovine babesiosis and anaplasmosis follow-up on cattle relocated in an endemic area hemoparasitic diseases." Ann N Y Acad. Sci. 84 (1998): 1-10

GAYRARD, V., ALVINERIE, M., TOUTAIN, P. L. "Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle". Veterinary Parasitology. 81(1999):47-55.

GHEBRE, I. "Pharmaceutical Extrusion Technology". North Carolina: Marcel Dekker, 2003. P 209-258

GONZÁLEZ, C. A., SAHAGUN, A. M., PRIETO, M., DIEZ, L.J., FERNÁNDEZ, M. N., SIERRA VEGA, M., GARCIA, V. "The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species". Department of Biomedical Sciences, Veterinary Faculty, University of Leon, Spain. The Veterinary Journal. 179 (2009) 25-37

GONZÁLEZ, R., TORRES, G., NUNCIO, M., CUELLAR, J., ZERMEÑO, M. "Detección de eficiencia antihelmíntica en nematodos de ovinos de pelo con la prueba de reducción de huevos en heces." Livest. Res. Rural Develop. 15 (2007): 12- 22.

HERD, R. P. "Drugs dispersal and grazing area following treatment of horses with a single dose of ivermectin." Vet.Parasit. 48 (1993): 229-240

JIMENEZ, K A. "Curso de actualización profesional: Tendencias Tecnológicas en el diseño de Formas Farmacéuticas". Cámara de Farmacias, Córdoba. (2009) Junio

Laboratorio Sintofarma. Monografía Ivermectina (Revectina). Brasil 08/1999. p 1- 44.

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H., KING, J. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy".[s.l.] J. Clin. Pharmacology. 1970 p. 420

LIFSCHITZ, A., PIS, A., ALVAREZ, L., VIRKEL, G., SANCHEZ, S., SALLOVITZ, J., KUJANEK, R., LANUSSE, C. "Bioequivalence of ivermectin formulations in pigs and cattle." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 22 (1999): 27-34.

MOLINA R. D. "Desarrollo de bolos intrarruminales por el metodo de extrusion en caliente". Tesis de licenciatura; Químico Farmacéutico Biólogo. F. E. S. C. UNAM. (2009)

PRICHARD, R. K., STEEL, J. W., LACEY, E., HENNESSY, D. R. "Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal or intraruminal administration." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8(1985): 88-94.

ORTIZ, M., FRANCO, B. R. "Experiencia de un programa estratégico de control en *Boophilus microplus* y *Amblyomma cajennense*, empleando inhibidores de crecimiento (Fluazurón), ivermectina y baños convencionales en bovinos naturalmente infectados, en México." Congreso Biotecnología, Habana, (2005) Nov. 27 -Dic. 2.

ROJAS, J .L., CASTRO, A. "Algunas consideraciones generales sobre las Ivermectinas". Seccion de Toxicologia , Direccion de de Salud Animal , MAG (2004)

SOLÍS SS. "Ecología de las garrapatas *Boophilus* : Perspectivas de un panorama". Memorias de II Seminario, Internacional de Parasitología Animal. Garrapatas y enfermedades que transmiten; (1991) octubre 9-11; Oaxtepec (Morelos) México: Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, 1991:19-30.

PARRA, M.H, PELÁEZ, S.L., SEGURA, C.F., ARCOS, J.C., LONDOÑO, A., DÍAZ, E. Y VANEGAS, M.A.. Manejo integrado de garrapatas en bovinos. Serie modular para la capacitación en tecnologías agropecuarias 2 (1999):72-77.

RINER, J. L., BYFORD, R. L., STRATTON, L. G., HAIR, J. A. "Influence of density and location on degradation of sustained release boluses given to cattle." Am. J. Vet. Res. 43 (1982): 2028- 2030.

RIVERA, M. "Hemoparasitosis Bovinas". Caracas: Anauco ediciones, 1996, 134 p

RODRÍGUEZ, M. "Respuesta inmunológica contra garrapatas". Biotecnología aplicada. 17 (2000): 215-220.

RODRÍGUEZ, D. "Las Ivermectinas. Trabajo de salud y explotación canina." UD: Nazareno, Facultad de Medicina Veterinaria, UNAH, Cuba (2002).

RODRÍGUEZ, R. I, DOMÍNGUEZ, J. L. "Grupos entomológicos de importancia veterinaria en Yucatán. México." Rev Biomed 15 (1998): 26-37.

SCOTT, E. W., KINABO, L. D., MCKELLAR, Q. A. "Pharmacokinetics of ivermectin after oral administration to adult milking goats." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 13 (1990): 432–435.

VALDÉS, M., MÉNDEZ, L., QUINTANA, Y., MONTERO, C., MACHADO, H., LLEONART, R., BORROTO, C. "Evaluación de la eficacia en ensayos controlados del inmunógeno Gavac Plus contra dos cepas Argentinas de la garrapata *Boophilus microplus*." Congreso Biotecnología (2005). Habana, Nov 27 –Dic 2.

VANDAMME, T., MUKENDI, J., "Controlled release of levamisole from poly-(ε-caprolactone) matrices. II. Effects of water-soluble polymer and iron powder incorporated into the matrices". International Journal Pharmaceutics. 132 (1996): 156-163

West Point(PA) Merck and Co International Physicians Circularon Ivermectin; 1996.Pg 1 - 10.

ZHANG, F., MCGINITY, J. W. "Properties of sustained release tablets prepared by hot melt extrusion." Pharm. Dev. Tech. 4 (1999):151-241

<http://www.ganaderia.com.mx/szrm/images/garra1.jpg>

http://mundo-pecuario.com/tema128/garrapatas/genero_boophilus-76.html

<http://www.produccionbovina.com/.../image008.jpg>

<http://www.senasica.sagarpa.gob.mx/>

<http://www.usp.org/USPNF/notices/ivermectinTablets.html>

http://www.norbrook.co.uk/Products/ProductData.cfm/product_Key/432/CatKey/1/Section/Veterinary_Products

ANEXO

A.1. Determinación de la longitud máxima de absorción de la IVM

En la monografía emitida por la USP antes mencionada se sugiere una longitud de lectura de 245 nm, sin embargo se optó por determinar experimentalmente la longitud máxima donde efectivamente se obtuvo una lectura máxima a 245 nm. Ver figura 52

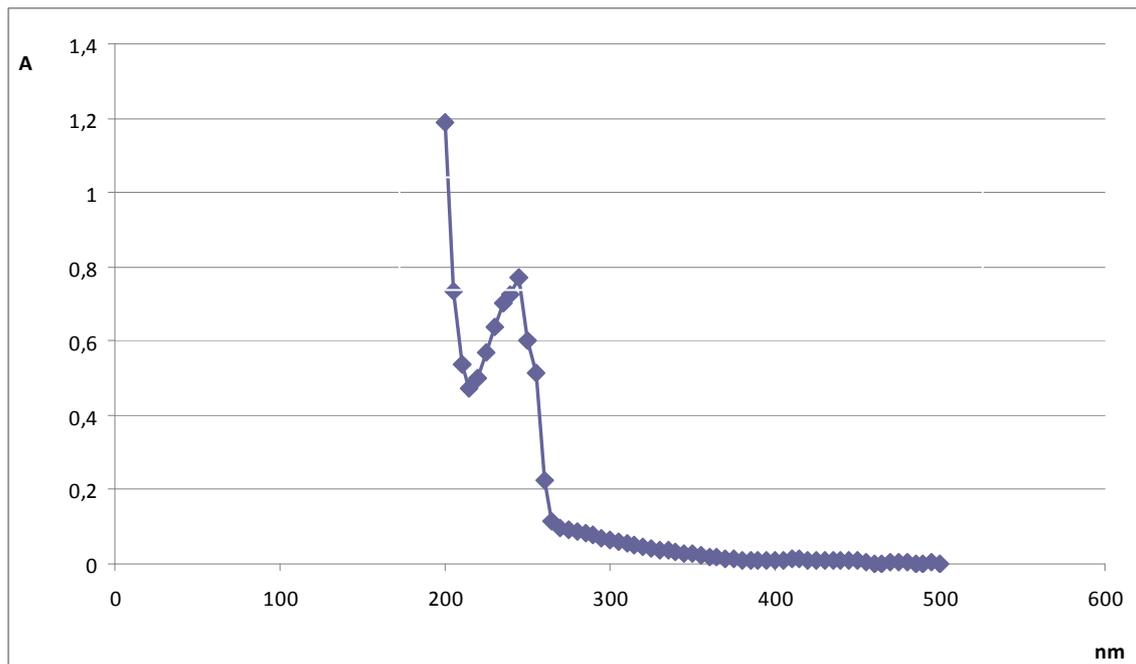


Figura 52. Barrido de 200 a 500nm de la IVM. Longitud de onda experimental de IVM 245.0576nm

A.2. Curva de calibración

Dentro de todos los valores obtenidos fue posible trazar la recta más probable que une a todos los puntos determinados experimentalmente. Ver figura 53

Tabla 35 Parámetros estadísticos de la curva de calibración

r²	0.999
m	0.02118246
b	0.00301407

Donde se obtiene un coeficiente de correlación (r^2) de 0.999 El valor del coeficiente de correlación indica que el 99.9% de los puntos se ajustan a la ecuación de la línea recta. Donde m es el coeficiente de absortividad.

La ecuación obtenida que obedece a una relación directamente proporcional entre la concentración de IVM y la A de esta es: $Y = 0.02118246 (X) + 0.00301407$

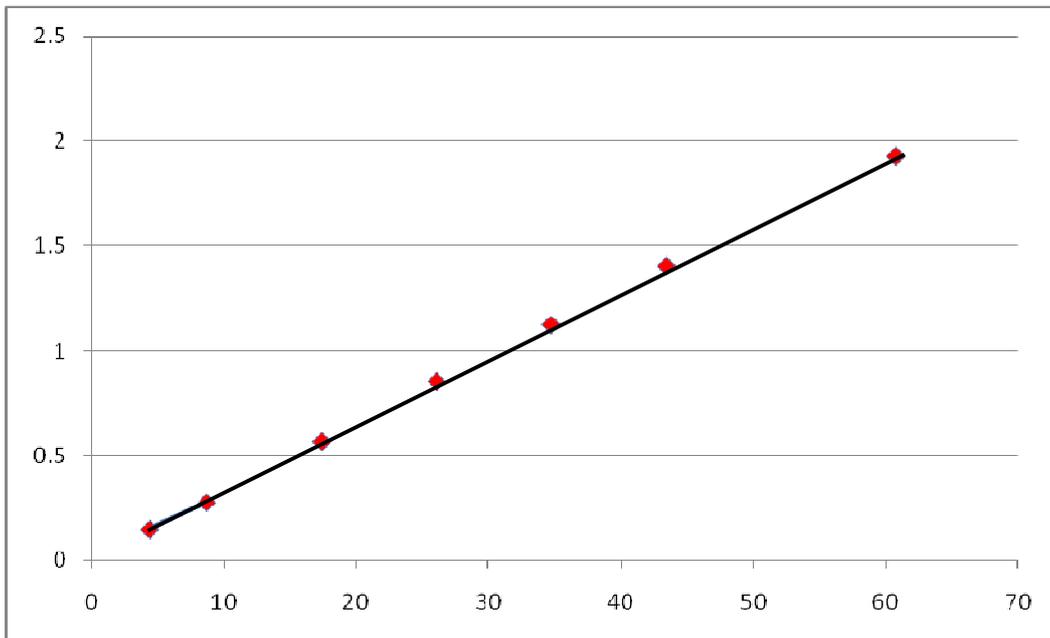


Figura 53. Curva de calibración de IVM, la ecuación que describe la curva es $Y = 0.02118246 (X) + 0.00301407$

A.3 Perfiles de disolución.

Tabla 36. Datos de los perfiles de liberación de la formulación A con 5 % de IVM.

		5 %			Peppas		Higuchi	
Dias	horas	mcg	% Liberado	mg / dia	Y	x	y	x
					ln(mt/minf)	ln t	q	t1/2
0,01	0,333	703,176284	0,05229338		-7,31115434	-4,28671645	58,2205753	0,11726039
0,02	0,666	828,598479	0,06075831		-7,16694603	-3,59356927	63,9552296	0,16583124
0,04	1	1801,82373	0,13215902		-6,53700006	-3,17805383	114,590095	0,20412415
0,08	2	2314,9583	0,16713681		-6,18636863	-2,48490665	162,87064	0,28867513
1	24	5094,36937	0,36944565	5,09436937	-5,36604571	0	376,078306	1
2	48	7185,33333	0,52596605	3,59266667	-5,05085255	0,69314718	520,257458	1,41421356
3	72	8571,35068	0,62674209	2,85711689	-4,87657286	1,09861229	617,451525	1,73205081
4	96	11070,9075	0,80582935	2,76772688	-4,64631655	1,38629436	764,590696	2
7	168	15055,2545	1,1011158	2,15075064	-4,33925172	1,94591015	1048,49144	2,64575131
8	192	16337,0818	1,19723227	2,04213522	-4,28389021	2,07944154	1103,57496	2,82842712
9	216	17461,5147	1,28042232	1,9401683	-4,18908195	2,19722458	1225,52418	3
10	240	19386,0556	1,41896473	1,93860556	-4,10138128	2,30258509	1326,00673	3,16227766
11	264	20361,1904	1,48486459	1,85101731	-4,05959251	2,39789527	1370,65252	3,31662479
14	336	27515,1535	2,01800973	1,9653681	-3,80272919	2,63905733	1768,12013	3,74165739
15	360	27661,0879	2,02808917	1,84407253	-3,79287122	2,7080502	1786,86116	3,87298335
16	384	28590,0407	2,09010585	1,78687754	-3,7588853	2,77258872	1840,26342	4
17	408	31454,6402	2,31244472	1,85027295	-3,6925012	2,83321334	1970,02772	4,12310563
18	432	32041,9895	2,35442872	1,78011053	-3,6629552	2,89037176	2033,17628	4,24264069
21	504	33776,55	2,47704649	1,60840714	-3,61947189	3,04452244	2111,78519	4,58257569
22	528	35077,8038	2,56252945	1,59444563	-3,58171522	3,09104245	2180,56152	4,69041576
23	552	36187,5429	2,64797008	1,57337143	-3,54582839	3,13549422	2268,02154	4,79583152
24	576	37185,7629	2,73151908	1,54940679	-3,53882311	3,17805383	2286,44246	4,89897949
25	600	40256,7833	2,95943851	1,61027133	-3,48243417	3,21887582	2409,19613	5
28	672	40979,1146	3,00994859	1,46353981	-3,44734109	3,33220451	2501,86806	5,29150262
29	696	44715,8155	3,27811835	1,54192467	-3,38125967	3,36729583	2653,39186	5,38516481
30	720	45365,1631	3,3200448	1,5121721	-3,36652649	3,40119738	2687,1991	5,47722558
31	744	47667,2558	3,49268419	1,53765341	-3,33123892	3,4339872	2780,27464	5,56776436
32	768	48642,3788	3,57078003	1,52007434	-3,3048976	3,4657359	2864,464	5,65685425
35	840	49729,0446	3,6425786	1,42082985	-3,26484354	3,55534806	2983,87519	5,91607978
36	864	51279,4905	3,76094481	1,42443029	-3,24280574	3,58351894	3050,07173	6
37	888	53845,8479	3,95173143	1,45529319	-3,21462757	3,61091791	3127,09457	6,08276253
38	912	55810,2566	4,10045752	1,46869096	-3,18629454	3,63758616	3216,80537	6,164414
39	936	57240,1901	4,20477708	1,46769718	-3,17299395	3,66356165	3252,07341	6,244998
42	1008	59298,1196	4,34616411	1,41185999	-3,13519683	3,73766962	3370,41126	6,4807407

43	1032	61276,7028	4,47736868	1,4250396	-3,0993539	3,76120012	3484,40234	6,55743852
44	1056	63152,8546	4,63363972	1,43529215	-3,09499335	3,78418963	3499,9629	6,63324958
45	1080	63998,106	4,6990142	1,42218013	-3,07002109	3,80666249	3597,64798	6,70820393
46	1104	64833,3845	4,75962182	1,4094214	-3,04707003	3,8286414	3686,77367	6,78232998
49	1176	69441,5732	5,06877027	1,41717496	-2,99059916	3,8918203	3872,64974	7
50	1200	70218,5488	5,1344885	1,40437098	-2,96758439	3,91202301	3975,26002	7,07106781
51	1224	71638,2107	5,25391661	1,4046708	-2,96170933	3,93182563	4001,60775	7,14142843
52	1248	72644,5424	5,33222276	1,39701043	-2,95311345	3,95124372	4036,22239	7,21110255
53	1272	73453,1125	5,399763	1,38590778	-2,93688834	3,97029191	4112,17079	7,28010989
56	1344	73334,3586	5,38815707	1,30954212	-2,92506907	4,02535169	4168,20684	7,48331477
57	1368	74601,9406	5,48483307	1,30880598	-2,91768116	4,04305127	4195,07081	7,54983444
58	1392	75244,182	5,53248321	1,29731348	-2,90554031	4,06044301	4249,3304	7,61577311
59	1416	75925,3944	5,5859131	1,28687109	-2,89696235	4,07753744	4288,61175	7,68114575
60	1440	76566,4792	5,63836557	1,27610799	-2,89362062	4,09434456	4303,85944	7,74596669

Tabla 37. Datos de los perfiles de liberación de la formulación A con 7 % de IVM.

		Sistema 7 %			Peppas		Higuchi	
Dias	T(horas)	mcg	% Liberado	Mg/dia	y	x	Y	x
					ln(mt/minf)	ln t	Q	t1/2
0,01	0,333	1792,99331	0,11062611		-6,93869633	-4,28671645	94,1950788	0,11726039
0,02	0,666	1951,66235	0,12045218		-6,83879432	-3,59356927	105,661047	0,16583124
0,04	1	2683,28199	0,16545007		-6,265518	-3,17805383	166,9286	0,20412415
0,08	2	3641,1974	0,22444531		-6,02410359	-2,48490665	223,785684	0,28867513
0,125	24	8439,14221	0,52006516		-5,13484897	0	567,110046	1
0,16	48	11745,8411	0,72377704	5,87292054	-4,7733741	0,69314718	792,478452	1,41421356
0,87	72	14086,0325	0,86807513	4,69534417	-4,57618649	1,09861229	981,208202	1,73205081
0,91	96	17013,6087	1,04857896	4,25340217	-4,38043495	1,38629436	1172,74432	2
0,95	168	24282,5017	1,49676158	3,46892882	-4,01892812	1,94591015	1705,30337	2,64575131
1	192	25134,3152	1,5491952	3,1417894	-3,95869747	2,07944154	1775,29499	2,82842712
2	216	28741,8054	1,77163064	3,19353394	-3,86798411	2,19722458	1966,56277	3
3	240	30932,9584	1,90686692	3,09329584	-3,78460502	2,30258509	2126,0514	3,16227766
4	264	31992,3493	1,9724503	2,90839539	-3,75621661	2,39789527	2191,96625	3,31662479
7	336	44476,8914	2,74350069	3,17692081	-3,48518345	2,63905733	2768,42065	3,74165739
8	360	44675,806	2,75564343	2,97838707	-3,47886713	2,7080502	2790,46018	3,87298335
9	384	45490,171	2,80590122	2,84313569	-3,47011356	2,77258872	2807,19929	4
10	408	48632,4295	2,99960672	2,86073115	-3,39052433	2,83321334	2959,40674	4,12310563
11	432	51056,8062	3,14934798	2,83648923	-3,38029359	2,89037176	2982,49789	4,24264069
14	504	52776,071	3,25561301	2,51314624	-3,35422715	3,04452244	3040,54143	4,58257569
15	528	53558,8297	3,30393002	2,43449226	-3,32301367	3,09104245	3165,72179	4,69041576

16	552	56091,1613	3,4600486	2,43874614	-3,29958736	3,13549422	3211,60905	4,79583152
17	576	56615,0619	3,49232013	2,35896091	-3,26881829	3,17805383	3278,69855	4,89897949
18	600	58189,9501	3,58923712	2,32759801	-3,21851257	3,21887582	3395,61123	5
21	672	61336,4221	3,78344459	2,1905865	-3,20496455	3,33220451	3443,85726	5,29150262
22	696	64578,6926	3,98387156	2,22685147	-3,15517964	3,36729583	3581,31583	5,38516481
23	720	64239,7092	3,96274837	2,14132364	-3,14748903	3,40119738	3615,63752	5,47722558
24	744	65637,7058	4,04882082	2,11734535	-3,11297647	3,4339872	3707,91468	5,56776436
25	768	69127,3745	4,26425816	2,16023045	-3,0845625	3,4657359	3808,83424	5,65685425
28	840	72040,1507	4,44387114	2,05829002	-3,04134766	3,55534806	4035,12623	5,91607978
29	864	73530,5587	4,53578012	2,04251552	-3,02160384	3,58351894	4082,63239	6
30	888	75006,7096	4,62705248	2,02720837	-2,9737973	3,61091791	4273,43811	6,08276253
31	912	77447,3025	4,77771577	2,03808691	-2,92931149	3,63758616	4470,52516	6,164414
32	936	77496,9308	4,7807905	1,98710079	-2,91635665	3,66356165	4508,47988	6,244998
35	1008	80080,4014	4,94036187	1,90667622	-2,897842	3,73766962	4588,64089	6,4807407
36	1032	82658,9033	5,0997881	1,92230008	-2,87352951	3,76120012	4723,64939	6,55743852
37	1056	84145,3576	5,19186392	1,91239449	-2,84427829	3,78418963	4810,51595	6,63324958
38	1080	86396,9025	5,33034973	1,91993117	-2,7954207	3,80666249	5113,34757	6,70820393
39	1104	88087,6414	5,43428009	1,91494873	-2,78897385	3,8286414	5134,88996	6,78232998
42	1176	93227,3903	5,752904	1,9025998	-2,76046365	3,8918203	5277,99466	7
43	1200	93612,7918	5,77536725	1,87225584	-2,72145542	3,91202301	5524,35432	7,07106781
44	1224	96240,5326	5,93804083	1,88706927	-2,69674443	3,93182563	5628,53452	7,14142843
45	1248	95613,5514	5,89885881	1,83872214	-2,6767924	3,95124372	5743,19309	7,21110255
46	1272	96657,3162	5,96256771	1,82372295	-2,65819487	3,97029191	5845,75773	7,28010989
49	1344	99550,1938	6,14129166	1,77768203	-2,65674573	4,02535169	5869,5598	7,48331477
50	1368	100974,71	6,22960165	1,77148614	-2,62702586	4,04305127	6067,52757	7,54983444
51	1392	101587,989	6,26708065	1,75151705	-2,6204248	4,06044301	6101,50627	7,61577311
52	1416	102923,351	6,34949541	1,74446358	-2,60851831	4,07753744	6172,23219	7,68114575
53	1440	102985,985	6,35322026	1,71643309	-2,54962331	4,09434456	6672,58788	7,74596669

Tabla 38. Datos de los perfiles de liberación de la formulación A con 10% de IVM.

Sistema 10 %				Peppas		Higuchi	
Dias	horas	mcg	% Liberado	Mg/dia	y	X	x
					ln(mt/minf)	ln t	t1/2
0,01	0,333	3082,50389	0,13843732		-6,72610776	-4,28671645	0,11726039
0,02	0,666	3600,98723	0,16171991		-6,56146732	-3,59356927	0,16583124
0,04	1	5186,4503	0,23292326		-6,31359257	-3,17805383	0,20412415
0,08	2	7175,18342	0,32223982		-6,04078204	-2,48490665	0,28867513
0,12	24	18479,4916	0,82992581		-5,18337537	0	1
0,166	48	25321,1915	1,13719173	12,6605958	-4,87225003	0,69314718	1,41421356

0,87	72	32099,5725	1,44160361	10,6998575	-4,64269612	1,09861229	984,215541	1,73205081
0,91	96	38306,2775	1,72033881	9,57656938	-4,44426149	1,38629436	1194,3062	2
0,95	168	56625,259	2,54303592	8,08932271	-4,05248183	1,94591015	1772,76252	2,64575131
1	192	58475,2216	2,62610847	6,81253	-4,02127343	2,07944154	1835,5932	2,82842712
2	216	65467,8365	2,94014181	7,27420405	-3,89131465	2,19722458	2075,42044	3
3	240	69511,1237	3,12174883	6,95111237	-3,82144606	2,30258509	2200,30686	3,16227766
4	264	72864,4295	3,27231913	6,62403905	-3,75769687	2,39789527	2343,88922	3,31662479
7	336	89336,4107	4,01207008	6,38117219	-3,44040022	2,63905733	3073,29204	3,74165739
8	360	90232,9664	4,05233269	6,01553109	-3,43743558	2,7080502	3091,0683	3,87298335
9	384	90651,6974	4,07113538	5,66573108	-3,42458079	2,77258872	3122,91035	4
10	408	92614,8197	4,15931167	5,44793057	-3,38722554	2,83321334	3216,88108	4,12310563
11	432	94127,6637	4,22722801	5,22931465	-3,34266047	2,89037176	3344,06448	4,24264069
14	504	94505,6534	4,24422171	4,50026921	-3,3216136	3,04452244	3388,15802	4,58257569
15	528	97568,9669	4,38183782	4,43495304	-3,30678029	3,09104245	3436,99972	4,69041576
16	552	99937,6843	4,48817011	4,34511671	-3,26447553	3,13549422	3587,18019	4,79583152
17	576	100496,72	4,5132853	4,18736334	-3,26020983	3,17805383	3599,83752	4,89897949
18	600	101967,713	4,57935143	4,07870853	-3,24644353	3,21887582	3648,70428	5
21	672	103968,556	4,66919721	3,7131627	-3,20467088	3,33220451	3784,65639	5,29150262
22	696	105426,342	4,73469387	3,63539111	-3,16684878	3,36729583	3893,63431	5,38516481
23	720	106371,24	4,77713762	3,54570799	-3,17188707	3,40119738	3884,71584	5,47722558
24	744	108267,16	4,86226763	3,49248904	-3,15323032	3,4339872	3963,32586	5,56776436
25	768	111511	5,00793442	3,48471877	-3,10584632	3,4657359	4141,83166	5,65685425
28	840	118746,965	5,33294586	3,39277044	-3,06339169	3,55534806	4326,1005	5,91607978
29	864	120889,717	5,42912536	3,35804771	-3,0358058	3,58351894	4456,90752	6
30	888	123903,627	5,56453404	3,34874667	-3,01830588	3,61091791	4521,92884	6,08276253
31	912	128796,225	5,78428479	3,38937435	-2,98460969	3,63758616	4673,69705	6,164414
32	936	130334,987	5,85335822	3,34192275	-2,97270907	3,66356165	4742,84804	6,244998
35	1008	138292,398	6,21058211	3,29267615	-2,90121251	3,73766962	5138,63271	6,4807407
36	1032	137755,94	6,18662351	3,20362651	-2,90071079	3,76120012	5079,28536	6,55743852
37	1056	140204,204	6,29651863	3,18645919	-2,86789281	3,78418963	5250,95589	6,63324958
38	1080	145201,17	6,52109217	3,22669267	-2,86858617	3,80666249	5232,22042	6,70820393
39	1104	148641,623	6,67552136	3,23133964	-2,84175747	3,8286414	5402,98964	6,78232998
42	1176	157426,807	7,06994429	3,21279197	-2,74333742	3,8918203	5948,21269	7
43	1200	156708,972	7,03793946	3,13417944	-2,79648632	3,91202301	5620,21173	7,07106781
44	1224	162711,452	7,30740262	3,19042062	-2,73988725	3,93182563	5963,73484	7,14142843
45	1248	163591,85	7,34700335	3,14599711	-2,75655722	3,95124372	5873,88375	7,21110255
46	1272	167142,465	7,506442	3,15363142	-2,74874542	3,97029191	5950,22686	7,28010989
49	1344	170985,292	7,67896197	3,05330878	-2,7105099	4,02535169	6182,50903	7,48331477
50	1368	177604,945	7,97625183	3,11587622	-2,67784103	4,04305127	6396,91084	7,54983444
51	1392	181234,906	8,13920202	3,12473977	-2,66188436	4,06044301	6539,1198	7,61577311

52	1416	183169,515	8,22608625	3,10456804	-2,64969835	4,07753744	6615,48907	7,68114575
53	1440	193928,926	8,70951224	3,23214877	-2,64762025	4,09434456	6640,59941	7,74596669

Tabla 39. Datos de los perfiles de liberación de la formulación B con 5% de IVM.

D	horas	Sistema 5 % mcg	% Liberado	Mg/dia	y ln(mt/minf)	X ln t	y q	x t1/2
0,01	0,333	703,176284	0,05150601		-7,437354618	-4,28671645	19,42953611	0,11726039
0,02	0,666	828,598479	0,05973764		-7,269382521	-3,59356927	22,89508966	0,16583124
0,04	1	1801,82373	0,12994357		-6,492557583	-3,17805383	49,78637638	0,20412415
0,08	2	2314,9583	0,16400408		-6,247369286	-2,48490665	63,96485045	0,28867513
1	24	5094,36937	0,36272817	5,094369373	-5,456063114	0	140,7630432	1
2	48	7185,33333	0,51701718	3,592666667	-5,109430394	0,69314718	198,5386831	1,41421356
3	72	8571,35068	0,61599377	2,857116892	-4,933179202	1,09861229	236,8358706	1,73205081
4	96	11070,9075	0,79155019	2,767726876	-4,678372369	1,38629436	305,9013819	2
7	168	15055,2545	1,08226552	2,150750636	-4,369843672	1,94591015	415,9932816	2,64575131
8	192	16337,0818	1,17703178	2,042135225	-4,28794893	2,07944154	451,4115845	2,82842712
9	216	17461,5147	1,25891635	1,940168303	-4,221363034	2,19722458	482,4809064	3
10	240	19386,0556	1,39481057	1,938605558	-4,116924924	2,30258509	535,6580922	3,16227766
11	264	20361,1904	1,4589059	1,851017312	-4,068505069	2,39789527	562,6021433	3,31662479
14	336	27515,1535	1,98416151	1,965368104	-3,766621323	2,63905733	760,2740304	3,74165739
15	360	27661,0879	1,99399427	1,844072528	-3,761339229	2,7080502	764,3063603	3,87298335
16	384	28590,0407	2,05420982	1,786877542	-3,728575542	2,77258872	789,9743493	4
17	408	31454,6402	2,27434314	1,850272951	-3,632886703	2,83321334	869,1263922	4,12310563
18	432	32041,9895	2,3154869	1,780110526	-3,614350003	2,89037176	885,3555009	4,24264069
21	504	33776,55	2,43547578	1,608407142	-3,561592938	3,04452244	933,2833205	4,58257569
22	528	35077,8038	2,51828626	1,594445626	-3,524187896	3,09104245	969,2383977	4,69041576
23	552	36187,5429	2,60279785	1,573371432	-3,492795934	3,13549422	999,9017147	4,79583152
24	576	37185,7629	2,68623201	1,549406789	-3,465454185	3,17805383	1027,483634	4,89897949
25	600	40256,7833	2,91066271	1,610271331	-3,38615165	3,21887582	1112,339312	5
28	672	40979,1146	2,96001857	1,463539806	-3,368314386	3,33220451	1132,298122	5,29150262
29	696	44715,8155	3,22295775	1,541924673	-3,281042886	3,36729583	1235,54729	5,38516481
30	720	45365,1631	3,26347188	1,512172102	-3,266749134	3,40119738	1253,489478	5,47722558
31	744	47667,2558	3,43368846	1,537653411	-3,217149925	3,4339872	1317,098838	5,56776436
32	768	48642,3788	3,51129309	1,520074337	-3,196863624	3,4657359	1344,042563	5,65685425
35	840	49729,0446	3,58090431	1,420829846	-3,174826447	3,55534806	1374,068338	5,91607978
36	864	51279,4905	3,6978643	1,424430292	-3,144067252	3,58351894	1416,908867	6
37	888	53845,8479	3,88577011	1,455293186	-3,095229746	3,61091791	1487,820152	6,08276253
38	912	55810,2566	4,03258066	1,468690964	-3,059433186	3,63758616	1542,098932	6,164414
39	936	57240,1901	4,13508149	1,467697181	-3,034125452	3,66356165	1581,609568	6,244998



UNAM

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

42	1008	59298,1196	4,27290913	1,41185999	-2,9988019	3,73766962	1638,472431	6,4807407
43	1032	61276,7028	4,40018214	1,4250396	-2,966319319	3,76120012	1693,142867	6,55743852
44	1056	63152,8546	4,5561556	1,435292149	-2,93579608	3,78418963	1744,983009	6,63324958
45	1080	63998,106	4,62085447	1,422180133	-2,922510364	3,80666249	1768,338237	6,70820393
46	1104	64833,3845	4,68036422	1,409421403	-2,909539334	3,8286414	1791,417904	6,78232998
49	1176	69441,5732	4,98074017	1,417174964	-2,841433303	3,8918203	1918,74724	7
50	1200	70218,5488	5,04644297	1,404370976	-2,829990119	3,91202301	1940,215931	7,07106781
51	1224	71638,2107	5,16577292	1,404670799	-2,809730178	3,93182563	1979,442756	7,14142843
52	1248	72644,5424	5,24332564	1,39701043	-2,79577875	3,95124372	2007,248809	7,21110255
53	1272	73453,1125	5,31075827	1,385907783	-2,784781835	3,97029191	2029,590493	7,28010989
56	1344	73334,3586	5,29898657	1,309542117	-2,786363484	4,02535169	2026,309191	7,48331477
57	1368	74601,9406	5,39450263	1,308805976	-2,769271783	4,04305127	2061,333881	7,54983444
58	1392	75244,182	5,44142162	1,297313483	-2,760706415	4,06044301	2079,07972	7,61577311
59	1416	75925,3944	5,49438698	1,286871091	-2,751753707	4,07753744	2097,902368	7,68114575
60	1440	76566,4792	5,54663594	1,276107987	-2,743469933	4,09434456	2115,616248	7,74596669
63	1512	78904,7351	5,71720912	1,252456112	-2,713416855	4,14313473	2180,224836	7,93725393
64	1536	80020,2691	5,79970299	1,250316705	-2,699420395	4,15888308	2211,048272	8
65	1560	80376,9204	5,82253811	1,236568007	-2,694899118	4,17438727	2220,902941	8,06225775
66	1584	80801,6233	5,85116265	1,22426702	-2,689582118	4,18965474	2232,63795	8,1240384
67	1608	82554,4773	5,98247041	1,232156377	-2,668219308	4,20469262	2281,071238	8,18535277
70	1680	85032,7547	6,14604128	1,214753639	-2,638371969	4,24849524	2349,548776	8,36660027
71	1704	85792,1332	6,19751622	1,208339904	-2,629453167	4,26267988	2370,53124	8,42614977
72	1728	86646,0356	6,25745145	1,203417161	-2,619538831	4,27666612	2394,125506	8,48528137
73	1752	86801,5889	6,26815823	1,189062861	-2,617742551	4,29045944	2398,423614	8,54400375
74	1776	87435,4979	6,31767818	1,181560783	-2,61048957	4,30406509	2415,93922	8,60232527
77	1848	92276,273	6,67439148	1,198393156	-2,556673247	4,34380542	2549,695173	8,77496439
78	1872	92694,0362	6,705427	1,188385079	-2,552166653	4,35670883	2561,238431	8,83176087
79	1896	93008,4945	6,72521163	1,177322716	-2,548744415	4,36944785	2569,927262	8,88819442
80	1920	93316,143	6,74701813	1,166451788	-2,545437427	4,38202663	2578,427929	8,94427191
81	1944	93876,5596	6,78912923	1,158969872	-2,539467425	4,39444915	2593,912858	9
84	2016	97418,9134	7,03841558	1,159748969	-2,502366347	4,4308168	2691,792	9,16515139
85	2040	97727,4943	7,0589368	1,149735227	-2,499193159	4,44265126	2700,318429	9,21954446
86	2064	98060,5057	7,08289993	1,140238439	-2,495790915	4,4543473	2709,519902	9,2736185
87	2080	98929,1019	7,14978129	1,137116114	-2,48699959	4,46590812	2733,520173	9,32737905
88	2112	100697,169	7,26498949	1,144286011	-2,469236424	4,47733681	2782,373814	9,38083152
91	2184	102812,245	7,42437362	1,129804888	-2,448463203	4,51085951	2840,815694	9,53939201
92	2208	103389,031	7,46586538	1,123793817	-2,442868155	4,52178858	2856,752935	9,59166305
93	2232	104770,906	7,56382954	1,126568881	-2,429584827	4,53259949	2894,935659	9,64365076
94	2256	105677,187	7,63093969	1,12422539	-2,420977399	4,54329478	2919,977194	9,69535971
95	2280	106680,647	7,70089247	1,122954177	-2,411519133	4,55387689	2947,703905	9,74679434



UNAM

98	2352	121085,375	8,8048569	1,235565048	-2,285884436	4,58496748	3345,72242	9,89949494
99	2372	122913,562	8,92627342	1,241551133	-2,270588223	4,59511985	3396,237257	9,94987437
100	2396	123415,334	8,9633969	1,234153336	-2,266531026	4,60517019	3410,101754	10
101	2420	123936,366	9,00592393	1,227092735	-2,262438039	4,61512052	3424,49846	10,0498756
102	2444	127516,558	9,2203521	1,250162333	-2,233188614	4,62497281	3523,423105	10,0995049

Tabla 40. Datos de liberación de la formulación B con 7 % de IVM.

	Sistema 7 %			Peppas Y	X	Higuchi y	X
horas	mcg	% Liberado	mg / dia	ln(mt/minf)	ln t	q	t1/2
0,33	1792,99331	0,11062308		-6,80690688	-4,28671645	49,5423821	0,11726039
0,66	1951,66235	0,12045218		-6,72261385	-3,59356927	53,9265829	0,16583124
1	2683,28199	0,16545007		-6,41313189	-3,17805383	74,1420402	0,20412415
2	3641,1974	0,22444531		-6,11765357	-2,48490665	100,610299	0,28867513
24	8439,14221	0,42051104	8,43914221	-5,28748898	0	233,182805	1
48	11745,8411	0,56852302	5,87292054	-4,96124707	0,69314718	324,550541	1,41421356
72	14086,0325	0,65845428	4,69534417	-4,77419822	1,09861229	389,212611	1,73205081
96	17013,6087	0,76751112	4,25340217	-4,58165891	1,38629436	470,104768	2
168	24282,5017	1,04258148	3,46892882	-4,22082883	1,94591015	670,952298	2,64575131
192	25134,3152	1,12935568	3,1417894	-4,18815691	2,07944154	694,488843	2,82842712
216	28741,8054	1,32727438	3,19353394	-4,05223746	2,19722458	794,167777	3
240	30932,9584	1,45459564	3,09329584	-3,97543716	2,30258509	854,71175	3,16227766
264	31992,3493	1,54491324	2,90839539	-3,93726899	2,39789527	883,983889	3,31662479
336	44476,8914	2,05791536	3,17692081	-3,59777029	2,63905733	1228,94555	3,74165739
360	44675,806	2,09063346	2,97838707	-3,59390338	2,7080502	1234,44178	3,87298335
384	45490,171	2,21139192	2,84313569	-3,57570871	2,77258872	1256,94359	4
408	48632,4295	2,3959992	2,86073115	-3,50944642	2,83321334	1343,76765	4,12310563
432	51056,8062	2,50983956	2,83648923	-3,45990404	2,89037176	1410,75585	4,24264069
504	52776,071	2,99745124	2,51314624	-3,42604069	3,04452244	1458,26104	4,58257569
528	53558,8297	3,01388491	2,43449226	-3,41122527	3,09104245	1479,88952	4,69041576
552	56091,1613	3,13040795	2,43874614	-3,3653113	3,13549422	1549,86064	4,79583152
576	56615,0619	3,231521	2,35896091	-3,35615868	3,17805383	1564,33659	4,89897949
600	58189,9501	3,39261033	2,32759801	-3,32951216	3,21887582	1607,85249	5
672	61336,4221	3,55409169	2,1905865	-3,2764142	3,33220451	1694,79298	5,29150262
696	64578,6926	3,64613139	2,22685147	-3,22377789	3,36729583	1784,38049	5,38516481
720	64239,7092	3,72022186	2,14132364	-3,22954271	3,40119738	1775,014	5,47722558
744	65637,7058	3,79180201	2,11734535	-3,20846568	3,4339872	1813,64219	5,56776436
768	69127,3745	3,9135816	2,16023045	-3,15620163	3,4657359	1910,06558	5,65685425
840	72040,1507	4,11666138	2,05829002	-3,11508883	3,55534806	1990,5488	5,91607978
864	73530,5587	4,30188251	2,04251552	-3,09467973	3,58351894	2031,73042	6



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

888	75006,7096	4,30036184	2,02720837	-3,07432768	3,61091791	2072,51809	6,08276253
912	77447,3025	4,39475756	2,03808691	-3,04210547	3,63758616	2139,95437	6,164414
936	77496,9308	4,51323836	1,98710079	-3,04144117	3,66356165	2141,32565	6,244998
1008	80080,4014	4,65711004	1,90667622	-3,00833443	3,73766962	2212,70979	6,4807407
1032	82658,9033	4,74778042	1,92230008	-2,97622881	3,76120012	2283,95664	6,55743852
1056	84145,3576	4,82392299	1,91239449	-2,95815128	3,78418963	2325,02901	6,63324958
1080	86396,9025	5,01596286	1,91993117	-2,93205677	3,80666249	2387,24168	6,70820393
1104	88087,6414	5,10714355	1,91494873	-2,91312683	3,8286414	2433,95866	6,78232998
1176	93227,3903	5,2239172	1,9025998	-2,85560907	3,8918203	2575,97559	7
1200	93612,7918	5,46680644	1,87225584	-2,85201463	3,91202301	2586,62466	7,07106781
1224	96240,5326	5,57786114	1,88706927	-2,82389618	3,93182563	2659,23204	7,14142843
1248	95613,5514	5,63235518	1,83872214	-2,83080907	3,95124372	2641,90786	7,21110255
1272	96657,3162	5,74403224	1,82372295	-2,82086053	3,97029191	2670,74823	7,28010989
1344	99550,1938	6,10937756	1,77768203	-2,79097066	4,02535169	2750,68163	7,48331477
1368	100974,71	6,0045892	1,77148614	-2,77626574	4,04305127	2790,04258	7,54983444
1392	101587,989	6,18754544	1,75151705	-2,77060757	4,06044301	2806,98815	7,61577311
1416	102606,815	6,14222184	1,73909857	-2,76046604	4,07753744	2835,13945	7,68114575
1440	102771,787	6,13079752	1,71286311	-2,75906786	4,09434456	2839,69779	7,74596669
1512	112546,117	6,68519208	1,7864463	-2,67061788	4,14313473	3109,77331	7,93725393
1536	113642,201	6,81540814	1,77565939	-2,6612036	4,15888308	3140,05932	8
1560	118044,401	7,2819637	1,8160677	-2,62087046	4,17438727	3261,69696	8,06225775
1584	119598,228	7,37819348	1,81209437	-2,60735195	4,18965474	3304,63093	8,1240384
1608	121210,83	7,47799984	1,80911687	-2,59365575	4,20469262	3349,18889	8,18535277
1680	125117,358	7,71801964	1,78739083	-2,56302387	4,24849524	3457,13057	8,36660027
1704	126744,967	7,81867821	1,78514038	-2,54976536	4,26267988	3502,10319	8,42614977
1728	128617,21	7,93429502	1,78635013	-2,53495939	4,27666612	3553,83533	8,48528137
1752	130027,353	8,02156931	1,78119662	-2,52375724	4,29045944	3592,79914	8,54400375
1776	132573,892	8,17854436	1,79153908	-2,50448489	4,30406509	3663,16283	8,60232527
1848	131636,808	8,11876654	1,70956893	-2,51461925	4,34380542	3637,27015	8,77496439
1872	135083,018	8,33188441	1,73183357	-2,4877093	4,35670883	3732,49275	8,83176087
1896	137977,531	8,51064519	1,74655102	-2,46613547	4,36944785	3812,47131	8,88819442
1920	143993,839	8,88143574	1,79992298	-2,42393555	4,38202663	3978,70854	8,94427191
1944	144048,455	8,88507774	1,77837598	-2,42312284	4,39444915	3980,21764	9
2016	148706,987	9,17175812	1,77032127	-2,39236633	4,4308168	4108,93802	9,16515139
2040	149900,788	9,24537298	1,76353869	-2,38439648	4,44265126	4141,92408	9,21954446
2064	150725,447	9,29622912	1,75262148	-2,37892066	4,4543473	4164,71031	9,2736185
2080	157248,372	9,69853812	1,80745255	-2,33655844	4,46590812	4344,9459	9,32737905
2112	157678,44	9,7251173	1,79180045	-2,33373788	4,47733681	4356,82916	9,38083152
2184	163616,564	10,0913586	1,79798422	-2,29677604	4,51085951	4520,90608	9,53939201
2208	165904,021	10,2333748	1,80330457	-2,28157961	4,52178858	4584,11103	9,59166305



2232	171122,101	10,5536788	1,84002259	-2,25288638	4,53259949	4728,29235	9,64365076
2256	171516,35	10,5783985	1,82464202	-2,24992247	4,54329478	4739,18586	9,69535971
2280	170614,266	10,5239562	1,79593964	-2,25353334	4,55387689	4714,26029	9,74679434
2352	174173,662	10,7422073	1,77728226	-2,23467757	4,58496748	4812,61034	9,89949494
2372	178093,706	10,984509	1,79892632	-2,21164321	4,59511985	4920,92547	9,94987437
2396	179498,975	11,0709041	1,79498975	-2,2041785	4,60517019	4959,7546	10
2420	180476,708	11,1310799	1,7868981	-2,19893302	4,61512052	4986,77046	10,0498756
2444	181847,39	11,215577	1,78281755	-2,19142744	4,62497281	5024,6439	10,0995049

Tabla 41. Datos de los perfiles de liberación de la formulación B con 10 % de IVM.

horas	Sistema 10 %		Mg/ día	y	x	y	X
	mcg	% Liberado		ln(mt/minf)	ln t	q	t1/2
0,333	3082,50389	0,13843732		-6,58188117	-4,28671645	85,1729816	0,11726039
0,666	3303,57128	0,14837031		-6,51717492	-3,59356927	91,2813173	0,16583124
1	4415,29322	0,19830963		-6,2409821	-3,17805383	121,99942	0,20412415
2	6257,44278	0,28104674		-5,89008817	-2,48490665	172,900044	0,28867513
24	18479,4916	0,82992581		-4,79090221	0	510,608731	1
48	22104,8505	0,99282524	11,0524252	-4,63110916	0,69314718	610,781392	1,41421356
72	28687,7867	1,28846452	9,56259555	-4,36267859	1,09861229	792,675179	1,73205081
96	35119,6781	1,57730728	8,77991951	-4,1546125	1,38629436	970,39543	2
168	47492,4649	2,13310755	6,78463784	-3,86892275	1,94591015	1312,26917	2,64575131
192	57427,8926	2,57909878	6,81253	-3,65636869	2,07944154	1586,796	2,82842712
216	61943,4575	2,78194894	6,88260638	-3,58240945	2,19722458	1711,56603	3
240	68024,044	3,05500078	6,8024044	-3,48763033	2,30258509	1879,57934	3,16227766
264	70678,4223	3,1741995	6,42531112	-3,44908375	2,39789527	1952,92274	3,31662479
336	81157,4721	3,64495582	5,79696229	-3,31599631	2,63905733	2242,47044	3,74165739
360	89803,8377	4,03307111	5,98692251	-3,20892387	2,7080502	2481,37906	3,87298335
384	90396,7694	4,05969286	5,64979809	-3,20231417	2,77258872	2497,76242	4
408	91911,6434	4,12774938	5,40656726	-3,18583823	2,83321334	2539,62006	4,12310563
432	92863,6459	4,17049217	5,15909144	-3,1754505	2,89037176	2565,92493	4,24264069
504	94703,2225	4,25308967	4,50967726	-3,15576042	3,04452244	2616,75447	4,58257569
528	96948,6422	4,35399435	4,40675646	-3,13285341	3,09104245	2678,79789	4,69041576
552	97813,2846	4,39281576	4,25275151	-3,12384449	3,13549422	2702,68891	4,79583152
576	100418,117	4,50975718	4,18408822	-3,09721376	3,17805383	2774,66331	4,89897949
600	101326,145	4,55055441	4,05304579	-3,0883218	3,21887582	2799,75311	5
672	102742,777	4,61417775	3,66938489	-3,07445637	3,33220451	2838,89622	5,29150262
696	105286,132	4,72840049	3,63055627	-3,05000851	3,36729583	2909,17192	5,38516481
720	106082,321	4,76416942	3,53607738	-3,04257955	3,40119738	2931,17152	5,47722558
744	107013,764	4,80600856	3,45205692	-3,03391761	3,4339872	2956,90831	5,56776436



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

768	109637,28	4,92383188	3,426165	-3,00970527	3,4657359	3029,39894	5,65685425
840	118746,965	5,33658131	3,39277044	-2,92985185	3,55534806	3281,10959	5,91607978
864	120889,717	5,43276254	3,35804771	-2,91165264	3,58351894	3340,3162	6
888	123903,627	5,5683294	3,34874667	-2,88735756	3,61091791	3423,59384	6,08276253
912	128796,225	5,78825869	3,38937435	-2,84886131	3,63758616	3558,78173	6,164414
936	130334,987	5,85733905	3,34192275	-2,83667729	3,66356165	3601,29941	6,244998
1008	138292,398	6,21462822	3,29267615	-2,77729925	3,73766962	3821,17145	6,4807407
1032	137755,94	6,19081808	3,20362651	-2,78123031	3,76120012	3806,34852	6,55743852
1056	140204,204	6,30071813	3,18645919	-2,76340133	3,78418963	3873,99677	6,63324958
1080	145201,17	6,52564053	3,22669267	-2,72964507	3,80666249	4012,06844	6,70820393
1104	148641,623	6,68007384	3,23133964	-2,70531943	3,8286414	4107,13196	6,78232998
1176	157426,807	7,07461651	3,21279197	-2,6475421	3,8918203	4349,87626	7
1200	161899,589	7,27585957	3,23799177	-2,61977349	3,91202301	4473,46416	7,07106781
1224	162728,754	7,31316611	3,19075987	-2,61478953	3,93182563	4496,3749	7,14142843
1248	163591,85	7,35209344	3,14599711	-2,6100595	3,95124372	4520,2232	7,21110255
1272	167142,465	7,51161605	3,15363142	-2,58837052	3,97029191	4618,33062	7,28010989
1344	170985,292	7,68417726	3,05330878	-2,5651748	4,02535169	4724,51215	7,48331477
1368	177604,945	7,98166999	3,11587622	-2,52719478	4,04305127	4907,42046	7,54983444
1392	181234,906	8,1446426	3,12473977	-2,50671973	4,06044301	5007,72031	7,61577311
1416	185125,733	8,31939235	3,13772428	-2,48546271	4,07753744	5115,22812	7,68114575
1440	191777,204	8,6188019	3,19628674	-2,45114711	4,09434456	5299,01562	7,74596669
1512	198700,564	8,92979326	3,1539772	-2,41513957	4,14313473	5490,31568	7,93725393
1536	200702,456	9,01966546	3,13597588	-2,40489179	4,15888308	5545,63018	8
1560	203144,619	9,12931832	3,12530183	-2,39264682	4,17438727	5613,10982	8,06225775
1584	205805,536	9,24894672	3,11826569	-2,37969317	4,18965474	5686,63389	8,1240384
1608	208397,893	9,3657346	3,11041632	-2,36791686	4,20469262	5758,26359	8,18535277
1680	224729,652	10,0997059	3,21042361	-2,29245381	4,24849524	6209,5281	8,36660027
1704	224734,066	10,099999	3,16526854	-2,29278896	4,26267988	6209,65007	8,42614977
1728	223092,897	10,0263428	3,09851246	-2,30056907	4,27666612	6164,30274	8,48528137
1752	229356,229	10,3075215	3,14186615	-2,27174638	4,29045944	6337,36551	8,54400375
1776	229534,797	10,3156199	3,10182158	-2,27117866	4,30406509	6342,29953	8,60232527
1848	247650,98	11,1298983	3,2162465	-2,19556877	4,34380542	6842,86967	8,77496439
1872	249093,342	11,1947628	3,19350438	-2,18991294	4,35670883	6882,7237	8,83176087
1896	252389,277	11,3428157	3,19480097	-2,1765141	4,36944785	6973,79402	8,88819442
1920	254951,185	11,4579578	3,18688981	-2,16643241	4,38202663	7044,58237	8,94427191
1944	258270,925	11,6070581	3,18852994	-2,15321258	4,39444915	7136,31045	9
2016	261783,549	11,7650685	3,11647082	-2,14015935	4,4308168	7233,36813	9,16515139
2040	262497,702	11,7971827	3,08820825	-2,13750074	4,44265126	7253,10094	9,21954446
2064	275065,095	12,3613323	3,19843134	-2,08950129	4,4543473	7600,35189	9,2736185
2080	293713,382	13,1998942	3,37601589	-2,02462281	4,46590812	8115,62462	9,32737905



2112	295001,146	13,2577522	3,35228575	-2,02021003	4,47733681	8151,20695	9,38083152
2184	304212,165	13,6720055	3,34299083	-1,99030594	4,51085951	8405,71757	9,53939201
2208	306877,897	13,7916609	3,33562932	-1,98112274	4,52178858	8479,37469	9,59166305
2232	309770,031	13,9216979	3,33086055	-1,9719134	4,53259949	8559,28754	9,64365076
2256	311929,507	14,0187187	3,31839901	-1,96487746	4,54329478	8618,95624	9,69535971
2280	314247,499	14,1228521	3,30786841	-1,9573583	4,55387689	8683,0049	9,74679434
2352	325435,036	14,6256752	3,32076567	-1,92246921	4,58496748	8992,12889	9,89949494
2372	328464,111	14,7618217	3,3178193	-1,91324272	4,59511985	9075,82558	9,94987437
2396	330889,278	14,8708519	3,30889278	-1,90599338	4,60517019	9142,83563	10
2420	332198,475	14,9297386	3,28909381	-1,90218612	4,61512052	9179,01017	10,0498756
2444	335800,784	15,0915248	3,29216455	-1,89109555	4,62497281	9278,54595	10,0995049

Tabla 42. Datos de los perfiles de liberación de la formulación C con 7% de IVM.

Bolo al 5% manitol 7% IVM 3ra extrusion				Peppas		Higuchi		
Dias	horas	mcg	% Liberado	mg liberados por dia	Y	X	y	x
					ln(mt/minf)	ln t	q	t1/2
0,01	0,333	2874,31273	0,18948764		-6,29094044	-4,28671645	79,42043008	0,11726039
0,02	0,666	3495,73503	0,2318514		-6,06712244	-3,59356927	96,59101358	0,16583124
0,04	1	3641,221	0,24202095		-6,02475573	-3,17805383	100,6109513	0,20412415
0,08	2	3824,92138	0,25400743		-5,9756678	-2,48490665	105,6867954	0,28867513
1	24	13130,808	0,87104241	13,130808	-4,74341246	0	362,8187046	1
2	48	19054,3424	1,26609939	9,52717119	-4,36974383	0,69314718	526,4924907	1,41421356
3	72	25613,1194	1,7011123	8,53770648	-4,07404661	1,09861229	707,7187331	1,73205081
4	96	32116,0484	2,1334302	8,0290121	-3,84772319	1,38629436	887,4018308	2
7	168	45274,391	3,00996469	6,46777014	-3,50442076	1,94591015	1250,981346	2,64575131
8	192	48589,1272	3,23081958	6,0736409	-3,43384449	2,07944154	1342,571162	2,82842712
9	216	53013,1422	3,52136285	5,89034914	-3,34655964	2,19722458	1464,811576	3
10	240	57012,3718	3,79011189	5,70123718	-3,27386711	2,30258509	1575,314699	3,16227766
11	264	60129,704	3,99832226	5,46633673	-3,22076241	2,39789527	1661,450026	3,31662479
14	336	71123,6729	4,72907763	5,08026235	-3,05280821	2,63905733	1965,225508	3,74165739
15	360	73695,6953	4,90044899	4,91304636	-3,01732958	2,7080502	2036,293324	3,87298335
16	384	77008,8382	5,12080388	4,81305239	-2,97335962	2,77258872	2127,839115	4
17	408	79967,3362	5,31928292	4,70396095	-2,93593245	2,83321334	2209,585676	4,12310563
18	432	81916,8741	5,44837378	4,55093745	-2,91174558	2,89037176	2263,45356	4,24264069
21	504	87744,2204	5,84267827	4,17829621	-2,84465346	3,04452244	2424,469563	4,58257569
22	528	97472,2949	6,48478658	4,43055886	-2,73816262	3,09104245	2693,266988	4,69041576
23	552	100094,559	6,65953132	4,35193736	-2,71166525	3,13549422	2765,723048	4,79583152
24	576	103860,518	6,90888658	4,32752159	-2,6745411	3,17805383	2869,780638	4,89897949
25	600	112904,394	7,51046916	4,51617577	-2,59104538	3,21887582	3119,672909	5

28	672	123235,845	8,20157899	4,40128019	-2,50406547	3,33220451	3405,142298	5,29150262
29	696	125302,591	8,34149171	4,32077901	-2,48788352	3,36729583	3462,248763	5,38516481
30	720	129268,232	8,61041557	4,30894106	-2,45786383	3,40119738	3571,823781	5,47722558
31	744	133838,264	8,91785032	4,31736335	-2,4239441	3,4339872	3698,098809	5,56776436
32	768	139245,888	9,27469649	4,35143399	-2,38343469	3,4657359	3847,51742	5,65685425
35	840	153192,843	10,2013948	4,37693837	-2,2875083	3,55534806	4232,88717	5,91607978
36	864	157399,555	10,4885461	4,37220987	-2,26198103	3,58351894	4349,123277	6
37	888	160667,295	10,7073525	4,34235933	-2,24169915	3,61091791	4439,414529	6,08276253
38	912	167292,106	11,1477205	4,40242383	-2,20102001	3,63758616	4622,465348	6,164414
39	936	175346,153	11,6886104	4,49605521	-2,15501367	3,66356165	4845,007563	6,244998
42	1008	191934,917	12,79604	4,56987898	-2,06500625	3,73766962	5303,373409	6,4807407
43	1032	190702,825	12,711088	4,43494941	-2,07078056	3,76120012	5269,329326	6,55743852
44	1056	194837,272	12,9920985	4,42811982	-2,0506318	3,78418963	5383,568672	6,63324958
45	1080	204209,758	13,6110188	4,53799461	-2,00227289	3,80666249	5642,540778	6,70820393
46	1104	207279,078	13,8161663	4,50606692	-1,98747427	3,8286414	5727,349497	6,78232998
49	1176	219240,912	14,614848	4,47430432	-1,93164645	3,8918203	6057,868147	7
50	1200	228195,268	15,2100794	4,56390536	-1,89129013	3,91202301	6305,286886	7,07106781
51	1224	230259,842	15,3463292	4,51489887	-1,88202956	3,93182563	6362,333347	7,14142843
52	1248	236637,585	15,7794313	4,55072279	-1,85626942	3,95124372	6538,557414	7,21110255
53	1272	239981,744	16,0013533	4,52795744	-1,84201664	3,97029191	6630,960217	7,28010989
56	1344	247982,198	16,5202164	4,42825354	-1,80673379	4,02535169	6852,021574	7,48331477
57	1368	252493,066	16,8130474	4,42970291	-1,78771161	4,04305127	6976,66182	7,54983444
58	1392	272897,287	18,187672	4,70512564	-1,71208808	4,06044301	7540,452955	7,61577311
59	1416	274477,616	18,2915753	4,65216298	-1,70609939	4,07753744	7584,11919	7,68114575
60	1440	275998,604	18,3930351	4,59997673	-1,70058799	4,09434456	7626,145753	7,74596669
63	1512	283138,274	18,8719961	4,49425832	-1,67551918	4,14313473	7823,422723	7,93725393
64	1536	287118,833	19,1306648	4,48623176	-1,66061192	4,15888308	7933,409942	8
65	1560	291435,778	19,41413	4,48362735	-1,64516082	4,17438727	8052,691901	8,06225775
66	1584	295275,111	19,666487	4,47386532	-1,63168018	4,18965474	8158,776907	8,1240384
67	1608	297690,565	19,8232107	4,44314276	-1,6230952	4,20469262	8225,518571	8,18535277
70	1680	306796,297	20,4278741	4,38280424	-1,59280463	4,24849524	8477,119976	8,36660027
72	1704	311522,578	20,7416959	4,32670248	-1,57743697	4,27666612	8607,712351	8,48528137
73	1728	313981,5	20,9071026	4,36085417	-1,56972893	4,27666612	8675,655071	8,48528137
74	1752	316607,86	21,0822478	4,33709397	-1,56142346	4,29045944	8748,224291	8,54400375
77	1776	330950,473	22,0613323	4,47230369	-1,5198214	4,30406509	9144,526498	8,60232527
79	1848	347611,077	23,1332409	4,51442957	-1,4670233	4,34380542	9604,877364	8,77496439
81	1896	346397,419	23,0497761	4,38477746	-1,47036193	4,36944785	9571,342663	8,88819442
84	1944	365717,465	24,3370576	4,51503043	-1,41618081	4,39444915	10105,17683	9
86	2016	370922,469	24,681582	4,41574367	-1,40194897	4,4308168	10248,99681	9,16515139
88	2064	385257,304	25,6389958	4,47973609	-1,36421987	4,4543473	10645,08412	9,2736185

91	2112	399326,129	26,5616432	4,53779692	-1,32774289	4,47733681	11033,82126	9,38083152
93	2184	406469,104	27,045698	4,46669345	-1,31037762	4,51085951	11231,18954	9,53939201
95	2232	419297,775	27,8973425	4,50857823	-1,27921854	4,53259949	11585,65987	9,64365076
98	2280	421882,544	28,0687247	4,44086888	-1,27304804	4,55387689	11657,07989	9,74679434
100	2352	428460,417	28,4973111	4,37204507	-1,25725153	4,58496748	11838,83377	9,89949494
102	2400	448798,227	29,841952	4,48798227	-1,21067443	4,60517019	12400,78989	10
106	2448	459718,987	30,5769248	4,50704889	-1,18685115	4,62497281	12702,54252	10,0995049
109	2544	472870,508	31,4269011	4,46104253	-1,15823073	4,66343909	13065,93355	10,2956301
113	2616	482466,149	32,0613389	4,42629495	-1,13813006	4,69134788	13331,07171	10,4403065
116	2712	527057,322	35,0309043	4,66422409	-1,04975845	4,72738782	14563,17497	10,6301458
120	2784	532513,453	35,3909376	4,59063321	-1,03944496	4,75359019	14713,93389	10,7703296
123	2880	548645,554	36,473031	4,57204628	-1,00967995	4,78749174	15159,68162	10,9544512
127	2952	550375,44	36,5892359	4,47459708	-1,00654617	4,81218436	15207,4803	11,0905365
130	3048	561380,787	37,3107941	4,42032115	-0,98666012	4,84418709	15511,57015	11,2694277
141	3120	570606,795	37,9304218	4,38928304	-0,97040617	4,86753445	15766,49493	11,4017543
144	3384	576114,112	38,2913275	4,08591569	-0,96076116	4,94875989	15918,66818	11,8743421

Tabla 43. Datos de los perfiles de liberación de la formulación D con 7% de IVM 2^{da} extrusión.

Bolo al 10% manitol 7% IVM 2da extrusion					Peppas		Higuchi	
Dias	horas	mcg	% Liberado	mg /dia	Y	x	y	x
					ln(mt/minf)	ln t	q	t1/2
0,01	0,333	1754,75411	0,1134738		-6,7837955	-4,2867165	48,485791	0,11726039
0,02	0,666	2185,13388	0,14150864		-6,5631619	-3,5935693	60,3776585	0,16583124
0,04	1	2699,45103	0,17453734		-6,3544009	-3,1780538	74,5888086	0,20412415
0,08	2	3282,25647	0,21232575		-6,1554378	-2,4849066	90,6923656	0,28867513
1	24	18757,4811	1,213302	18,7574811	-4,4127806	0	518,289887	1
2	48	29667,2529	1,91896227	14,8336265	-3,9543949	0,69314718	819,738912	1,41421356
3	72	39682,322	2,56693563	13,2274407	-3,6631942	1,09861229	1096,46631	1,73205081
4	96	46329,6393	2,99687293	11,5824098	-3,5084135	1,38629436	1280,13902	2
7	168	64891,0266	4,196758	9,27014665	-3,1725701	1,94591015	1793,01062	2,64575131
8	192	69852,4439	4,51789453	8,73155549	-3,0985176	2,07944154	1930,10005	2,82842712
9	216	74612,598	4,82621879	8,29028867	-3,0320584	2,19722458	2061,62836	3
10	240	78934,4295	5,10508403	7,89344295	-2,9765519	2,30258509	2181,04532	3,16227766
11	264	81284,5112	5,25768982	7,38950102	-2,9465076	2,39789527	2245,98067	3,31662479
14	336	87668,5092	5,66801624	6,26203637	-2,8744553	2,63905733	2422,37758	3,74165739
15	360	98844,2558	6,39325635	6,58961705	-2,7511324	2,7080502	2731,17578	3,87298335
16	384	102080	6,60283519	6,37999998	-2,7186732	2,77258872	2820,58295	4
17	408	106493,015	6,88894361	6,26429501	-2,6758756	2,83321334	2942,51943	4,12310563
18	432	107693,643	6,96643523	5,98298018	-2,6647807	2,89037176	2975,69411	4,24264069
21	504	126252,127	8,16627407	6,01200605	-2,5062064	3,04452244	3488,48549	4,58257569



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

22	528	129699,613	8,39014171	5,89543697	-2,4787431	3,09104245	3583,74334	4,69041576
23	552	134229,165	8,68452192	5,83605066	-2,4438276	3,13549422	3708,89984	4,79583152
24	576	144193,496	9,32848133	6,00806235	-2,37248	3,17805383	3984,22531	4,89897949
25	600	149095,077	9,64706572	5,96380306	-2,3385948	3,21887582	4119,66137	5
28	672	160618,469	10,3934631	5,73637391	-2,264006	3,33220451	4438,06542	5,29150262
29	696	168386,101	10,8968701	5,80641726	-2,2166964	3,36729583	4652,69364	5,38516481
30	720	171743,632	11,1139707	5,72478772	-2,1969673	3,40119738	4745,46592	5,47722558
31	744	178811,285	11,5716309	5,76810597	-2,1566177	3,4339872	4940,75298	5,56776436
32	768	189219,581	12,2448554	5,91311189	-2,1000643	3,4657359	5228,34566	5,65685425
35	840	205365,313	13,2870364	5,86758037	-2,0185721	3,55534806	5674,47005	5,91607978
36	864	208965,262	13,5238184	5,8045906	-2,0007549	3,58351894	5773,9406	6
37	888	213397,243	13,8108595	5,76749306	-1,9797663	3,61091791	5896,40114	6,08276253
38	912	221692,233	14,3451684	5,83400613	-1,9417833	3,63758616	6125,60085	6,164414
39	936	222576,337	14,4033415	5,70708557	-1,9377102	3,66356165	6150,02963	6,244998
42	1008	240656,902	15,575428	5,72992624	-1,8595518	3,73766962	6649,61557	6,4807407
43	1032	254372,9	16,4658108	5,91564883	-1,8042859	3,76120012	7028,60371	6,55743852
44	1056	252363,867	16,3334474	5,73554243	-1,8120587	3,78418963	6973,09191	6,63324958
45	1080	261892,578	16,9505048	5,81983507	-1,7750066	3,80666249	7236,38071	6,70820393
46	1104	263815,101	17,0740704	5,73511089	-1,767674	3,8286414	7289,50214	6,78232998
49	1176	265938,415	17,2115676	5,42731458	-1,7596584	3,8918203	7348,17164	7
50	1200	269602,402	17,4484077	5,39204804	-1,7459734	3,91202301	7449,41165	7,07106781
51	1224	282962,386	18,3052228	5,54828207	-1,6984939	3,93182563	7818,56273	7,14142843
52	1248	303552,091	19,6484819	5,8375402	-1,6274729	3,95124372	8387,47898	7,21110255
53	1272	303743,523	19,6593874	5,73100986	-1,6267626	3,97029191	8392,76846	7,28010989
56	1344	313622,335	20,2999203	5,60039884	-1,5948108	4,02535169	8665,73094	7,48331477
57	1368	318041,44	20,5841409	5,57967439	-1,5807475	4,04305127	8787,8357	7,54983444
58	1392	324472,647	20,9995572	5,59435599	-1,5607205	4,06044301	8965,53703	7,61577311
59	1416	325318,925	21,051931	5,51388009	-1,5581784	4,07753744	8988,92063	7,68114575
60	1440	328070,955	21,2308961	5,46784926	-1,5497173	4,09434456	9064,96225	7,74596669
63	1512	334086,063	21,6191274	5,30295338	-1,5315931	4,14313473	9231,16631	7,93725393
64	1536	341708,716	22,1130367	5,33919869	-1,5090035	4,15888308	9441,78862	8
65	1560	347814,205	22,5087793	5,35098777	-1,4912726	4,17438727	9610,49002	8,06225775
66	1584	351698,009	22,760143	5,32875771	-1,4801675	4,18965474	9717,8038	8,1240384
67	1608	354442,792	22,9388444	5,29019093	-1,4723759	4,20469262	9793,64519	8,18535277
70	1680	389434,7	25,1979983	5,56335285	-1,3784856	4,24849524	10760,5102	8,36660027
72	1728	393563,045	25,4657963	5,46615341	-1,3678842	4,27666612	10874,5809	8,48528137
74	1776	409967,955	26,5301889	5,54010749	-1,3268872	4,30406509	11327,8666	8,60232527
77	1848	420002,722	27,1778792	5,4545808	-1,3027813	4,34380542	11605,1383	8,77496439
79	1896	429116,904	27,7654265	5,43185954	-1,2814664	4,36944785	11856,9732	8,88819442
81	1944	442330,162	28,6197701	5,4608662	-1,2511899	4,39444915	12222,0701	9
84	2016	449652,767	29,0935833	5,35300913	-1,2347687	4,4308168	12424,4018	9,16515139



86	2064	460877,717	29,8205121	5,35904322	-1,2100595	4,4543473	12734,5595	9,2736185
88	2112	471522,8	30,5058133	5,35821364	-1,1875487	4,47733681	13028,6949	9,38083152
91	2184	475730,304	30,7743502	5,22780554	-1,1791395	4,51085951	13144,9529	9,53939201
93	2232	491944,135	31,8185211	5,28972188	-1,146401	4,53259949	13592,9589	9,64365076
95	2280	504294,285	32,6256765	5,3083609	-1,1203913	4,55387689	13934,2072	9,74679434
99	2376	515376,11	33,3409207	5,20581929	-1,0988454	4,59511985	14240,4102	9,94987437
102	2448	527104,472	34,1028513	5,1676909	-1,0760124	4,62497281	14564,4778	10,0995049
106	2544	533734,994	34,5363268	5,0352358	-1,0631931	4,66343909	14747,6864	10,2956301
109	2616	546371,903	35,3601098	5,01258627	-1,039623	4,69134788	15096,8582	10,4403065
113	2712	583337,201	37,7469763	5,16227611	-0,9742805	4,72738782	16118,2501	10,6301458
116	2784	604773,727	39,1282888	5,21356661	-0,9385292	4,75359019	16710,5649	10,7703296
120	2880	616602,809	39,8899933	5,13835674	-0,9194706	4,78749174	17037,4155	10,9544512
123	2952	619838,553	40,0999082	5,03933783	-0,9141812	4,81218436	17126,8227	11,0905365
127	3048	614210,688	39,7226457	4,83630463	-0,9250758	4,84418709	16971,3186	11,2694277
130	3120	639572,892	41,3794772	4,91979148	-0,8826038	4,86753445	17672,1042	11,4017543
141	3384	654755,197	42,3616508	4,64365388	-0,8591502	4,94875989	18091,6081	11,8743421
144	3456	673012,217	43,5368157	4,67369595	-0,8321688	4,9698133	18596,0697	12

Tabla 44. Datos de los perfiles de liberación de la formulación D con 7% de IVM 3^{ra} extrusión

Bolo al 10% manitol 7% IVM 3ra extrusión					Peppas		Higuchi	
Dias	horas	mcg	% Liberado	mg liberados por día	y	x	y	x
					ln(mt/minf)	ln t	q	t1/2
0,01	0,333	1130,18061	0,07181316		-7,24398097	-4,28671645	31,2281366	0,11726039
0,02	0,666	1249,05258	0,07931702		-7,13955243	-3,59356927	34,5127	0,16583124
0,04	1	1566,21364	0,09940967		-6,9152101	-3,17805383	43,27621	0,20412415
0,08	2	2354,00004	0,149361		-6,51193003	-2,48490665	65,0436169	0,28867513
1	24	13961,8378	0,88591715	13,9618378	-4,73101877	0	385,780973	1
2	48	23643,4587	1,50095892	11,8217294	-4,19949106	0,69314718	653,294835	1,41421356
3	72	32402,6771	2,05713378	10,8008924	-3,88408469	1,09861229	895,321698	1,73205081
4	96	37494,3674	2,38072785	9,37359185	-3,73776451	1,38629436	1036,01072	2
7	168	53822,9044	3,41762581	7,68898634	-3,37622982	1,94591015	1487,1862	2,64575131
8	192	58287,6017	3,70149894	7,28595021	-3,29659042	2,07944154	1610,55071	2,82842712
9	216	61443,2676	3,90167423	6,82702973	-3,24381146	2,19722458	1697,74523	3
10	240	65722,2097	4,17349678	6,57222097	-3,17650525	2,30258509	1815,97712	3,16227766
11	264	68312,1598	4,33758649	6,21019634	-3,13785262	2,39789527	1887,5403	3,31662479
13,3	336	76265,2983	4,84232989	5,73423296	-3,02779474	2,58776404	2107,29429	3,64691651
15	360	85641,8909	5,43784811	5,70945939	-2,91178882	2,7080502	2366,37988	3,87298335
16	384	89615,3798	5,69030491	5,60096124	-2,86640825	2,77258872	2476,17176	4
17	408	93620,416	5,94461204	5,5070833	-2,82268679	2,83321334	2586,83533	4,12310563



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

18	432	94827,9602	6,02061699	5,26822001	-2,81007652	2,89037176	2620,20111	4,24264069
21	504	113092,345	7,17947553	5,38534974	-2,63435273	3,04452244	3124,86618	4,58257569
22	528	117114,529	7,43452205	5,3233877	-2,59962183	3,09104245	3236,00359	4,69041576
23	552	123915,889	7,86502191	5,38764736	-2,54436529	3,13549422	3423,93266	4,79583152
24	576	131288,937	8,3330038	5,47037237	-2,48655713	3,17805383	3627,6581	4,89897949
25	600	135604,726	8,60752788	5,42418903	-2,45363204	3,21887582	3746,9081	5
28	672	145231,938	9,21891521	5,18685494	-2,38480649	3,33220451	4012,9186	5,29150262
29	696	154299,761	9,79415442	5,32068142	-2,32451315	3,36729583	4263,47255	5,38516481
30	720	158720,306	10,0745369	5,29067688	-2,2964336	3,40119738	4385,61709	5,47722558
31	744	167880,482	10,6566105	5,41549941	-2,23986692	3,4339872	4638,72283	5,56776436
32	768	178423,204	11,3243745	5,57572514	-2,18002606	3,4657359	4930,02988	5,65685425
35	840	194554,762	12,3482365	5,5587075	-2,09346661	3,55534806	5375,76262	5,91607978
36	864	196603,84	12,4791133	5,46121779	-2,08240281	3,58351894	5432,3809	6
37	888	200363,19	12,7184228	5,41522134	-2,06304535	3,61091791	5536,25587	6,08276253
38	912	207541,383	13,1746475	5,46161533	-2,02755451	3,63758616	5734,59725	6,164414
39	936	212071,665	13,4616049	5,437735	-2,00627129	3,66356165	5859,77395	6,244998
42	1008	227584,503	14,4463503	5,41867865	-1,93565321	3,73766962	6288,41078	6,4807407
43	1032	237571,766	15,0801102	5,5249248	-1,89280128	3,76120012	6564,36987	6,55743852
44	1056	239208,427	15,1838696	5,43655517	-1,88599937	3,78418963	6609,59262	6,63324958
45	1080	246360,62	15,6374767	5,47468045	-1,85672871	3,80666249	6807,21559	6,70820393
46	1104	249711,813	15,8500598	5,42851768	-1,84328446	3,8286414	6899,81275	6,78232998
49	1176	253707,786	16,1041214	5,17770991	-1,82719968	3,8918203	7010,22587	7
50	1200	257938,893	16,3735383	5,15877787	-1,81028984	3,91202301	7127,13604	7,07106781
51	1224	286038,15	18,1588461	5,60859119	-1,7063778	3,93182563	7903,5495	7,14142843
52	1248	288555,729	18,3180283	5,54914864	-1,69779729	3,95124372	7973,11298	7,21110255
53	1272	291639,189	18,5146901	5,50262621	-1,68691777	3,97029191	8058,31238	7,28010989
56	1344	295169,115	18,7383158	5,27087706	-1,67500746	4,02535169	8155,84813	7,48331477
57	1368	308195,603	19,5667234	5,40694041	-1,63150338	4,04305127	8515,78436	7,54983444
58	1392	324355,51	20,5951486	5,59233638	-1,58011525	4,06044301	8962,30041	7,61577311
59	1416	330852,869	21,0067017	5,60767574	-1,56035955	4,07753744	9141,82958	7,68114575
60	1440	335374,417	21,2932498	5,58957362	-1,54684545	4,09434456	9266,76496	7,74596669
63	1512	338512,923	21,4920713	5,37322099	-1,53758942	4,14313473	9353,48532	7,93725393
64	1536	341055,062	21,6527198	5,32898534	-1,53022532	4,15888308	9423,72743	8
65	1560	346060,844	21,9721273	5,32401298	-1,51543546	4,17438727	9562,04271	8,06225775
66	1584	353469,935	22,4428718	5,35560508	-1,49422083	4,18965474	9766,76408	8,1240384
67	1608	360892,316	22,9120295	5,38645248	-1,47370736	4,20469262	9971,85265	8,18535277
70	1680	380795,557	24,1728682	5,43993653	-1,42059395	4,24849524	10521,8011	8,36660027
72	1728	379468,669	24,0930533	5,27039818	-1,42329825	4,27666612	10485,1377	8,48528137
74	1776	396196,817	25,154822	5,35401104	-1,38019267	4,30406509	10947,3549	8,60232527
77	1848	409885,917	26,0193675	5,32319373	-1,34701446	4,34380542	11325,5999	8,77496439





79	1896	421287,889	26,7483325	5,33275809	-1,31874381	4,36944785	11640,6489	8,88819442
81	1944	433059,093	27,4967561	5,34640856	-1,29111078	4,39444915	11965,9003	9
84	2016	446062,862	28,3221112	5,31027217	-1,26154364	4,4308168	12325,2087	9,16515139
86	2064	460215,176	29,2185045	5,35133925	-1,23050125	4,4543473	12716,2528	9,2736185
88	2112	465095,76	29,5287767	5,28517909	-1,21990798	4,47733681	12851,1087	9,38083152
91	2184	468266,521	29,7293764	5,14578594	-1,21319207	4,51085951	12938,7203	9,53939201
93	2232	492828,098	31,2950356	5,29922686	-1,16176873	4,53259949	13617,3838	9,64365076
95	2280	498070,785	31,6259097	5,24285037	-1,15119478	4,55387689	13762,245	9,74679434
99	2376	508178,101	32,2667873	5,13311213	-1,13113453	4,59511985	14041,5213	9,94987437
102	2448	528243,657	33,5388804	5,17885939	-1,09252204	4,62497281	14595,9547	10,0995049
106	2544	584180,139	37,100358	5,51113338	-0,99192284	4,66343909	16141,5414	10,2956301
109	2616	595225,412	37,7947185	5,46078359	-0,97300119	4,69134788	16446,7345	10,4403065
113	2712	602576,377	38,262852	5,33253431	-0,96070839	4,72738782	16649,8498	10,6301458
116	2784	621487,795	39,4608042	5,3576534	-0,92987231	4,75359019	17172,3931	10,7703296
120	2880	617674,38	39,221696	5,1472865	-0,93596097	4,78749174	17067,0242	10,9544512
123	2952	624385,358	39,6501407	5,07630372	-0,92518378	4,81218436	17252,4559	11,0905365
127	3048	632164,39	40,1434391	4,97767236	-0,91278634	4,84418709	17467,3992	11,2694277
130	3120	648505,343	41,1751917	4,98850264	-0,88736746	4,86753445	17918,9177	11,4017543
141	3384	651701,019	41,3781495	4,62199304	-0,88244889	4,94875989	18007,2178	11,8743421
144	3456	656843,836	41,7043342	4,56141553	-0,87460683	4,9698133	18149,3195	12

