

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

IMPLANTES DE ABSORCION TISULAR Y SUS USOS
EN FARMACIA VETERINARIA



T E S I S

**Que para obtener el Título de
QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS**

P R E S E N T A N

SANTIAGO MAZA AGUIRRE

ALBERTO RAMON DE JESUS NAVARRETE VELEZ

México, D. F.

1977



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.

LAB. Tesis 1977
ADQ. [REDACTED]
FECHA 267
FRBC _____
• _____



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: ETELVINA MEDRANO DE JAIMES
V O C A L : FRANCISCO MIGUELES PRIETO
SECRETARIO: MA. ISABEL TORREBLANCA Y SENTIES
1er. VOCAL: ANDRES ZUÑIGA PADILLA
2do. VOCAL: HECTOR J. JARA FARJEAT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: FACULTAD DE QUIMICA

CD. UNIVERSITARIA, D.F.

SUSTENTANTES: MAZA AGUIRRE SANTIAGO

NAVARRETE VELEZ ALBERTO RAMON DE JESUS

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. ISABEL TORREBLANCA Y SENTIES

A nuestros Padres:

LIC. EYTHEL NAVARRETE VARGAS

SR. JULIO MAZA GOMEZ

SRA. ROSA ALICIA VELEZ DE NAVARRETE

SRA. ANITA AGUIRRE DE MAZA

Gracias damos a quienes
con su ejemplo y educación
inculcaron en nosotros sus esperanzas,
carácter y principios
que nos han llevado a la satisfacción
de un anhelo y a aspirar
metas superiores.

Sus hijos.

A nuestros hermanos;

EYTHEL GABRIEL DE JESUS

ROMAN BENITO

JENARO GABRIEL

ANA MARIA

Deseando que nuestro trabajo
sirva de estímulo
a la confianza propia
en el logro de sus anhelos.

A mi abuela:

ROSA GOMEZ VDA. DE VELEZ

A mi tío:

BELISARIO MAZA GOMEZ

Con gratitud.

A nuestras familias:

por el apoyo que nos han brindado durante nuestra formación.

A la Srta. Q.F.B.

ISABEL TORREBLANCA Y SENTIES:

Con gratitud por su dirección
y colaboración en el presente
trabajo.

PROLOGO

La realización de esta tesis obedece a la inquietud -- que provocó en nosotros este tema.

Esperamos que este trabajo sirva para desarrollar nuevos recursos en la industria farmacéutica mexicana, dando especial énfasis a la farmacia veterinaria.

Agradecemos la amistad y colaboración mostrada por --- nuestros maestros:

Q.F.B. Héctor Jara Farjeat

Q.F.B. Etelvina Medrano de Jaimes

Q.F.B. Andrés Zúñiga Padilla

Así mismo, agradecemos la colaboración de:

M.V.Z. Jorge Avila García

M.V.Z. Lidio Bahena Portales

M.V.Z. Samuel Baldwin Leyva

M.V.Z. Mayor Sergio Cano Montes de Oca

Sr. Fernando Carrera

Q.F.B. Miguel Angel Ceballos

Dr. Jorge García Reyes

Q.F.B. Alfonso Garzón Serra

M.V.Z. Raymundo González

Q.F.B. Miguel Lot Helgueras

M.V.Z. José Mendoza Huerta

Q.F.B. Francisco Migueles Prieto

M.V.Z. Angel Mosqueira

M.V.Z. Jorge Vázquez

Sin cuya valiosa ayuda,
este trabajo no hubiera
podido realizarse.

Por último, y de manera no menos especial
queremos dar gracias a todos aquellos que
se han portado bien con nosotros y a los
que esperamos haber correspondido.

Para todos aquellos que nos han hecho sonreir:

Gracias.

TEMARIO

I.- INTRODUCCION

II.- IMPLANTES.

1.- Historia

2.- Clasificación

3.- Factores fisicoquímicos que afectan la absorción a partir de implantes

4.- Factores biológicos que afectan la absorción a partir de implantes

5.- Modelo matemático de la liberación a partir de implantes

6.- Formulación

A) Formulación y fabricación de implantes de principio activo puro.

B) Formulación y fabricación de implantes de matriz aplicada

B.a) Implantes de principio activo sólido

B.b) Implantes de principio activo en solución diluída

1.- Absorción del principio activo en la matriz

2.- Recubrimiento por encapsulación

3.- Microesferas con principio activo adsorbido.

C) Formulación y fabricación de implantes de principio activo semisólido.

D) Formulación y fabricación de implantes de matriz granular

7.- Control de proceso y control de producto terminado.

8.- Equipo utilizado en la fabricación de implantes.

III.- SUGERENCIAS Y CONCLUSIONES

IV.- APLICACIONES VETERINARIAS.

INTRODUCCION

El desarrollo alcanzado en los últimos años en la industria farmacéutica se debe, en gran parte, a la necesidad que ha tenido de desarrollar mejores formas farmacéuticas que resuelvan problemas específicos. Tal es el caso de los medicamentos de acción sostenida, indicados en aquellos tratamientos que requieren de largos períodos de administración y pensando que la mejor dosis es aquella que apenas sobrepasa el nivel de la concentración mínima efectiva (CME).

Dentro del grupo de medicamentos de acción sostenida se han elaborado diversas formas farmacéuticas. Con esta innovación terapéutica fué posible lograr, con una sola administración de medicamento, niveles sanguíneos adecuados de fármaco durante largos períodos. Estos niveles sanguíneos se mantienen prácticamente constantes por efecto de la liberación, gradual y controlada, del fármaco.

Para poder entender los mecanismos que rigen la acción de estos fármacos es necesario comprender los términos de liberación sostenida y acción sostenida.

Entendemos por liberación sostenida a la liberación constante de una unidad de concentración por unidad de tiempo. Este término se puede considerar subjetivo ya que atañe solo a la parte física del proceso, teniendo como finalidad alcanzar una acción sostenida, que es el parámetro medible relacionado di-

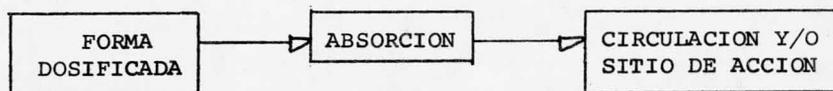
rectamente con la acción terapéutica. La acción sostenida es --
pues: la acción terapéutica de un medicamento administrado en -
una forma farmacéutica capaz de mantener niveles sanguíneos ---
terapéuticamente activos, más o menos constantes, después de la
administración de una sola dosis.

Al referirnos a un nivel terapéutico más o menos constan-
te hablamos de la variación de la concentración en sangre den--
tro del rango dado por la mínima concentración terapéutica acti
va y la concentración tóxica.

Para mantener el nivel terapéutico no es estrictamente ne
cesario que se libere una unidad de concentración de fármaco por
unidad de tiempo, lo indispensable es que la cantidad de fárma-
co liberado sea capaz de mantener el nivel sanguíneo constante-
en la unidad de tiempo.

Para el logro y el mantenimiento de un nivel terapéutico-
es necesario controlar los parámetros de absorción que rigen en
el sitio de administración. Así, en un medicamento dado por vía
oral que persigue una acción sostenida, es necesario conocer to
das las condiciones y las influencias que estas van a tener so-
bre la forma farmacéutica a través de todo su tránsito por la -
vía gastrointestinal. El principal de estos factores es la ab--
sorción, que se puede ilustrar mediante el siguiente modelo com
partamental:

Fig. 1



La forma dosificada representa cuantitativamente la cantidad de fármaco susceptible de pasar al compartimento de absorción, en relación a su biodisponibilidad. Ya fuera del compartimento de absorción el principio activo absorbido ejercerá su acción; ya sea local o sistémica, siendo transportado por vía sanguínea.

Como clasificación general de los medicamentos de larga acción tenemos la siguiente:

- De acción prolongada,
- De acción sostenida,
- De acción repetida.

Los medicamentos de acción prolongada son aquellos que permanecen un largo tiempo en la sangre en virtud de que su constante de eliminación es baja. Esto quiere decir que su curva de absorción-eliminación presentará un rápido pico de máxima absorción, mientras que la pendiente de eliminación será muy prolongada, por lo que el nivel terapéutico se mantiene, como se observa en la figura número dos:

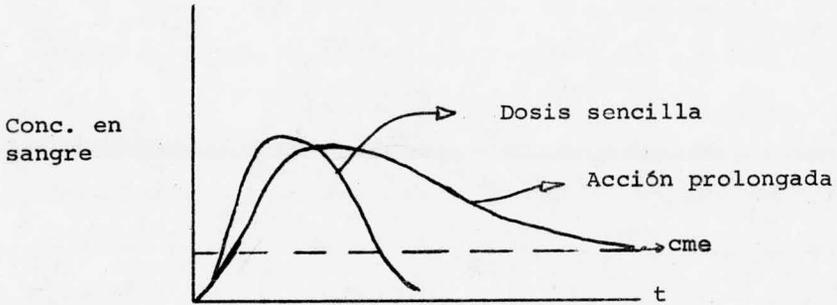


Fig. No. 2

Los medicamentos de acción sostenida, como se han descrito anteriormente, son los que con una sola administración producen un nivel terapéutico durante un largo tiempo, a base de mantener constante el nivel sanguíneo por una liberación sostenida, como se aprecia en la figura número tres:

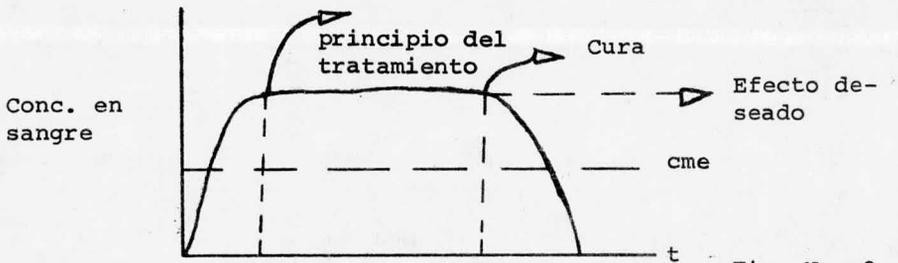
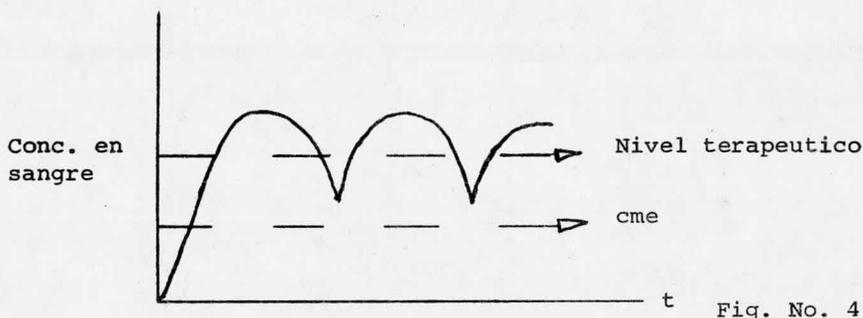


Fig. No. 3

La acción repetida la logran los medicamentos que consiguen, mediante una dosis inicial, producir niveles terapéuticamente activos con una absorción rápida característica, y mantener estos niveles por medio de la administración de dosis subsiguientes de refuerzo, administradas a un tiempo y con una dosis óptima determinados para cada principio activo. La absorción ca

racterística de esta acción repetida se ilustra en la figura --
número cuatro:



Antes de que la dosis administrada inicialmente decaiga -
por debajo de la CME se debe aplicar una dosis de mantenimiento
a un tiempo adecuado, cuyos cálculos trataremos posteriormente.
Las dosis de mantenimiento tienen por función sostener el nivel
sanguíneo dentro del rango terapéutico.

Dentro de las formas farmacéuticas que por sus caracterís-
ticas cumplen con lo señalado anteriormente, podemos citar a -
las siguientes: como medicamentos de acción prolongada existe -
la penicilina benzatínica que por la lenta eliminación del ben--
zoato hace que la concentración de penicilina administrada per-
dure por largo tiempo en el organismo; como medicamentos de ---
acción sostenida señalaremos a los corticosteroides, isopropa--
mida, sulfametoxipiridazina, testosterona y otros reportados en
la USP; dentro de los medicamentos de acción repetida encontra-
mos a los salicilatos antigripales, antipiréticos, antirreumáti-
cos, etc.... (34)

Son muy variadas las formas farmacéuticas que aplican - los principios de liberación controlada, por lo que se ha realizado la siguiente clasificación:

1.- Tabletas.

Son formas sólidas dosificadas, fabricadas mediante compactación de polvos, cuyos excipientes y proceso de fabricación proporcionan una liberación sostenida del principio activo. Dentro de este grupo de tabletas encontramos los siguientes elementos:

- a.- Tabletas de dos capas.
- b.- Tabletas de caras planas.
- c.- Tabletas de multicapas.
- d.- Tabletas con núcleo activo.
- e.- Tabletas incrustadas.
- f.- Tabletas divisibles.
- f.- Tabletas perforadas.
- h.- Tabletas multigranulares.

2.- Grageas.

Son formas farmacéuticas sólidas, dosificadas, fabricadas mediante compactación para formar un núcleo, recubierto por diversas técnicas de grageo como son:

- a.- Grageo por azúcar.
- b.- Grageo por película.
- c.- Grageo por compactación.

De acuerdo a la naturaleza del material de grageado y a la cantidad de este se obtendrán diversos grados de liberación.

Estas grageas son conocidas generalmente como multicapas.

3.- Cápsulas.

Son formas dosificadas formadas por dos cuerpos de gelatina, donde la liberación sostenida depende del material de lleno de la cápsula o de la naturaleza de la misma. Se clasifican en:

a.- Cápsulas de cubierta suave

i.- Suspensiones de poliglicol.

ii.- Cápsulas elásticas.

b.- Cápsulas de cubierta dura.

i.- Cubierta sellante.

ii.- Resistente a la separación.

iii.- En forma de H.

c.- Cápsulas rompibles.

i.- Llenadas con gomas hidrofílicas.

ii.- De ruptura en el esfínter pilórico.

d.- Cápsulas tratadas con gelatina.

i.- Tratadas con formalina.

ii.- Tratadas con gelatina modificada.

iii.- De doble recubrimiento.

4.- Polvos y Partículas.

Son agregados moleculares de tamaño pequeño, recubiertos de materiales que proporcionen una liberación sostenida de prin

cipio activo, siendo la característica principal que el material de recubrimiento no aumente de forma significativa el tamaño de la partícula. Se dividen en dos grupos que son:

a.- Microesferas.

b.- Partículas formadoras de suspensión.

5.- Glóbulos coloidales con matriz hidrofílica.

Son geles recubiertos por sellantes hidrofílicos de diferente naturaleza y/o grosor; que se clasifican en tres grupos:-

a.- Fracturables

b.- Esféricos

c.- Multicapas

6.- Mezclas multicubiertas.

Son mezclas de pequeñas partículas recubiertas con diferentes sellantes que les proporcionan distintos tiempos de liberación y están mezclados en una proporción tal que el efecto terapéutico se mantiene por largos períodos.

Se dividen en dos grupos generales:

a.- Gránulos multicubiertos. (25)

b.- Pellets (o implantes) nucleados multicubiertos.

7.- Supositorios.

Son formas farmacéuticas semisólidas o sólidas de administración rectal, uretral o vaginal, cuyo principio activo está liberado en función de la base utilizada en la fabricación y del hecho de que las partículas de principio activo incorpora--

das estén o no recubiertas. Se clasifican en tres grupos:

- a.- Supositorios de elemento dual.
 - b.- Supositorios de elementos incompatibles.
 - c.- Supositorios de glucósidos cardíacos.
- 8.- Inyectables.

Son formas farmacéuticas suspendidas o emulsionadas, estériles, de administración parenteral, cuya acción sostenida depende de la liberación de las partículas suspendidas o emulsionadas y del vehículo respectivo. Así, las partículas pueden estar en cápsulas, suspendidas o emulsionadas.

9.- Preparaciones controladas por enzimas.

En ellas la liberación del principio activo está en función de la concentración enzimática en el sitio de absorción y esa concentración enzimática es a su vez lograda por medios naturales o artificiales.

10.- Películas y Fajas. (8)

Son formas farmacéuticas sólidas constituídas por un soporte plástico que contiene el principio activo y una resina, - que le dá adherencia al sitio de aplicación. La liberación sostenida de estos medicamentos está dada por dos distintos mecanismos:

- A.- El paso de fármaco a través del soporte.
- B.- La difusión, ya que hay un gradiente de concentración con el medio externo.

Se pueden clasificar en:

- a.- Fajas bucales
- b.- Películas de liberación de orden cero (38)
- c.- Películas de polilactide espreadable
- d.- Fajas
- e.- Formas de principios activos sólidos transparentes.
- ll.- Implantes (Pellets).

Son pequeñas tabletas preparadas comunmente por compresión o atomización del principio activo. Se dividen en: (20)

a.- Orales

- i.- atomizados: Están constituidos por un núcleo esférico formado por atomización y recubierto por un agente sellante que regula la velocidad de liberación del principio activo.
- ii.- Sin núcleo: Están formados por cristales de principio activo recubiertos por sellante que contienen incorporados polvos del mismo principio.

b.- Implantes

- i.- Quirúrgicos de absorción tisular: Son pequeñas tabletas del principio activo comprimido, comunmente sin excipientes, las cuales son fabricadas en forma aséptica y deben ser estériles (8).
- ii.- De control magnético: Son similares a los anteriores con la característica de que su liberación --

está controlada por una fuerza magnética externa que orienta la difusión del principio activo a través de la matriz del implante hacia el sitio de acción.

Ambas formas son diseñadas para su inserción dentro de los tejidos corporales por procedimientos quirúrgicos donde, como resultado de su naturaleza y poca solubilidad, son lentamente absorbidos dentro del cuerpo y ejercen la acción necesaria.

El período de acción del medicamento es mucho más largo que el de la administración oral, porque no hay mecanismos independientes de excreción, como por ejemplo los movimientos peristálticos, que reducen el período de absorción en el organismo. (29)

Los implantes han sido usados desde hace tiempo para la administración de hormonas como la desoxicorticosterona, testosterona y estilbestrol, donde la forma se ve favorecida por las pequeñas dosis a administrar y lo prolongado de los tratamientos

Los implantes son acondicionados en envases individuales estériles y encuentran un gran campo de acción tanto en farmacia humana como veterinaria.

Se ha demostrado que para múltiples principios activos la relación entre niveles sanguíneos y efectos terapéuticos es satisfactoria. Es decir, se considera que la concentración terapéuticamente activa es la misma que existe en la sangre y -----

provee una relación tiempo-dosis que es útil en el diseño de un patrón de dosificación para las formas de liberación sostenida.

Considerando primeramente la etapa posterior a la absorción, tenemos que casi todos los fármacos siguen un proceso de primer orden; de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\log C = \frac{-k t}{2.3} + \log C_0$$

Ec. No. 1

Donde "C" es la concentración de principio activo a un tiempo "t", "k" es la velocidad de eliminación y "C₀" es el máximo nivel sanguíneo teórico, que es obtenido por interpolación de la recta obtenida cuando el logaritmo de la concentración se grafica contra el tiempo y corresponde a la intersección, al tiempo cero, con el eje de las ordenadas.

La absorción neta y la eliminación en el rango de utilidad terapéutica se ha encontrado experimentalmente que siguen una ecuación de primer orden, apreciable hasta completar la fase de absorción. El rango de eliminación de un principio activo en la sangre se describe dando un valor numérico a "k" o por medio del tiempo de vida media:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

Ec. No. 2

Estos valores están sujetos a variaciones biológicas.

Un medicamento puede ser eliminado por diferentes vías -- por lo que la constante "k" es la suma de todos los coeficien-- tes de eliminación, por lo que propiamente el coeficiente de -- eliminación corresponde a una eliminación de pseudo primer ---- orden, pero para fines prácticos se usan ecuaciones de primer - orden.

Si se conoce el tiempo de vida media de una eliminación - de primer orden el nivel sanguíneo puede ser calculado para do- sis repetidas de medicamento a intervalos de tiempo fijados.

En una administración parenteral si se desprecia el tiem- po que requiere la absorción y el alcance del equilibrio de di- fusión, la concentración del principio activo a cualquier tiem- po "t" se expresa como:

$$C = C_0 \cdot 10^{-kt/2.3}$$

Ec. No. 3

Si la misma dosis se administra a intervalos de tiempo "t" fijados, el principio activo presente total será el residuo de- la dosis inicial $C_0 \cdot 10^{-kt/2.3}$ más la concentración de la se- gunda dosis "Co", dada por la ecuación.

$$C_0 + C_0 \cdot 10^{-kt/2.3}$$

Ec. No. 4

Después de la tercera dosis el principio activo total --- está expresado por:

$$C_0 + C_0 \cdot 10^{-kt/2.3} + C_0 (10^{-kt/2.3})^2$$

Ec. No. 5

y después de n dosis encontramos la siguiente ecuación:

$$C_0 \left[1 + 10^{-kt/2.3} + (10^{-kt/2.3})^2 + \dots + (10^{-kt/2.3})^{n-1} \right]$$

Eq. No. 6

como $10^{-kt/2.3}$ es menor que la unidad, "Cn" alcanza un límite máximo conforme "n" se incrementa. Al acercarnos al valor infinito de "n" la suma de la progresión geométrica correspondiente a ese límite es:

$$C_{MAX} = \frac{C_0}{1 - 10^{-kt/2.3}}$$

Ec. No. 7

La concentración mínima de principio activo en el estado-estacionario o rango terapéutico está expresada por:

$$C_{MIN} = \frac{C_0 10^{-kt/2.3}}{1 - 10^{-kt/2.3}}$$

Ec. No. 8

En conclusión; al administrar una dosis repetida a intervalos de tiempo uniformes, después de un número infinito de aplicaciones se alcanza un nivel sanguíneo máximo o estado estacionario deseado.

Cuando el principio activo se administra oralmente el pico máximo de nivel sanguíneo aparece después de un cierto tiempo, que es el requerido para la disolución y absorción de principio activo. Este período de tiempo "t", corresponde a la diferencia de tiempo en la administración de la forma farmacéutica dosificada y el comienzo de la eliminación de primer orden del principio activo de la sangre después de cada dosis.

Si deseamos considerar el retraso de tiempo causado por la absorción, a partir de una forma dosificada oral se tiene que los niveles sanguíneos máximos y mínimo resultantes de una administración consecutiva de dosis fijas a intervalos constantes de tiempo están dados por:

$$C_{MAX} = \frac{C_0 10^{-kt/2.3}}{1 - 10^{-kt/2.3}}$$

$$C_{MIN} = \frac{C_0 10^{-kt/2.3}}{1 - 10^{-kt/2.3}}$$

Ec. No. 9

Para el uso de estas ecuaciones debe ser considerado que para la dosis igual, "Co" no tiene el mismo valor en la administración oral que en la parenteral.

La liberación sostenida ha sido desarrollada para algunos principios activos de vida media biológica relativamente corta o que son rápidamente eliminados. Un producto de liberación sostenida es aquel que posee una cantidad de principio activo bio-disponible inmediatamente y en cantidad suficiente para alcanzar un nivel terapéutico y libera después una cierta cantidad del principio activo suficiente para reponer la cantidad eliminada, degradada y/o biotransformada. O sea que un producto de liberación sostenida mantiene la concentración del principio activo en el cuerpo en un estado estacionario o, más propiamente dicho, en un rango terapéutico constante.

En general una forma sólida de acción sostenida, adminis-

trada por vía oral, ejerce su efecto por, aproximadamente, doce horas; una dosis sencilla masiva proveerá un efecto prolongado- pero como quiera que sea la concentración inicial de principio- activo provocará efectos tóxicos o colaterales indeseados, tal- como se muestra en la figura número cinco:

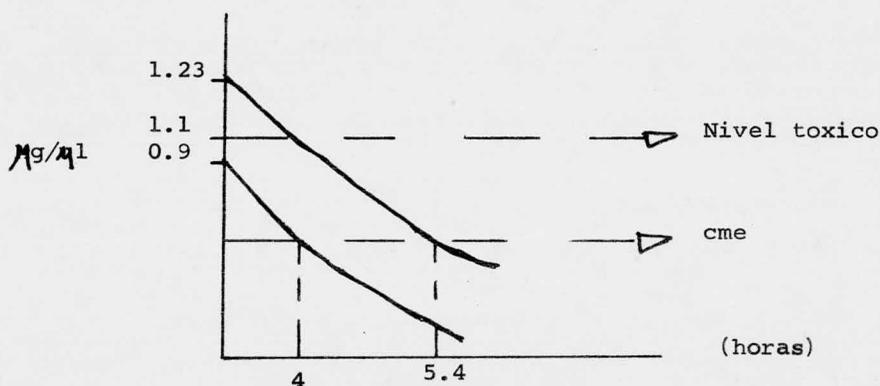


Fig. No. 5

donde la administración de la dosis doble provoca que se prolongue el nivel sanguíneo por 1.4 horas adicionales, pero la alta- cantidad de principio activo en el suero alcanza la concentra-- ción tóxica y provoca efectos indeseables. Como la respuesta te rapéutica deseada está dada por la CME, el exceso de principio- activo de una dosis masiva se desperdicia, así como también es- potencialmente peligrosa.

Para ejemplificar lo anteriormente dicho veremos el caso- de un fármaco teórico, soluble en agua y no ionizable, que pre- senta una eliminación de primer orden y tiene una CME de 0.4 mg

por 100 ml, y un nivel sanguíneo que excede de la CME por 3.5 - horas. Al disolverse la cápsula y absorberse el principio activo en una forma rápida el tiempo que requiere este proceso se considera despreciable. Si la cápsula contiene doscientos cincuenta miligramos del principio activo y se administra cada seis horas, tres veces al día; durante las dieciocho horas que el sujeto permanece despierto, el nivel sanguíneo (tal como se muestra en la figura número seis) será el adecuado aproximadamente el setenta por ciento de este tiempo y el nivel sanguíneo caerá de la CME durante 5.4 horas.

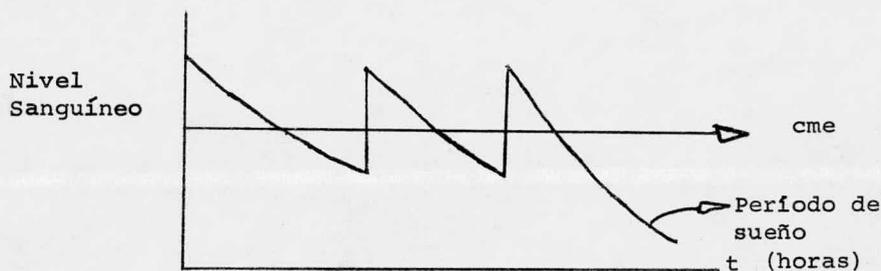


Fig. No. 6

El nivel sanguíneo a cualquier tiempo es la suma del residuo de la concentración de principio activo con que contribuye cada cápsula administrada a este intervalo. Por ejemplo, inmediatamente después de la administración de la segunda cápsula existe un residuo de la cápsula inicial de:

$$C = C_0 \cdot 10^{-kt/2.3} = 0.9 \times 10^{-0.23 \times 6/2.3} =$$

$$C = 0.225 \text{ mg}/100 \text{ ml.}$$

Entonces, con la administración de esta segunda cápsula, - el nivel sanguíneo es la suma de la concentración con que contribuye la segunda cápsula (0.9 mg/ 100 ml.) o sea, 1.125 mg/100 ml. Como no se da medicamento durante las horas de sueño, - el nivel sanguíneo, durante el período de veinticuatro horas, - decae por debajo de la CME por un total de 11.6 horas. Así, un régimen de dosis de tres cápsulas, dadas a intervalos de seis - horas, proveen al paciente de un nivel adecuado de 12.4 horas - de cada veinticuatro horas.

Una forma dosificada de liberación sostenida ideal de este principio activo deberá liberar una concentración inicial correspondiente a 0.4 mg/ 100 ml. y deberá continuar liberando -- principio activo que mantenga uniformemente sostenido el nivel-sanguíneo a la mínima concentración efectiva.

Cuando los máximos de la administración multidosis se eliminan no se desperdicia cantidad alguna de principio activo y - los efectos colaterales serán menores.

La cantidad total de principio activo en una forma de dosificación sostenida es la suma de la dosis inicial más la dosis de mantenimiento. Para la mayoría de los principios activos la dosis inicial se determina primeramente mediante pruebas clínicas. La dosis de mantenimiento se libera durante un período - de 10 a 12 horas, en una cantidad igual a la eliminada. El grado de eliminación dE/dt se expresa por:

$$dE/dt = kb$$

Ec. No. 10

donde "b" es la cantidad de principio activo presente en el --- cuerpo que provee la CME, y "k" es la constante de velocidad de eliminación biológica, que por conveniencia será expresada en --- términos de vida media, y entonces el grado de liberación dR/dt de la dosis sostenida debe igualar el grado de eliminación y la ecuación número 10, al sustituir queda como:

$$dR/dt = 0.693 b / t_{1/2}$$

Ec. No. 11

La cantidad "A" de principio activo requerido para mantener la CME por el número de horas "h" de acción sostenida es:

$$A = \frac{0.693 b h}{t_{1/2}}$$

Ec. No. 12

Si el principio activo sufre simultáneamente una biotransformación la ecuación se modifica a:

$$A = 0.693 \left(\frac{1}{t_{1/2}} + \frac{1}{t_{1/2}^d} \right) h b$$

Ec. No. 13

donde $t_{1/2}^d$ es el tiempo de vida media de la reacción de degradación y " $t_{1/2}$ " es la vida media de eliminación del principio activo que no ha sido degradado.

TECNICAS PARA LA OBTENCION DE LIBERACION SOSTENIDA

Los medios para lograr una liberación sostenida se clasifican en: biológicos, químicos, y farmacéuticos.

Como una técnica biológica tenemos que la acción de un -- principio activo puede ser prolongada por la administración de un segundo fármaco que bloquee el mecanismo de excreción del -- primero, prolongando así su efecto. Un ejemplo es la penicilina que tiene una vida media biológica de una hora y es rápidamente excretada por el riñon, pero al ser administrada junto con el -- probenecid, que bloquea la excreación renal, aumenta el tiempo -- que dura el efecto terapéutico. Desgraciadamente no es posible -- controlar la eliminación de todos los principios activos por es -- te método. Otra técnica biológica se basa en que ciertos princi -- pios activos, muy liposolubles, como la clortrianisena y dibena -- mina, se depositan en el tejido adiposo después de su adminis -- tración. Ese depósito de principio activo en tejido graso esta -- blece un equilibrio con otros tejidos y libera gradualmente el -- principio activo necesario para dar un efecto prolongado. Otros -- fármacos como la mepacrina, fenilbutazona y suramina se combi -- nan reversiblemente con las proteínas sanguíneas y tisulares. -- Este enlace protéico protege al principio activo de la degrada --

ción y permite su lenta liberación de acuerdo a las condiciones de equilibrio.

Varios principios activos pueden ser inactivados por los sistemas enzimáticos del organismo. Si otro principio activo -- que inactiva o modifique el sistema enzimático es administrado, la actividad del primer fármaco se prolonga, tal es el caso de la inactivación de la acetilcolina que se inactiva por la acción de la colinesterasa; la neostigmina inhibe la acción de la enzima, lo que promueve la acumulación y la prolongación del efecto de la acetilcolina.

Estos métodos tienen la desventaja de que pueden resultar interacciones por su unión, pudiendo llegar a producir efectos no deseados, y el riesgo implicado en la acción prolongada excede la ventaja sobre un régimen de dosis standard.

Los métodos químicos para producir una acción prolongada se basan en los cambios en la estructura molecular de los compuestos, obviamente sin alterar a los grupos funcionales que -- marcan el efecto terapéutico. El éster palmítico del cloranfenicol fué sintetizado para reducir el sabor ácido del antibiótico; esta forma insoluble e insípida tiene menor actividad antibiótica. A través de su paso a través del tracto gastrointestinal es continuamente hidrolizado al alcohol activo, lo que prolonga su tiempo de actividad; una suspensión oral equivalente a 500 mg. de cloranfenicol provee un nivel sanguíneo detectable por doce-

horas. Igualmente el benzoato ciclopentil propionato y dipropionato, que son esterés del estradiol, son absorbidos y lentamente hidrolizados al compuesto activo, lo que redundo en un incremento de la duración del efecto.

Algunos principios activos como la digitoxina, propamida- y sulfametoxipiridazina son inherentemente de acción prolongada cuando se administran oralmente debido a sus propiedades físicas y químicas.

La duración de la actividad de un principio activo puede ser prolongada por la reducción del grado de absorción, disminuyendo la biotransformación y reduciendo la excreción.

Las técnicas farmacéuticas usadas para formular productos de liberación sostenida se basan en el control de la liberación o de la disponibilidad, así como limitando el grado de absorción.

Dentro de estos métodos tenemos:

1.- Desintegración controlada.

Si se recubren partículas con diferentes sellantes o con diferentes grosores de un mismo sellante, las partículas con menor cantidad de un mismo sellante se liberan más pronto que las que tengan una capa mas gruesa, lo que nos proporciona una liberación gradual del principio activo.

La forma de introducción en el mercado de estos productos se conoce como Spansule, que son cápsulas de gelatina dura que-

contiene un gran número de pellets recubiertos con diferentes - sellantes y otros pellets sin recubrir que alcanzan rápidamente el nivel terapéutico y lo mantiene: la distribución de los pellets se hace estadísticamente para obtener la liberación sostenida. En una forma típica se usan cuatro grupos de cien pellets cada uno, conteniendo cada grupo, aproximadamente, la misma cantidad de principio activo, y el total de medicamento es de dos a cuatro veces el promedio de la dosis de adulto que se da en una forma de dosificación standard.

Dentro de la técnica de fabricación se observan ciertas variaciones de que no se obtendrá un recubrimiento homogéneo de todos los pellets de cada grupo, sino que estos presentan una variación del 30 al 40% del promedio total, aunque esto presenta la ventaja práctica de que el nivel sanguíneo se sostendrá por los pellets que se desintegran antes y después del tiempo teórico.

En su producción cada pellet comienza como una esfera de azúcar o un granulo de principio activo y sacarosa de malla número 12 a 40, sin llegar a ser homogéneo. Usando jarabe se recubren los gránulos no homogéneos con una técnica de recubrimiento normal hasta que se obtiene un tiempo de desintegración adecuado. Una cuarta parte de los pellets corresponde a los no cubiertos que proveen un efecto inmediato. El resto de los pellets se rotan uniformemente en un bombo y son esparcidos con monoes--

tearato de glicerilo y cerca de abejas en tetracloruro de carbono. Esta formulación se puede variar con el uso de lípidos insolubles y digeribles como la cera de laurel, cera de carnauba, - colesterol y parafina en combinación con otras sustancias digeribles y dispersibles en agua, como el estearato de diglicol, - alcoholes de alto peso molecular, de tipo graso, como el ácido estearílico y ésteres grasos de alto peso molecular. La desintegración se controla por la composición y el grueso del recubierto aplicado. Cabe aclarar que los pellets son recubiertos con diferentes números de capas de sellante, dando cuatro diferentes grupos, como se especificó anteriormente.

Se obtiene por el uso de este método una uniformidad de la liberación mayor que con otras formas convencionales, pues si falla un pellet, el rango terapéutico se conserva, a diferencia, por ejemplo, de la administración de una sola tableta cubierta; además se conserva una distribución más o menos uniforme a través del tracto gastrointestinal, lo que redundará en una mayor superficie de absorción.

La desintegración de los pellets depende de la permeabilidad propia de cada mezcla de recubierto a cada pH dado.

Existen otros métodos de recubierto cuya desintegración está dada por la sensibilidad de la película a cada intervalo de pH, con lo que varía la disolución de la cubierta. Ejemplo de esto son los pellets empacados en forma de Medules, que con-

siste en pellets recubiertos de un polímero de ácido estireno--maléico, que no se desintegra al pH gástrico.

Este mismo concepto se ha aplicado a tabletas comprimidas en las cuales el granulado es recubierto por sellantes como shellac y etil celulosa, este granulado se mezcla con otro que no se halla recubierto y después se procede a su compresión. El recubierto es lo suficientemente elástico para no romperse durante la compresión.

2.- Erosión.

Por esta técnica se consigue la liberación sostenida sin que la forma farmacéutica pierda su geometría.

La liberación del principio activo es independientemente del pH y depende de la cohesión de pequeñas partículas de la superficie de la forma farmacéutica y de la disolución del principio activo contenido en estas.

Una erosión constante desde la superficie provee el principio activo necesario para mantener el nivel terapéutico, y al reducirse la superficie de contacto de la forma, se reduce el - volúmen de fármaco liberado proporcionalmente. Este efecto es - eliminado usando una forma cilíndrica con un diámetro relativo al grueso de la forma, lo que proporciona una superficie de erosión esencialmente constante y el principio activo es liberado- y disuelto en un rango más o menos constante.

Su producción se efectúa dispersando el fármaco en grasas y ceras fundidas, esta suspensión se vacía, para su enfriamien-

to en cilindros fríos; por medio de espreas, la mezcla se granula en frío y se comprime también en frío. También se logran tabletas de acción sostenida basadas en el mecanismo de erosión - mezclando con principio activo en polvo el jarabe con que se recubre la tableta de partículas de liberación sostenida; el jarabe nos proporciona el principio activo necesario para dar la -- CME rápidamente. Esto se aplica también al grageo por compresión.

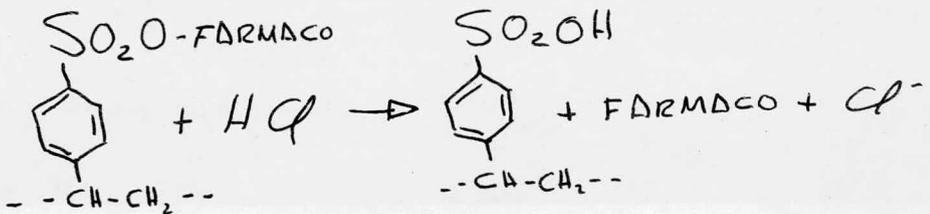
3.- Lixiviación.

Mediante esta técnica se consigue una disolución del fármaco estacionaria desde una matriz insoluble que permanece in-- tacta, formada por polímeros insolubles en agua como son el metilacrilato o el metil metacrilato, polietileno, poliestireno y polímeros celulósicos, que pasan inalterados a través del tracto gastrointestinal y son eliminados en las heces. La lixivia-- ción del fármaco se lleva a cabo a través de los poros y de los canales superficiales para proveer un efecto inmediato, los poros y canales más profundos liberan el fármaco que mantiene el nivel terapéutico constante. La liberación del fármaco depende en sí de la porosidad y el radio entre la superficie expuesta - para la disolución del fármaco y la matriz insoluble. Y estos - factorès no son afectados por la concentración enzimática.

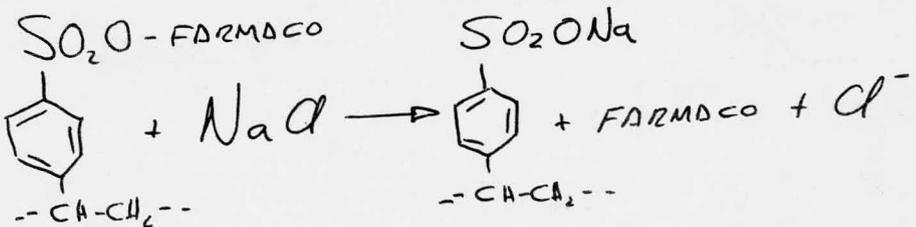
4.- Resinas de intercambio iónico.

Los fármacos iónicos pueden ser complejados con resinas - para formar resinatos en el caso de fármacos básicos y sales de

la resina en el caso de fármaco ácidos, que son muy solubles. La rapidez con que este tipo de equilibrio se alcanza sugiere que solo la carencia de agua y la difusión lenta proveen la liberación sostenida. En la mayoría de productos de este tipo, una amina o fármaco básico, como son las anfetaminas, efedrina y feniltoloxamina, se absorben en una resina de intercambio catiónico, de poliestireno sulfonado. Este resinato insoluble libera al fármaco por doble descomposición en que el principio activo es reemplazado por el ión hidrógeno del estómago.



y por un catión en el intestino



El rango de liberación depende de la selección de la resina y de los iones presentes en el sitio de liberación. Si el-

rango de liberación depende solo de la concentración de los iones, que se puede considerar constante, la liberación a partir de un resinato dado puede ser predecible, continua y controlada. Si el tamaño globular del resinato es pequeño, el principio activo se libera más rápidamente que de un tamaño globular mayor, porque el pequeño presenta una mayor superficie de contacto y nos brinda una elución más rápida durante el intercambio de iones; y en consecuencia los glóbulos menores nos dan una acción tan prolongada como los mayores. La interacción que ejerce el soporte sobre la elución del fármaco del resinato nos afecta el grado de liberación. Por ejemplo; un complejo tánico insoluble puede ser preparado haciendo reaccionar una amina terapéuticamente activa en solución alcohólica con un 20% de ácido tánico en exceso. La liberación será retardada por la adición de ácido poligalactourónico al producto. Como la liberación es influenciada por el pH, esta varía considerablemente debido a las variaciones biológicas. (8,29,34).

Obviamente este método está restringido a aquellos medicamentos capaces de formar tanatos.

Como una conclusión de lo mencionado anteriormente se presenta un balance de las ventajas y desventajas que presentan en general las formulaciones de liberación controlada.

VENTAJAS.

- 1.- Administración sencilla.
- 2.- Mantenimiento del nivel sanguíneo por largo tiempo.
- 3.- Reducción de molestias al paciente tanto por liberar solo la cantidad necesaria para alcanzar la CME, como porque el paciente toma menos veces el medicamento.
- 4.- Es más barato para el paciente, a largo plazo.
- 5.- Se reducen las faltas de administración por olvido.
- 6.- Equipo convencional de fabricación en la mayoría de los casos.
- 7.- Mayor control de la dosificación.
- 8.- El principio activo está protegido contra cambios en las condiciones orgánicas.
- 9.- Mayor control médico sobre el paciente.
- 10.- Un principio activo poco soluble es más controlado en su absorción y muchas veces esta es la única formulación estable.
- 11.- Se controla la biodisponibilidad.
- 12.- No se desperdicia principio activo.
- 13.- Reduce costos por control de calidad.
- 14.- Reduce costos por reducir el número de defectivos.
- 15.- Es más útil que las formas convencionales en los tratamientos crónicos.
- 16.- Son muy estables.

17.- Son formas farmacéuticas sofisticadas, lo que hace -
la dosificación más exacta.

DESVENTAJAS.

- 1.- Costo elevado de producción, si es reducida esta.
- 2.- Manipulación del producto.
- 3.- En ocasiones, la administración es difícil.
- 4.- Procesos de manufactura.
- 5.- Areas de fabricación, en ocasiones.
- 6.- Idiosincrasia.
- 7.- Personal capacitado

HISTORIA DE LOS IMPLANTES

La definición encontrada en el Pharmaceutical Handbook, décimo octava edición, de 1970, dice que los implantes son pequeñas tabletas estériles compuestas por hormonas insolubles - en agua, como el acetato de desoxicorticosterona y testosterona. Su peso nominal es menor de 50 mg, su diámetro oscila entre 2-2.5 mm. Para pesos nominales mayores de 50 mg, el diámetro está entre 4.25-4.75 mm. Son implantadas intramuscularmente o subcutáneamente, por medio de una operación de cirugía menor, cuando constituyen depósitos de larga duración, son producidos por fusión y moldeo de la hormona ó por compresión de -- los cristales estériles, y carecen de excipientes. Se presentaran aséptica o estérilmente por secado a calor de acuerdo con el punto de fusión de la hormona. (35)

Fueron incluidos por primera vez en la United States -- Pharmacopeia XIV edition, como "Pellets". En 1953 fueron introducidos por Brit. Inicialmente se consideraron como tales, -- "aquellos comprimidos cilíndricos alargados, preparados solamente con el principio activo, de naturaleza hormonal, utilizados para implantación subcutánea, y obtenidos por fuerte compresión o fusión." (16, 43)

Esta definición actualmente no puede tomarse como válida, por la evolución a que han estado sujetos los implantes.

I.- IMPLANTES DE PRINCIPIO ACTIVO PURO

1.- DE FARMACO SOLIDO

II.- IMPLANTES DE MATRIZ APLICADA

2.- DE FARMACO EN SOLUCION DILUIDA

IMPLANTES

a) ADSORBIDO

b) ESPREADO

c) ENCAPSULADO

III.- IMPLANTES DE MATRIZ GRANULAR

La definición que consideramos más adecuada en el presente, es la siguiente: Los implantes, son formas farmacéuticas de acción sostenida, sólidas o semisólidas, estériles, cuya fabricación se lleva a cabo asépticamente, por procesos de moldeo, compresión con o sin recubrimiento, y están destinados a la implantación subcutánea o intramuscular.

FACTORES FISICOQUIMICOS QUE AFECTAN LA ABSORCION A PARTIR DE LOS IMPLANTES.

La comprensión del proceso de absorción de un implante se reduce al entendimiento de la cinética de disolución "in vivo", porque la liberación del principio activo de un implante, en la mayoría de los casos, es un proceso más lento que el paso de principio activo a través de la membrana en el sitio de absorción. La absorción es entonces limitada por el grado de disolución.

A continuación se discutirán cada uno de los factores -- que pueden tener una influencia determinada en la absorción de fármacos implantados.

1.- Influencia de la forma geométrica del implante: Por largo tiempo se han venido usando implantes de tres formas primordiales: cilíndricos, esféricos y biconvexos. En cada forma el grado de absorción es proporcional al área superficial del implante a un tiempo dado; por lo que el desgaste de la forma geométrica a través del tiempo limita el grado de ab-

sorción. Así, en la forma cilíndrica la absorción dependerá de la altura y radio del cilindro. (37)

Los modelos matemáticos que analizan este factor y los posteriormente citados serán objetivo de un estudio subsecuente (4,20)

2.- Area superficial del sólido: Se ha demostrado experimentalmente que el grado de absorción de un fármaco liberado de un implante, es directamente proporcional al área expuesta a los fluidos orgánicos en el sitio de implantación. Como es obvio, esta área superficial es una función directa de la geometría del implante. (3)

El área superficial efectiva de un implante está sujeta, entre otros, a la distribución del tamaño de partícula en la preparación y de la técnica de inyección, ya que en la implantación se puede lograr que las caras del implante estén en contacto con diferentes tejidos, cada uno de los cuales tiene distintas cualidades fisiológicas, como son la vascularización y las diferencias en la afinidad fármaco-tejido. (36,37)

Si la forma física del implante es simétrica existe una proporcionalidad directa entre el grado de absorción y el área superficial, independiente del tiempo. Esto se ha demostrado experimentalmente con cilindros que tienen un valor igual de diámetro y altura inicial.

3.- Coeficiente de difusión: El grado de absorción de un fármaco sólido es directamente proporcional al coeficiente de difusión de la molécula en disolución y puede pensarse que es una medida de la resistencia a la libre solución del fármaco en los fluidos corporales. (40)

El coeficiente de difusión "D" de una molécula neutra está dado por la ecuación de Einstein-Stokes:

$$D = k' T / 6 \pi \eta r \quad \text{Ec. 14}$$

donde "D" es el coeficiente de difusión, k' y π son constantes, T es la temperatura absoluta, η es la viscosidad del medio y r es el radio de la molécula difusible. A una temperatura dada, todos los términos, excepto r, son constantes. Considerando moléculas esféricas, experimentalmente se ha demostrado que las moléculas de bajo peso molecular (pequeño radio) tienen coeficientes de difusión mayores que las de mayor peso molecular y en consecuencia tienen mayores grados de absorción por unidad de área. (36)

De la misma forma el coeficiente de difusión depende de la naturaleza de la matriz involucrada en la manufactura; es decir, de la difusividad del fármaco en el medio homogéneo de la matriz. (20)

Se presenta además el caso de implantes de fármaco puro que poseen acción sostenida en virtud de la estructura molecular de la sustancia, como es el caso del pamoato de benzfe-

tamina, el cual al disolverse en un medio ligeramente ácido forma una capa de difusión iónica de pamoatos, los cuales liberan controladamente los cationes de benzfetamina y en consecuencia la liberación solo se ve afectada por la ecuación de Einstein-Stokes. (21)

- 4.- Solubilidad: Para que un fármaco tenga una absorción adecuada es necesario que exista cierta proporcionalidad entre la absorción requerida y la solubilidad del fármaco en los fluidos que rodean al implante. La solubilidad de un principio activo a una temperatura dada depende de muchos factores como son la solubilidad específica a esa temperatura, el pKa, el pH del fluido adyacente, formas polimórficas o solvatadas y otros; revistiendo importancia básica el hecho de que la mayoría de los fármacos son ácidos y bases débiles, por lo que, el pH del medio de disolución afectará esta forma primordial. Otros factores, como es el polimorfismo, provocan alteraciones tan pequeñas que se consideran despreciables, pudiendose decir lo mismo de la solvatación, salvo en casos especiales como el terbutilacetato de prednisolona que en forma solvatada difiere en sus grados de absorción. (4,31,36,27,40)

- 5.- Grosor de la capa de difusión: El grado de absorción de un fármaco sólido es inversamente proporcional al grueso de la capa de difusión "d". Como el fluido que circula alrededor-

del implante es no turbulento, el grueso de la capa de difusión puede ser estimado por:

$$d = \sqrt{hL / v\rho} \quad \text{Ec. 15}$$

donde h es la viscosidad del medio alrededor del sólido, L es la dimensión lineal de la superficie expuesta al medio, v es la velocidad de agitación y ρ es la densidad del medio. Como se ve en No. 15, mientras que la velocidad de agitación aumenta la absorción, un incremento de viscosidad disminuye la misma. (36)

6.- Densidad del implante: La densidad de los implantes hechos a partir de fármacos puros, depende de la presión de compresión usada en su manufactura y esta densidad por si misma no tiene influencia en el grado de absorción. (36) Sin embargo esta variación en la compresión afecta también al cociente peso/área y, como sabemos, el grado de absorción es directamente proporcional al área del implante expuesta a los fluídos corporales a un tiempo dado. En conclusión, la densidad afecta solo indirectamente en el grado de absorción. (4, 26)

En implantes de matriz aplicada se observa que la densidad del implante permanece constante en el sitio de aplicación y por lo tanto, la absorción es independiente de la densidad.

7.- Tamaño de cristal: El tamaño de cristal usado en la preparación del implante no tiene una gran influencia sobre el gra

do de absorción, dado que el grueso de la capa de difusión es siempre mayor que el tamaño del cristal y que los procesos de manufactura impiden irregularidades significantes en la superficie del implante. (36,4,27)

- 8.- Presencia de diluentes: La presencia de estos compuestos en la formulación de un implante brindarán al mismo características que les de la estructura y propiedad del diluyente, pudiendo establecerse el efecto en una relación de afinidad del diluyente con el principio activo, al cual dará una mayor o menor velocidad de disolución en los fluidos que rodean al implante. (1)

Como el fin de la adición de un diluyente es dar volumen a la forma, se buscará que este sea completamente inerte.

- 9.- Coeficiente de reparto lípido-agua: Es una propiedad inherente a cada principio activo incluido en un implante particular y está en función de la estructura química y las propiedades del principio activo de que se trate, ya que el coeficiente de reparto afecta directamente la absorción porque representa el grado de liposolubilidad y solubilidad en los fluidos que rodean al implante y este grado es una representación cuantitativa de la absorción del propio principio.

- 10.- Tortuosidad: La tortuosidad de un implante se refiere a las irregularidades superficiales del mismo debidas a la in

clusión de cristales de fármaco en una matriz granular, lo que redundaría prácticamente en un mayor área superficial que provocaría diferencias significativas en el grado de liberación en el caso de implantes con concentraciones de principio activo muy pequeñas. Este problema se elimina añadiendo pequeñas concentraciones de agente tensoactivo a la formulación durante su fabricación. (14)

- 11.- Porosidad: Los orificios que atraviesan el implante desde la superficie al interior, constituyen la vía por la cual se lleva a cabo la lixiviación del fármaco. Por lo tanto el grado de fármaco liberado por lixiviación depende de la porosidad y el área superficial del implante que representan el área de contacto total con el fluido circundante. La lixiviación también se puede llevar a cabo por fracturas, mediante el mismo mecanismo explicado. (14, 20)

FACTORES BIOLÓGICOS QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE UN IMPLANTE.

Los factores biológicos son más difíciles de evaluar -- pues dependen de casos especiales como son los factores fisiológicos de cada especie tratada, la variabilidad biológica entre los individuos de esa especie, el tiempo de permanencia -- del implante, el sitio de implantación. etc.

- 1.- Fagocitosis: Aunque inicialmente se pensó que la fagocitosis tenía particular importancia en la absorción de un fármaco

maco a través de un implante, se ha demostrado que esta -- carece de influencia salvo en el caso de que el implante -- desencadene una respuesta orgánica debido a la prolongada -- permanencia del implante dentro del organismo. (4,36)

2.- Necesidades fisiológicas del animal y Sexo: Estos dos factores afectan de la siguiente manera:

a.- Necesidades fisiológicas del animal: Este aspecto puede ser tratado bajo dos puntos de vista.

1.- Función de la solubilidad: Dado que el grado de ab sorción está en función de la solubilidad, las necesidades fisiológicas no tienen injerencia en dicha absorción.

2.- Función de la concentración del fármaco: Cuando el grado limitante de la absorción sea la concentración del fármaco en la capa de difusión alrededor del implante y la concentración del fármaco locali zado en los fluidos y membranas que están en contacto con el implante, entonces las necesidades -- fisiológicas de un animal deben controlar la con-- centración de fármaco en los fluidos en la membrana, en algunos casos. (4, 36)

b.- Sexo: Se ha concluído que carece de influencia signifi cativa, salvo en el caso de fármacos hormonales de tipo sexual.

3.- Edad del animal: La edad de un animal no influye "per se" - si no por los fenómenos que acarrea este hecho, como son -- diferencias en el metabolismo y en la temperatura. Estos -- cambios, perceptibles con la edad, son específicos de cada especie, por lo que se deben tomar en cuenta para el desa-- rrollo de una formulación en especial. (4)

4.- Diferentes especies: Las diferencias de este tipo se deben a la capacidad enzimática característica de cada especie, - pero se excluyen los cambios de temperatura enumerados en - edad del animal. (4)

5.- Encapsulación: El fenómeno de la encapsulación está constituído por la formación de una cápsula de tejido fibroso que se forma alrededor del implante. Este problema es exclusivo de aquellos implantes de duración muy prolongada (alrededor de tres meses o más). Y aunque se considera un factor importante, no se ha demostrado aún cuantitativamente la significancía de su influencia, pero se ha propuesto que sí ejerce influencia significativa en el grado de absorción. Este estará en función al grueso de la cápsula.

Existen estudios que niegan la importancia de este factor y sostienen que la cápsula está formada por tejido fibroso -- vascularizado en virtud del cual el fármaco se disuelve en - los fluídos que lo llevan al sitio de acción y como la solubilidad es el factor determinante de la absorción, esta perte

manece constante.

Nosotros apoyamos esta tesis, salvo en el caso de que la acción requerida sea localizada en el sitio de implantación, en el cual existirán diferentes selectividades entre los tejidos fibroso y normal y el fármaco, convirtiéndose la cápsula en una barrera más entre el implante y el sitio de absorción.

6.- Formaciones "fantasmas": Se entiende por "fantasma" aquella sustancia proteinacea circulante en el fluido que rodea al implante y que en cierto momento bloquea los poros, retarda la liberación del fármaco a partir del implante, impide que el fluido interactúe con el fármaco y dificulta la disolución del último.

Se ha concluido que los "fantasmas" no afectan en una medida apreciable, excepto cuando el implante sea demasiado pequeño, posea un tamaño de poro muy reducido, o dure largo tiempo implantado, y aún en estos casos, la influencia no es significativa. (4.36)

7.- Sitio de implantación y movimiento corporal: La importancia de este factor no se ha demostrado, ya que existen pocos estudios al respecto. La influencia que en un momento dado puedan ejercer estos factores es la siguiente:

a.- Si el sitio de implantación está muy vascularizado el implante está sujeto a una agitación mayor, lo que au--

menta la cantidad liberada por unidad de tiempo.

b.- Si se aplica masaje sobre el sitio de implantación se aumenta la disolución porque el masaje aumenta el grado de absorción por aumento de temperatura y de agitación.

(4,36,24,30)

8.- Temperatura: Los cambios de temperatura probados en una formulación muestran diferentes grados de liberación del fármaco, lo que nos obliga a pensar que estos cambios de temperatura alteran definitivamente el grado de absorción. Esto último es muy difícil de evaluar, a menos que se experimente con una sola especie animal, lo cual hasta ahora no se ha hecho. Pero es importante hacer notar que se deberá desarrollar una diferente formulación que dé las características necesarias para cada especie en particular. (5,4,36)

MODELO MATEMATICO DE LA LIBERACION A PARTIR DE IMPLANTES.

El modelo matemático de la liberación de un fármaco a partir de un implante debe ser contemplado desde dos diferentes puntos de vista:

A.- Extracción de un medicamento a partir de un proceso simple de difusión a través de una matriz homogénea. El fármaco se libera sucesivamente desde la superficie del cristal dentro de la matriz como se muestra en la figura No. 7

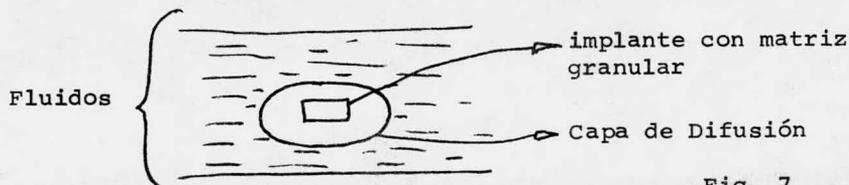


Fig. 7

B.- Lixiviación del medicamento por el fluido que es capaz de entrar a la fase fármaco-matriz a través de poros, fracturas y espacios intergranulares, como se ilustra en la figura No. 8

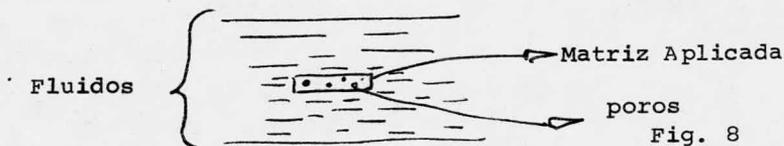


Fig. 8

La cantidad total de principio activo liberado a partir de un implante sumergido, que actué como tal, estará determinado por la relación:

$$Q = \sqrt{Dt(2A - C_s)} C_s \quad \text{Ec. 16}$$

donde Q es la cantidad de principio activo liberado después -- del tiempo t, D es el coeficiente de difusión del fármaco en -- el medio homogéneo de la matriz, A es la cantidad total de prin-- cipio activo presente en la matriz por unidad de volúmen y Cs -- es la solubilidad del fármaco en los componentes de la matriz.

a.- Liberación a partir de un sistema planar de matriz granu-- lar: no obstante que con este tipo de matrices la libera-- ción está en función del grueso de la capa de difusión, se -- presenta conjuntamente un proceso de lixiviación a través--

de las aberturas intergranulares y la relación anterior debe ser modificada para el volúmen efectivo en el que se -- presenta la difusión y puede ser expresado como:

$$Q = \sqrt{\frac{D E}{\tau}} (2A - E C_s) C_s t \quad \text{Ec. 17}$$

donde τ es el factor de tortuosidad en el sistema capilar y es aproximadamente igual a tres y E es el factor de porosidad de la matriz.) La derivación de la expresión anterior es esencialmente igual a la de la ecuación No. 16, excepto que el área de corte seccional del camino difusional debe ser reducido por el factor de porosidad E , lo mismo que la solubilidad aparente del fármaco por unidad de volúmen. El factor de tortuosidad τ se incluye para corregir el camino longitudinal debido a las excursiones laterales presentes.

Para ambas ecuaciones se presupone un estado pseudo-estacionario y están derivadas para fármacos sólidos.

Mientras que el factor de porosidad en la ecuación No. 4 se refiere a la porosidad de la porción, esta difiere de la porosidad inicial de la matriz. La diferencia corresponderá al volúmen del espacio libre dejado por el componente extraído. Así:

$$E = E_0 + K A \quad \text{Ec. 18}$$

para sistemas donde el principio activo es el único com---
 puesto extractable, el término K se introduce para conver-
 tir [(A) a su volúmen fraccional] y K es igual al volúmen es-
 pecífico del fármaco, si [(A) se expresa en gramos del Fár-
 maco por mililitro.] Para aquellos casos en que la porosi-
 dad inicial ϵ_0 sea muy pequeña y el volúmen ocupado por el
 fármaco en la matriz es grande, \sqrt{K} similar a $\sqrt{K_A}$, se trans-
 forma a:

$$Q = A \sqrt{DK/\gamma (2 - K C_s)} C_s t \quad \text{Ec. 19}$$

y para este sistema aparecerá que la fracción de principio
 activo liberado es independiente de A .

b.- Liberación a partir de un implante esférico teniendo una -
 matriz homogénea aplicada: Cualquier intento para obtener-
 una solución exacta para un sistema de este tipo es imposi-
 ble, tomando en cuenta el hecho de que se necesitaría una-
 descripción exacta del patrón de distribución de las partí-
 culas dispersas en la matriz.

Una solución matemática razonablemente precisa y útil está
 basada en la suposición de un sistema bidimensional. Pode-
 mos asumir, para el caso, que (A) sea mucho mayor que C_s y
 que un estado pseudo-estacionario se presenta durante el -
 proceso de lixiviación y que el frente estará formado en-
 tre las partículas lixivadas de la esfera y la porción no

tocada. Este estado se muestra en la figura No. 9

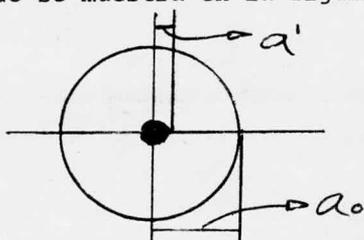


Fig. 9

donde " a_0 " es igual al radio del implante completo y " a' " es el radio de la porción no lixiviada y " a " es el radio polar de -- cualquier región bajo consideración y los símbolos que aparecen son los mismos anteriormente expresados.

Es evidente que para " a " menor que " a' " el gradiente de -- concentración del sistema es esencialmente cero. La concentración en la región entre " a' " y " a_0 " será una función de " a " -- y debe ser rearmada por la ley de Fick. En un estado pseudo estacionario como el descrito la cantidad total de material SdQ que comienza a ser liberado por unidad de tiempo dt , estará da da por la ley de Fick como:

$$\frac{SdQ}{dt} = -4\pi a^2 D \frac{dc}{dt} \quad \text{Ec. 20}$$

donde S es el área de difusión para " a' " menor o igual que " a " y " a " menor o igual que " a_0 ". Integrando desde " a " hasta " a_0 " -- obtenemos:

$$\left(\frac{S \Delta Q}{dt} \right)_t \left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a_0} \right) = 4\pi D C_a \quad \text{Ec. 21}$$

donde "Ca" es la concentración en "a", o:

$$\left(\frac{S \Delta Q}{dt} \right)_t = \frac{4\pi D C_a}{\left(\frac{1}{a} - \frac{1}{a_0} \right)} = \frac{4\pi D C_s}{\left(\frac{1}{a'} - \frac{1}{a_0} \right)} \quad \text{Ec. 22}$$

desde que "Ca" es igual a "Cs", cuando "a" es igual a "a'" y -
"Ca" igual a cero cuando "a" es igual a "a_0"

$$C_a = C_s \frac{a'}{a} \frac{(a_0 - a)^0}{(a_0 - a')} \quad \text{Ec. 23}$$

y esta es una expresión que se refiere a la concentración de -
"a" en la región de "a'" menor que "a" menor que "a_0". Es apa-
rente que la cantidad total de fármaco contenido en el implante
al tiempo "t" es la suma de la porción no lixiviada (a me-
nor que a') y aquella en la región no saturada con el fármaco-
(a' menor que a y menor que a_0). Y en un sistema en que "A" es
mucho menor que "Cs" la concentración residual en el implante-
se calcula por:

$$F_r = \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 \quad \text{Ec. 24}$$

Esta ecuación es también válida para implantes esféri-
cos de matriz granular.

De acuerdo a las ecuaciones anteriores se puede cons-
truir una gráfica de liberación con respecto al tiempo, obte-
niéndose una liberación lineal, en un rango amplio y en forma-
semilogarítmica, tomando en cuenta que el área expuesta del --

implante es " $4 \pi a_0^2$ ".

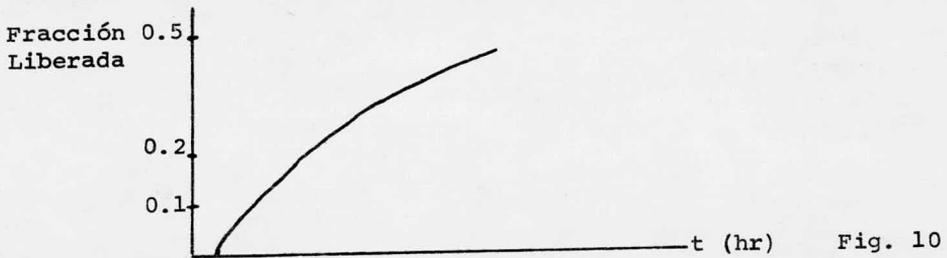
Higuchi sostiene que los grados de liberación relativos (la fracción liberada por unidad de tiempo) a partir de implantes de este tipo y a la solubilidad y al coeficiente de di fusión del principio activo. (20)

En este modelo solo se han tomado en consideración los factores que influyen esencialmente en la liberación de un fármaco a partir de un implante. En los sistemas reales un número mayor de variables se presenta, modificando el comportamiento total del implante, que difiere del obtenido teóricamente a -- partir de las ecuaciones. Los sistemas de superficie cubierta y las matrices que tengan alteraciones significativas con la humedad no pueden ser tratadas con este modelo, mientras que -- en sistemas reales los patrones de liberación varían, con es-- tos factores, y cualquier intento que se haga para aplicar es-- tas ecuaciones debe ser hecho teniendo esto en mente.

Habrán también casos específicos en los que se difiera -- significativamente de este modelo, como son aquellos implantes que contengan una alta concentración de principio activo que -- al lixivarse debilitará la estructura de la matriz y producirá erosión, lo que provocará la diferencia en los resultados. -- Otro efecto que no se considera en este tratamiento es la in-- fluencia del flujo inducido del disolvente hacia adentro del -- implante, lo que se provoca por agitación externa. Este efecto

será importante en implantes de alta porosidad.

En la figura No. 10 aparece la gráfica de los datos experimentales del grado de liberación de medicamentos de acción sostenida, para fármacos relativamente insolubles en los fluidos tisulares y fuertemente comprimidos y se construye la gráfica en la forma del cuadrado de la fracción liberada contra el tiempo de extracción.



Los datos de extracción que aparecen en la gráfica presentan una zona de retardo que corresponde probablemente al tiempo requerido para la humectación del implante. Esto es seguido por un patrón de liberación que es cercano al predicho por la ecuación No. 11 (20)

Como la liberación a partir de un fármaco se cree que puede seguir cinéticas de cero y primer orden, a continuación se tratarán las ecuaciones que definen cada caso. (6,7,27,21)

El primer paso para el estudio cinético de la liberación es el adoptar el modelo compartamental siguiente:

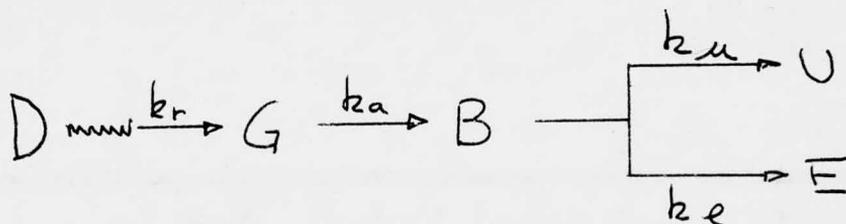


Fig. 11

donde:

D es la concentración del fármaco remanente en el implante,

G es la concentración del fármaco en el sitio de absorción,

B es la concentración de fármaco en los tejidos de distribución
(a los que por simplicidad nos referiremos como nivel sanguíneo)

U es la concentración del fármaco en la orina,

E es la concentración del fármaco metabolizado,

k_r es la constante de liberación del fármaco a partir del implante, con subíndices 0 y 1, de acuerdo a la cinética de liberación.

La línea ondulada se usa con k_r para indicar que también la liberación a partir de la forma dosificada es variable.

k_a es la constante de absorción,

k_e es la constante de liberación del fármaco inalterado,

k_u es la constante de eliminación del fármaco biotransformado,
por todas las rutas.

$k_d = k_e + k_u$ (por propósitos de simplicidad)

El volúmen compartamental es el mismo en todos los casos, para que los datos obtenidos sean independientes del volúmen y se eliminan las reacciones reversibles. El principio activo es completamente absorbido y después de la absorción es inmediatamente biodisponible.

D_t es la concentración de fármaco en el sitio de absorción al tiempo cero, y es, por tanto, la dosis inicial. F_t es la fracción de la dosis disponible inmediatamente. W es el tiempo en el que se dá la dosis total, o sea el principio activo disuelto o que se encuentra en una forma rapidamente solubilizada. La concentración del principio activo en la forma dosificada, al tiempo cero, es la dosis de mantenimiento " D_m " y " F_m " es la fracción de dosis necesaria para mantener en un punto óptimo la concentración en sangre por un período prolongado " W ".

Liberación por cinética de primer orden: Si entendemos " T_p " como el tiempo en que aparece el pico de máxima absorción del fármaco, dado por la relación;

$$T_p = \frac{2.3}{k_r' - k_d} \log \left[\frac{k_r' (k_a - k_d)}{k_d (k_a - k_r')} \right] \quad \text{Ec. 25}$$

la concentración del fármaco en el punto de máxima absorción deberá caer dentro del rango terapéutico y deberá mantenerse constante a través del período de acción necesario. Esto se lo

gra, como expresamos anteriormente, igualando los valores de - las constantes de absorción y eliminación del fármaco, o sea, - " $k_a = k_d$ "; en el caso que " k_a " sea mucho mayor que " k_d " se puede lograr la igualdad regulando la liberación del fármaco del implante, o sea, regulando la constante de liberación " k_r^1 ", - logrando con esto un descenso del valor de la constante k_a .

El valor ideal de k_r^1 para un implante dado puede ser - calculado experimentalmente a partir de la ecuación 12.

Cuando se hace uso del retardo inicial, existen dos --- aproximaciones para la k_r deseada:

- a.- la forma dosificada en mantenimiento puede proveer fármaco en una forma aproximada de orden cero (actualmente se sabe con seguridad que es de primer orden)
- b.- con un grado total de liberación dado por " $k_d B_d$ " o el pico de nivel sanguíneo producido por una sola dosis de sostenimiento, esta puede ser colocada en un punto entre el - pico de la dosis inicial y el tiempo deseado de acción sostenida.

En el primer caso la porción sostenida debe empezar a - liberarse al " T_p " de la porción inicial. El fármaco liberado a partir de la forma dosificada en " t " horas debe ser igual a la pérdida del fármaco en el mismo intervalo, asumiendo un nivel-sanguíneo constante.

$$D_m (1 - e^{-kr't}) = k_d B_d t \quad \text{Ec. 26}$$

siendo el producto expresado, " $k_d B_d t$ ", el nivel sanguíneo terapéuticamente activo que hay que mantener por el período necesario.

Como se muestra en la figura No. 12 el nivel sanguíneo se mantiene por la conjunción de las dosis iniciales y las dosis de mantenimiento, siendo calculadas estas últimas por:

$$D_m = \frac{k_d}{k_r'} (B_d - B_r) e^{kr'(T_p - r)} \quad \text{Ec. 27}$$

donde " r " es un factor de corrección en la computadora usada para construir la gráfica, y tiene un valor de $4.6/k_a$.

Este modelo cinético es válido si consideramos al implante capaz de proporcionar una dosis inicial que brinde un nivel terapéutico (localizada en la superficie inicial del implante) y que por desgaste de la forma libera la concentración necesaria para el mantenimiento de este nivel, a través del tiempo.

Liberación por cinética de orden cero: Desde una dosis disponible inmediatamente la concentración sanguínea a cualquier tiempo es una función de " k_a , k_e " y la concentración del fármaco en el sitio de implantación se cuantifica usando la ecuación No. 15:

$$B_t = \frac{D_i k_a}{k_d - k_a} (e^{-k_a t} - e^{-k_d t})$$

Ec. 28

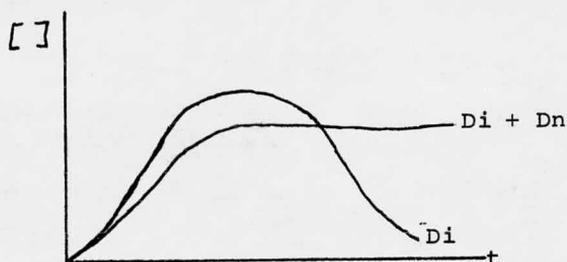


Fig. 12

donde B_t es la concentración del fármaco a cualquier tiempo.

El pico de concentración y el tiempo en que se alcanza este son también función de estos parámetros, como se observa en la siguiente ecuación:

$$T_p = \frac{2.3}{k_a - k_d} \left(\log \frac{k_a}{k_d} \right)$$

Ec. 29

Para calcular la dosis de mantenimiento se utiliza la ecuación:

$$D_m = k_r \cdot h$$

Ec. 30

donde h es el tiempo deseado de acción sostenida.

El grado deseado de disponibilidad " k_r ", puede ser estimado por:

$$k_r = k_d B_d$$

Ec. 31

donde "Bd" es el nivel sanguíneo deseado.

La dosis inicial de una preparación de acción sostenida de liberación de orden cero no puede presumirse que sea idéntica a la dosis disponible inmediatamente, "Db", que produce un pico igual al nivel sanguíneo deseado, porque la porción sostenida de la dosis también provee alguna cantidad de fármaco sobre este corto intervalo y así una gran cantidad de fármaco está disponible para su absorción y rápidamente se obtiene un nivel sanguíneo superior al necesario. La corrección necesaria debe concernir al intervalo de tiempo desde el tiempo cero hasta que la absorción de la dosis inicial es completa, pero como matemáticamente la absorción nunca es completa, para propósitos de cálculo se puede suponer que corresponde al tiempo en que se alcanza el pico máximo. Una simple sustracción de la cantidad gastada por la dosis de mantenimiento en este intervalo produce una corrección aceptable definida por:

$$D_i = D_b - (k_r^0 \times t_p) \quad \text{Ec. 32}$$

Como un ejemplo de esto tenemos a las tabletas cubiertas, donde la cubierta es comúnmente la dosis de mantenimiento que no empieza a ser biodisponible hasta algún tiempo después de -- que la dosis inicial ha sido absorbida.

El cálculo de la constante de orden cero se hace por medio de la concentración sanguínea deseada que se grafica contra el tiempo, lo que al computar nos da una curva de dosis liberada contra el tiempo, donde la dosis total esta dada por

$$W = D_i + D_m \quad \text{Ec.33}$$

Los últimos estudios de liberación a partir de implantes se inclinan por una liberación característica de primer orden.

(6, 7, 27, 21)

Esto lo consideramos válido, pues aunque los parámetros que intervienen en el comportamiento de un medicamento implantado en un ser vivo son múltiples, la liberación sigue fenómenos característicos de primer orden como son: mientras que para una liberación de orden cero el nivel sanguíneo se obtiene por una dosis inicial y posteriores dosis de mantenimiento, en la liberación de primer orden se obtienen niveles sanguíneos más uniformes cuando el grado de eliminación "kd" es alto, haciendo -- que el valor de "kr¹" sea alto (4,28,20)

FORMULACION.

Un implante está formado básicamente por un fármaco dosificado y aditivos, entre los que destaca la matriz, que en la mayoría de los casos es la que permite regular la liberación del fármaco. Otros aditivos usados tienen como finalidad el dar volúmen, cohesión, flujo adecuado durante la fabricación y textura óptima (tensoactivos para eliminar la tortuosidad).

Estos aditivos deben ser inertes al organismo y entre sí, manufacturables con la máxima facilidad posible y cumplir con la función específica por la que se les utiliza.

FORMULACION Y FABRICACION DE IMPLANTES DE PRINCIPIO ACTIVO PURO

Se les llama así a los implantes cuya formulación contiene solo al fármaco dosificado y otros aditivos (que no intervienen en el grado de liberación), debidamente comprimidos. La liberación del fármaco depende principalmente de la solubilidad del principio activo en los fluidos que le rodean y de la cohesión particular que les da la fuerza de compresión.

Para la formulación de este tipo de implantes se deben tomar en cuenta los siguientes parámetros: la solubilidad del fármaco bajo las condiciones requeridas de pH, temperatura, agitación en el sitio de implantación para lograr, mediante la correcta fuerza de compresión, que se libere la cantidad necesaria para ejercer el efecto terapéutico.

Otro método que existe para regular la liberación en implantes de principio activo puro se debe a las propiedades químicas específicas del fármaco, como en el caso de implantes de pamoato de benzfetamina preparados por compresión directa del pamoato, en una base de bromuro de potasio, a una fuerza de 10-toneladas. El pamoato de benzfetamina se disocia en medio ácido y forma una capa de difusión iónica, formada por los aniones del pamoato, con los que interactúan los cationes de benzfetamina, que de esta manera se liberan en proporción constante por unidad de tiempo y en función del grosor de la capa de difusión que se forma (21). El proceso de fabricación de este tipo de implantes consiste en la granulación del fármaco con sus aditivos y su compresión; y para ejercer un apropiado control sobre la forma, es necesario efectuar como control de proceso, una correcta homogenización de los tamaños de partícula de los ingredientes, la mezcla adecuada de los mismos, la humectación necesaria para la granulación de los polvos, el secado y tamización necesarios para lograr la uniformidad y compresibilidad correcta del polvo.

FORMULACION Y FABRICACION DE IMPLANTES DE MATRIZ APLICADA.

Este tipo de implantes se presenta en dos formas diferentes:

a.- Con el fármaco en estado sólido

b.- Con el fármaco en estado líquido, se halla en soluciones saturadas en un disolvente inerte al organismo.

Ambas formas poseen matrices que ayudan al control de la liberación, misma que se lleva a cabo por lixiviación del fármaco a través de poros y fracturas que se presentan en la matriz,-- (fig. No. uno) y son características del material usado para-- la misma. (10)

La liberación del fármaco depende, como ya se dijo, de la fracción del principio activo lixiviada a través de los poros o fracturas, por tanto, es una función de solubilidad del fármaco en los fluidos que penetran a través de los poros y -- por su solubilización extraen el principio activo contenido en el implante. Esta disolución depende de varios factores que -- enumeraremos a continuación:

i.- Solubilidad del principio activo: es una función de la estructura química del fármaco bajo las condiciones de pH y temperatura presentes en el organismo. Así, si el fármaco es-- poco soluble en los fluidos tisulares la lixiviación sera re-- tardada.

ii.- Polaridad de la matriz; influye en la solubilidad-- porque regula el paso del fluido a través del poro o fractura, en virtud de su estructura química. Así, una matriz no polar--

como la de silicón y plástico siliconado permitirá solo en pequeñas cantidades el paso de fluidos polares a través de ella y por lo tanto la solubilización del fármaco es menor.

Un ejemplo que engloba los dos efectos anteriores es el de implantes de estradiol con matriz de polietileno siliconado, (6) la cual es no polar lo que hace que sea poca la cantidad de fluido que penetra por los poros, además el principio activo es liposoluble por lo que la fracción solubilizada es pequeña; esto hace pensar en las ventajas de un implante que provee la hormona durante un período prolongado. Con una sola administración, es posible abarcar un tratamiento completo, y con una dosificación mejor regulada que la proporcionada por un régimen multidosis de un medicamento de acción no prolongada, en el cual el nivel sanguíneo del medicamento oscila en un rango más amplio que el proporcionado por el implante.

iii.- Diámetro del poro: afecta en virtud de las propiedades de la matriz y la solubilidad del fármaco "per se". Con un diámetro de poro mayor penetra más fluido al implante y será mayor la fracción lixiviada. Refiriéndonos al ejemplo anterior, controlando el tamaño del poro de la matriz es posible tener un rango de liberación de fármaco más controlado. (10)

iv.- Difusión del fluido a través de la matriz: esta función del número de poros, el diámetro de los mismos y de la polaridad de las sustancias de matriz.

En el caso de los implantes de estradiol antes mencionados el número de poros aumenta o disminuye la lixiviación a través de la matriz.

v.- Grueso de la matriz: afecta la disolución del fármaco en virtud de la longitud del camino que tiene que recorrer el fluido para llegar al fármaco y el que tiene que recorrer el fármaco solubilizado para salir del implante. Este factor está influenciado por las excursiones del poro, esto es, el fármaco disuelto tiene que recorrer un camino aún mayor, si el canal de lixiviación es tortuoso. (10.14)

vi.- Coeficiente de permeabilidad: este coeficiente está en función de las propiedades de la matriz y está dado por el grado de interacción fármaco disuelto-matriz, o sea, el coeficiente de reparto por el coeficiente de difusión del fármaco, (si aplicamos la primera ley del Fick el grado de liberación está dado por la expresión:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{l} \quad (34)$$

donde M_t es la masa de principio activo liberado, dM_t/dt es el grado de liberación en el estado estacionario. (A) es el área superficial, DK es el coeficiente de permeabilidad, donde D es el coeficiente de difusión, y K es el coeficiente de reparto, l es la longitud del camino recorrido promedio.

Si se construye una gráfica de M_t contra el tiempo, el intercepto $L=l^2/6D$, en el estado estacionario, con el eje del tiempo nos da el valor del coeficiente de difusión y la pendiente, que es dM_t/dt , nos permite calcular el coeficiente de permeabilidad DK)

Para seguir con el caso antes citado los coeficientes de permeabilidad de implantes estrogénicos de matriz de polietileno siliconado presentan valores mayores cuando es estrógeno se presenta como un sólido, que cuando se encuentra en solución diluida mientras que los coeficientes de difusión son --- iguales. Este hallazgo se explica por la considerablemente alta presión de vapor en la forma líquida; y el control de la presión parcial de vapor en la forma encapsulada del fármaco es - un método factible para regular la liberación (6)

vii.- Compatibilidad de la matriz con el principio activo: este factor se refiere a la estabilidad física y química-- que debe presentar un implante como producto terminado. El factor primordial de estabilidad es la característica de ser inerte que debe presentar la matriz; esto evita cualquier posibilidad de reacción entre los componentes de la formulación y la - matriz, y el principio activo mantienen invariables su estructura y concentración. Al desarrollar la formulación de un implante, la prueba decisiva para su fabricación final será la -

prueba de estabildades donde quedará demostrado que la matriz no es reaccionante con el principio activo. Esto ha dado lugar al desarrollo de distintos tipos y estructuras en las matrices.

viii.- Compatibilidad entre la matriz y el tejido en el sitio de implantación; las compatibilidades de este tipo se refieren a factores fisicoquímicos como son el pH de la matriz, - que deben ser similar al del sitio de implantación; y a factores biológicos como serían el retardo en la formación de la --- cápsula fibrosa y la no toxicidad de los componentes de la membrana.

ix.- Compresión del núcleo: este factor regula también - la liberación del fármaco, por el aumento de la fuerza de cohesión intermolecular de los componentes del núcleo, por lo que la solubilidad del fármaco disminuye en proporción inversa, a la -- fuerza de compresión; al aumentar la densidad del implante en -- virtud a la fuerza de compresión. Experimentalmente es importante solo en el caso en que la densidad del implante sea muy baja (16).

x.- Fuerza mecánica: es un factor muy importante pues si el *implante no tiene la suficiente resistencia durante la producción, manipulación, administración y tiempo de acción, los daños que se pueden presentar repercuten directamente en la precisión de la dosificación. Es por tanto deseable que el implante tenga-

una friabilidad nula, hecho por el cual entre las cualidades de la matriz se debe destacar la elasticidad.

xi.- Temperatura: es importante considerar que este factor es determinante para el control de la liberación, porque es común que se presenten diferencias significativas en la temperatura corporal de cada especie animal, lo que hace que los poros de la matriz se dilaten más a mayor temperatura y aumente la fracción lixiviada. También la temperatura es un factor importante en la producción de los implantes, pues el grado de --polimerización de la matriz se regula por el calor lo que hace necesario el control estricto de la temperatura durante este --paso de proceso, por ejemplo: una polimerización de un monómero "X" se debe llevar a cabo a 40°C para obtener la máxima pureza del polímero, si se efectúa a 60°C la velocidad de la reacción aumenta por lo que es posible que en el polímero queden englobadas impurezas que afectan la estructura polimérica y por lo tanto difieren los grados de liberación obtenidos para ambos casos. También es posible el caso de que el aumento de reactividad de los monómeros redunde en un cambio en la estructura --polimérica deseada, lo que provoca diferencias en el grado de liberación obtenido por las mismas.

xii.- Biodegradación de la matriz; después de su implantación las matrices están sujetas a una posible biodegradación

en el caso de que sus componentes fueran sustrato de alguna en zima presente o por la acción mecánica del fluido que la des-- gaste y así conduzca a su eliminación. (2)

En caso de que la matriz posee componentes no degrada-- bles en el organismo o que su presencia después de liberado el medicamento no sea deseable, es necesario extirpar este cuerpo extraño para evitar la formación de abscesos u otras reacciones organicas indeseables. Esto nos conduce a pensar en la posibi-- lidad de descartar este tipo de matrices de cualquier formula-- ción, pues la extirpación es una operación poco funcional. Pero en cambio la precisión que nos brinda este tipo de membranas-- como el Hydrón-T, y el polietileno siliconado; en cuanto al -- control de liberación que ofrecen es mayor que el del tipo de-- membranas biodegradables, como son las de polietilenglicol, que es hidrofílica y la de colesterol, que es lipofílica.

Un factor práctico que influye en la elección de la ma-- triz por implantar, es el número de veces que haya que repar-- tir las operaciones antes descritas.

Para ejemplificar el uso de las distintas matrices men-- cionadas, diremos que los implantes de polietilenglicol se han venido usando para favorecer la engorda de animales por medio-- de hormonas androgénicas y estrogénicas, con resultados bastan-- tes satisfactorios, probados ya en la República Mexicana. Las-- matrices plásticas como el Hydrón T, se están investigando ac--

tualmente como reguladores de los ciclos de fertilidad en bovinos, con resultados prometedores. (31,17,15)

El uso de matrices plásticas se ve favorecido cuando la concentración del principio activo en sangre es de un orden -- muy pequeño, como sería el caso de las hormonas estrogénicas o sus precursoras (como son las hormonas luteotrópicas, folículo estimulantes y otras.) (10,15,17,32)

El proceso de fabricación utilizado para este tipo de -- implantes varía de acuerdo con el estado físico del principio activo, ya sea que este se presente sólido, en solución diluída o semisólido. (1)

A.- Implantes de principio activo sólido: el proceso -- comienza con el pasado de los componentes de la formulación.-- Los componentes sólidos se tamizan a un tamaño de malla adecuada, para dar uniformidad al tamaño de partícula, dependiendo -- el rango de tamaño de cada caso particular. Se hace un granulado con el aglutinante disuelto en la fase líquida y se seca--- de tal forma que se esterilece. Se tamiza nuevamente y se comprime en tableteadoras convencionales. Los núcleos se someten a un recubrimiento en bombo rotatorio en condiciones asépticas en el que se aplica la película de polímero disuelto en un disolvente estéril y volátil hasta obtener el grueso de matriz-- deseado; y a veces un agente tensoactivo que elimine la tortuosidad y así permita un mayor control del área superficial. El-

proceso termina con el secado de los implantes en el bombo rotatorio.

El tamaño de malla, tiempo de secado, presión de compactación, forma del núcleo, posibles recompresiones, grado de humectación, condiciones de esterilización y número de capas aplicadas están en función de desarrollo de cada formulación particular.

Existe el caso especial en que el principio activo tiene las características intrínsecas para ser comprimida sin la ayuda de otros excipientes, favoreciendo este hecho a los fármacos de los que se requieren dosis altas, o tratamientos muy prolongados; eliminados el procedimiento del granulado y virtualmente el del secado. (15,17)

B.- Implantes de principio activo en solución diluída: para la fabricación de estos implantes se pueden seguir tres procedimientos generales.

1.- Adsorción del principio activo en la matriz: este procedimiento tiene dos variantes;

i) El principio activo estéril disuelto es incorporado por adsorción a agregados particulares estériles de la matriz que son posteriormente comprimidos asépticamente. La masa de la matriz y la fuerza de compresión (cuando el implante es de baja densidad) son específicas para el grado de liberación buscando. (26). La liberación se obtendrá en mayor grado, por fractura de-

la matriz, la cual esta dada por la progresiva ampliación de los poros hasta que estos se unen y rompen el implante (figura #-- seis)



ii) El fármaco se disuelve en un líquido acarreador y se gotea o rocía a través de espreas finas dentro de un disolvente en el que la sustancia acarreadora es insoluble o poco soluble, formándose pequeñas semiesferas que son removidas del disolvente por filtración y son secadas y esterilizadas. Estas microesferas son comprimidas y recubiertas siguiendo el procedimiento de recubrimiento para implantes sólidos. Estas sustancias acarreadoras difieren unas de otras en su solubilidad y punto de fusión siendo susceptibles de utilizarse sustancias hidrofóbicas tales como grasas, ceras, plásticos, polímeros y derivados de celulosa, que son capaces de formar gotas y que permiten la lenta liberación del fármaco.

2.- Recubrimiento por encapsulación: Este procedimiento es similar al que se sigue industrialmente para el llenado de cápsulas blandas; y que consiste en introducir el fármaco estéril entre dos películas de la matriz estéril que son recortadas a espacios regulares y selladas por calor. Un ejemplo de este proceso lo constituyen las membranas de polietileno y de polietileno siliconado. (10,6)

3.- Microesferas con principio activo adsorbido: esta técnica consiste en humectar con una solución estéril de principio activo diluído, a microesferas pequeñas de polvos inertes. Estas microesferas, una vez que se han embebido del fármaco son comprimidas y recubiertas siguiendo la técnica del inciso (1), siendo el mecanismo de liberación controlada similar al ilustrado en la figura número seis.

C.- FORMULACION Y FABRICACION DE IMPLANTES DE PRINCIPIO ACTIVO--
SEMISOLIDO:

La base del método de fabricación de estos implantes es colocar una mezcla perfecta de polímero y el fármaco en estado líquido estéril en un molde acanalado hasta que se forme una estructura hemcilíndrica y posteriormente se enfría, después de lo cual se cortan asépticamente los hemcilindros a la longitud adecuada para tener la dosificación correcta en cada segmento. En este caso la liberación del principio activo ocurre por un lixiviación. (23,22)

Por ejemplo: en la producción de implantes de desoxicorticosterona, que se impregnan en una matriz de hule siliconado. Aquí se utiliza un molde de Plexiglas, con cinco canales de 1.27*cm. de grueso. La superficie interior de los canales son pulidas para evitar problemas en el momento de remover los hemcilindros y los problemas de adhesión al molde se evitan forrando este con una capa de silicón. Separadamente se mezclan el acetato de desoxicorticosterona con el monómero del plástico

siliconado, y se agita mecánicamente. Se añade un catalizador de estaño y se mezcla con el objeto de acelerar la polimerización del plástico. Esta mezcla se vierte en los canales del molde, se deja reposar a temperatura ambiente por 24 horas bajo condiciones asépticas se remueven los hemicilindros formados y se cortan a la longitud requerida.

FORMULACION Y FABRICACION DE IMPLANTES DE MATRIZ GRANULAR.

Reciben este nombre aquellos implantes que poseen una matriz que es parte de un granulado cuyos otros componentes son el fármaco y otros aditivos que facilitan el control de la liberación y la manufactura del implante.

Las características de la matriz utilizadas en la fabricación del implante nos proveen diferentes mecanismos de liberación del fármaco a partir de implante, según las propiedades de la misma. Por ejemplo; en el caso de una matriz hidrofílica la liberación esta en función de la regulación del paso de un fluido lipídico a través de la matriz que es afín a fluidos polares, lo que retarda el contacto del fluido con el principio activo y por lo mismo su disolución, siendo útil este tipo de matrices para fármacos liposolubles. Otro ejemplo lo constituyen las matrices de intercambio iónico con las cuales el fármaco ionizado se incorpora a una matriz de este tipo, y el principio activo se libera por una sustitución del fármaco-

por los iones presentes en el fluido.

Para la formulación de un implante de este tipo, es necesario tomar en cuenta la dosis inicial del fármaco, que se debe liberar rápidamente para alcanzar la mínima concentración efectiva, esta dosis inicial no se granula junto con la matriz, en el proceso de fabricación, sino que se mezcla con este granulado posteriormente. La liberación del principio activo incorporado al granulado depende como ya se dijo, del grosor de la capa de difusión a través de la cual el fármaco se libera, excepto en el caso de matriz de intercambio iónico en el que la liberación es por sustitución iónica.

La formación de la capa de difusión obedece a la interacción entre el disolvente y los componentes del implante.

Y el tiempo en que esta capa alcance su máximo tamaño-- está en función del tiempo de humectación; y el área superficial decrece con el tiempo al reducirse el tamaño del implante, en virtud de su desgaste. Aunque en el caso de una matriz hidrofílica, el área crece inicialmente al humectarse la matriz-- y ya completada la humectación, esta empieza a decrecer. La liberación se lleva a cabo por la solubilización del fármaco en los fluidos circulares. En resumen, la liberación esta en función de la difusión a través de la interfase matriz-disolvente como se ha demostrado en estudios realizados "in vitro" (11).-

En estudios realizados "in vivo" se encontró que el grado de liberación del fármaco es linealmente proporcional a la solubilidad en la matriz; en el caso de procesos cuyo control depende solo del coeficiente de reparto del fármaco y en el caso que el proceso este controlado por la matriz, la liberación es proporcional a la raíz cuadrada de la solubilidad del fármaco en la matriz. En la realidad tenemos la presencia de los dos casos -- anteriormente expresados, pues la matriz reduce la interacción entre el fluido y el fármaco, porque primeramente el fluido se absorbe en la matriz y forma la capa de difusión, en la superficie de la cual se va a liberar el fármaco solubilizado en el fluido circulante, en función de su coeficiente de reparto. Esto es aplicable a matrices granulares de todo tipo, excepto las de intercambio iónico.

Como ejemplo se cita una matriz de polietilenglicol 4000, la interacción fluido-implante provocará un aumento del área superficial inicial al adsorber agua la matriz hidrofílica, este hinchamiento provocará la fractura del implante en segmentos granulares que son rodeados del fluido, aumentando la interacción por aumento del área superficial expuesta.

Otro método para retardar la liberación consiste en formar complejos insolubles con ácido tánico. Estos tanatos se incluyen en matrices lipofílicas que son las adecuadas para fármacos

cos insolubles en fluídos acuosos. La necesidad de inclusión de este tipo de matriz en un implante que contenga estos tanatos-- estará en función del pKs del tanato.

Dentro de los factores que determinan la formulación de las matrices granulares destacan:

1.- Estructura y propiedades de la matriz: La elección de una matriz determinada se debe basar en;

a) Solubilidad del principio activo contenido en la matriz. Como ejemplo se citan los implantes de morfina donde usan como matriz a la celulosa microcristalina, seleccionada por la alta solubilidad de la morfina en los fluídos tisulares. La celulosa retarda el grado de liberación por su poca solubilidad. Es razonable esperar que después de una rápida liberación inicial del fármaco el grado de absorción se torne constante tan pronto como el material de la superficie del implante se halla disuelto. (18) (11)

b) Compresión: la matriz debe ser fácilmente compresible y debe permitir variar los grados de densidad de tal forma que se obtenga la estabilidad física del implante. Se ha demostrado que la fuerza de compresión es un factor limitante para el control de la liberación solo cuando el implante posee una baja densidad, lo que ocasiona un incremento en la solubilidad del principio activo debido al aumento de fluídos dinámicos al-

rededor del implante, lo que reduce el grueso de la capa de difusión, aumentando la difusibilidad del fármaco hacia afuera -- del implante; al mismo tiempo la baja densidad ocasiona un -- aumento en el área superficial debido a los espacios intergranulares que se comunican a través de poros con el fluido circulante. (18,26)

La compresión del implante debe ser tal que la friabilidad del implante tienda a cero. (11)

En ocasiones se hace necesaria una precompresión, que puede tener dos fines:

1.- Aumentar la densidad del implante

2.- Disminuir la estratificación de las partículas en las tolvas. (31)

c) La matriz como un vehículo satisfactorio: que provea una constante la liberación adecuada y que sus características físicas se mantengan durante el tiempo requerido para el tratamiento. Por ejemplo; en el caso de los implantes de morfina con celulosa microcristalina, el implante permanece durante cinco días después de la implantación, como una masa semisólida palpable, que sigue actuando correctamente.

d) La matriz debe ser inerte, atóxica y biodegradable; como se observa en los ejemplos anteriores (13). En algunos casos en los que se emplean polietilenglicoles de alto peso molecular, estos no son desagradables y se debe vigilar que -

la concentración utilizada no presente efectos toxicos, tanto-- para el animal tratado como para el consumidor.

FABRICACION DE MATRICES GRANULARES.

El proceso de fabricación se inicia con el pesado de cada uno de los componentes de la formulación, que son pasados -- por tamaños de malla adecuados hasta obtener una homogeneidad-- en el tamaño de partícula. Se mezclan los componentes y se granulan, comprimiéndose posteriormente a baja presión. Los compri-- midos así obtenidos se regranulan en tamaños de malla mayores-- (16-20), se esterilizan y se recomprimen bajo condiciones asépticas usando presiones mayores.

Para ejemplificar más este tipo de procesos mencionaremos dos ejemplos; uno para vía húmeda y otro para la vía seca-- de fabricación.

i.- Por vía húmeda: Este ejemplo se refiere a la fabrica-- ción de implantes esteroidales, usados para la engorda de ganado vacuno; consistentes en testoterona y estradiol. Los principios activos y demás componentes de la formulación se tamizan-- por una malla 60. El agente granulante es una mezcla de metanol agua que lleva disuelto polietilenglicol 6000, que debe mante-- nerse a temperaturas superiores a la ambiente para evitar que-- el polietilenglicol cristalice. El granulado primario se hace a-

traves de una malla 40 y se seca. Es necesario efectuar un control de la temperatura de secado del granulado para evitar que exista polimorfismo en los polímeros del propilenglicol, lo -- que puede ocurrir también por un período prolongado de secado, como serían 24 horas a 40°C. Si se llegaran a presentar formas polimórficas se reduce la solubilidad del polietilenglicol --- 6000 por lo que la temperatura óptima de secado sera la temperatura ambiente, lo que aumentará los grados de disolución.

La cantidad de agua residual después del secado puede-- afectar los grados de disolución por disminución del tiempo de retardo al estar humectada la forma, pues parte de este tiempo de retardo es el necesario para que la forma se humecte. (13)

Una vez hecho el granulado se comprime a 7 unidades --- Cobb de fuerza y los comprimidos se regranulan pasandolos por una malla 16. El granulado así obtenido se somete a una compresión final a 9 unidades Cobb.

La temperatura de granulación aparece como un factor de influencia significativa en el grado de disolución de los implantes, porque los grados de disolución de los implantes granulados en caliente (24°C) muestran un 13% más de porción liberada, que los implantes granulados en frío. (13°C) (31). (23)

ii.- Por vía seca: en este caso se fabricará un implante de morfina que tiene la siguiente composición:

Polvo de morfina purificado	0.075 g.
Celulosa microcristalina	0.075 g.
Dióxido de silicón	0.00075 g.
Estearato de calcio	0.0015 g.

Todos los componentes se pasan por una malla 60, se homogenizan y se precomprimen obteniéndose láminas delgadas y firmes que se tamizan a través de malla 16 usando un granulador oscilante. Se mezclan correctamente y se procede a la compresión final a una dureza aproximada de 15 unidades Cobb y un grosor de 3 mm. con un peso final de 0.152. g (18)

Cuando el mezclado no es satisfactorio se presentan problemas de granulación y se puede entonces recurrir al método de granulación por congelamiento, en el cual se mezclan la matriz fundida mas el fármaco, para dar una suspensión uniforme que se solidifica por un enfriamiento después de lo cual se muele, obteniéndose así un grado de liberación más lento.

CONTROL DE PROCESO Y CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO.

En todo proceso es necesario efectuar un control de variables que asegure la calidad del producto. En el caso de los implantes este control varía según el tipo de que se trate.

Para esquematizar los controles y su aplicación en los diferentes procesos se construyeron las tablas uno y dos., para



producto en proceso y producto terminado respectivamente.

Cabe destacar que para el control de los implantes semi-sólidos la prueba del tamaño es un factor sumamente importante para el proceso descrito, pues de este tamaño depende la homogeneidad de la dosificación presente en el implante.

Otro factor que cabe destacar es la prueba de velocidad de disolución; puede llevarse a cabo por diversos métodos que involucran una gran cantidad de técnicas, como son los espectrofotometría, valoraciones acuosas, no acuosas, etc.; estos métodos requieren de manipulación y gastos en tiempo y dinero considerables para este tipo de medicamentos, a los que han que evaluar por períodos prolongados. Estos factores han provocado inquietud en los investigadores para desarrollar técnicas más rápidas o por lo menos de igual rapidez. Un producto de estas inquietudes lo constituyen las técnicas cromatográficas y electroforéticas. (9,4), (19) (13)

Dentro de estas técnicas se consideran:

a.- Cromatografía ascendente y descendente, debiendo considerar el sistema de eluyentes óptimos para el reparto, y

b.- Electroforesis en papel, considerando los sistemas--amortiguadores a un pH seleccionado.

Los cromatogramas y las placas electroforéticas son reveladas con agentes productores del color y posteriormente valoradas cuantitativamente por espectrofotometría. (41)

ACOTACIONES SOBRE TABLAS I Y II

- 1.- Principio activo puro
 - 2.- Matriz aplicada para fármaco sólido
 - 3.- - - - - líquido adsorbido
 - 4.- - - - - Espreado
 - 5.- - - - - Encapsulado
 - 6.- Implantes semisólidos
 - 7.- Matriz granular
- + LA PRUEBA SE REALIZA
- LA PRUEBA NO SE REALIZA

EQUIPO UTILIZADO EN LA FABRICACION DE IMPLANTES.

Este tema no se profundizará, porque la elección del - equipo depende de factores de diversas naturalezas, como la-- disponibilidad del equipo, la necesidad de ese equipo dentro de el laboratorio, recursos económicos, importancia jerárquica del producto para la empresa, etc.

El equipo de que se dispone comunmente, es el siguiente:

1.- Balanzas.

a) Analíticas.

b) Granatarias

2.- Mezcladores.

a) De Listón.

b) De Pantalón.

c) Rotatorios.

d) De Baffles.

3.- Mallas de diferentes números

4.- Granuladores

5.- Secadores

a) De Lecho fluidizado

b) De Charolas

6.- Molinos

a) De Bolsas

b) De Martillos

- c) De Aire
 - d) De Rodillos
 - e) Oscilante
- 7.- Moldes
 - 8.- Bombos
 - 9.- Tabletadoras
 - a) De simple impacto
 - b) Rotatorias
 - 10.- Espreas.
 - 11.- Areas estériles.
 - 12.- Campanas de flujo laminar.
 - 13.- Lámparas de luz ultravioleta.
 - 14.- Horno de charolas de acero inoxidable.
 - 15.- Tanques de gases esterilizadores.

SUGERENCIAS

1.- Los implantes constituyen una forma farmacéutica indicada para administrar principios activos que por sí solos no dan una acción prolongada, por lo que es necesario regular la liberación del fármaco, igualando la constante de liberación del principio activo a partir del implante, con la constante de eliminación del fármaco y sus metabolitos en el organismo.

Los implantes también están indicados para aquellos fármacos cuyo margen de seguridad es muy pequeño, pero además se les requiere por largos períodos de administración. Debido esto a que la dosificación obtenida a partir de implantes es parecida en los límites requeridos para este tipo de fármacos.

2.- Para la producción de implantes es necesario utilizar -- área estéril en virtud de las precauciones implícitas para una administración subcutánea o intramuscular. En el caso de implantes sólidos se considera suficiente la esterilización del granulado por acción de rayos ultravioleta o gases esterilizantes como óxido de etileno o ⁽³⁾ propiolactona, en el caso de implantes semisólidos por fusión del principio activo y aditivos, continuando la producción bajo las condiciones asépticas que proporciona un área estéril.

3.- Los implantes sólidos en general se granulan por vía seca cuando el principio activo incluido sea incompatible con el agua o con la temperatura aplicada para secar el granulado, o cuando el polvo sea fácilmente compresible con los aditivos dando un comprimido con distribución homogénea. La esterilización de los polvos en este caso se lleva a cabo por los métodos citados.

La granulación por vía húmeda se utiliza para aquellos fármacos que carezcan de los anteriores impedimentos.

4.- Es necesario llevar un estricto control de proceso durante la fabricación de implantes, especialmente de esterilidad y liberación, por ser estos los factores fundamentales en el control de implantes, en virtud de su administración parenteral y el cumplimiento del objetivo de la misma.

5.- El método de control, tanto en proceso como en producto terminado, debe ser lo más funcional posible, por lo que nos inclinamos a sugerir los métodos cromatográficos y electroforéticos.

6.- Es necesario cumplir con las buenas prácticas de manufactura, es decir: un rendimiento óptimo de área, equipo, materiales y personal.

7.- El acondicionamiento del producto debe hacerse en recipientes estériles, que eviten la contaminación de los im

plantes y preserven las condiciones de estabilidad de -
los mismos.

CONCLUSIONES

- 1.- Los implantes representan una forma farmacéutica con ventajas sobre las formas de acción repetida, por el estricto control de la liberación de fármaco a partir de la forma farmacéutica, dada esta por una sola administración, cuyo control de dosificación es más preciso en concentración y tiempo.
- 2.- Los implantes representan una forma farmacéutica versátil, ya que por medio de ellos, se puede lograr tanto un efecto local como uno sistémico, logrando el local si el sitio de implantación corresponde al sitio en que se requiere la acción y el sistémico si el fármaco se distribuye por medio de los fluidos tisulares a todo el organismo.
- 3.- El implante representa una forma farmacéutica altamente confiable, al desarrollar una formulación de este tipo, se toman en cuenta los factores que van a afectar la liberación del fármaco, como son pH, temperatura, agitación, etc.. Por lo que el implante desarrollado debe liberar la porción de fármaco necesaria bajo estas condiciones en el sitio de implantación, conforme a lo esperado.
- 4.- Los implantes proporcionan una acción sostenida siguiendo mecanismos biológicos, químicos y farmacéuticos. Los-

biológicos consisten en variar la liberación del principio activo cambiando parámetros biológicos como son el sitio de implantación y la temperatura. Por ejemplo, en el caso de implantes de estradiol y testosterona para engorda de ganado vacuno, el sitio de implantación es la oreja del animal por la poca irrigación de este sitio, logrando así una liberación más lenta del fármaco.

El mecanismo químico consiste en variar la estructura química del fármaco para lograr una acción sostenida, como en el caso de los implantes de pamoato de benzfetamina.

El mecanismo farmacéutico consiste en lograr la acción sostenida mediante componentes de formulación y procesos de fabricación particulares de cada caso.

- 5.- Para la fabricación de implantes es necesario llevar un control de asepsia, debido a los peligros que engloba una administración parenteral. Este control debe estar representado por la prueba de límite de contaminación, en la que el número de cuentas por mililitro se fija en función de cada formulación específica y de la contaminación presente.
- 6.- Los factores fisicoquímicos y biológicos que afectan la absorción de principio activo a partir de implantes, son:
 - a) Forma geométrica del implante.

- b) Area superficial del implante
- c) Coeficiente de difusión
- d) Solubilidad del fármaco y de la matriz
- e) Grosor de la capa de difusión
- f) Coeficiente de reparto lípido-agua
- g) Tortuosidad y porosidad
- h) Diferencias de especies
- i) Sitio de implantación
- j) Temperatura
- k) Velocidad de disolución
- l) Componentes de la formulación
- m) pH del medio

7.- Los factores fisicoquímicos y biológicos que no afectan significativamente la absorción del fármaco a partir de implantes son:

- a) Tamaño de cristal
- b) Fagocitosis
- c) Necesidades fisiológicas de la especie
- d) Edad del animal
- e) Encapsulación
- f) Formaciones fantasmas

8.- Los implantes poseen dos modelos de liberación

- a) Extracción simple de un medicamento por un proceso de difusión, que es función del grueso de la capa de di-

fusión formada.

b) Lixiviación del medicamento a través de poros, fracturas y de espacios intergranulares, que está principalmente en función del área que se encuentra en contacto con el fluido y la solubilidad.

- 9.- La liberación del fármaco a través del implante puede llevarse a cabo por una cinética de primer o cero orden.
- 10.- De los modelos matemáticos propuestos, la elección del modelo más apropiado, dependerá de las características particulares de cada implante, no existiendo una regla general, y la elección del modelo dependerá de los datos experimentales. En resumen, cada formulación se comportará de diferente manera y requerirá de un tratamiento experimental -- adecuado para cada caso.
- 11.- En los implantes de principio activo puro, los factores -- que afectan primordialmente la liberación del fármaco son: En primer lugar, la solubilidad del propio fármaco en los fluidos bajo las condiciones de pH, y temperatura presentes.

APLICACIONES VETERINARIAS.

Los implantes en virtud de su capacidad de brindar una acción sostenida por largos periodos encuentran aplicaciones en una variada gama de casos en los que se ha demostrado su funcionalidad y se abren nuevas perspectivas útiles. Tal es el caso de la farmacia veterinaria, en la cual se ha venido utilizando los implantes con propósitos zootécnicos como es la engorda del ganado bovino por medio de implantes hormonales, que es por el momento la única aplicación efectuada en México.

Considerando las ventajas de dosificación, manipulación, y manufactura pensamos que el campo de aplicación de los implantes es mucho más amplio que el explotado.

Las aplicaciones prácticas abarcan desde su uso experimental, preventivo, paliativo, curativo, y zootécnico.

Su uso en medicina veterinaria experimental es muy versátil por las ventajas que representa, como son: eliminar de un experimento un número de parámetros limitantes que afecten la interpretación del experimento, reducir la manipulación de los animales y con esto reducir la tensión en los mismos.

La implantación es un método adecuado para evaluar efectos locales y/o sistémicos, y permite valorar los efectos de casi cualquier fármaco (sólo de aquellos que para ejercer su acción requieran de su distribución parenteral, con lo que se ex-

cluyen por ejemplo: aquellos fármacos de acción gastrointestinal local que no atraviesen la barrera tisular para ejercer su acción y aquellos de acción cutánea).

En resumen los implantes representan un método útil para investigaciones de patología, farmacología, terapéutica, e investigaciones farmacéuticas.

El desconocimiento de esta forma farmacéutica en el medio mexicano se puede explicar por diversas razones, entre las cuales destacan por su importancia:

1.- El desconocimiento de la forma.

Se debe principalmente a que las personas encargadas de introducir esta forma en el mercado, -laboratorios farmacéuticos y médicos veterinarios- no han mostrado interés en su difusión, debido al retraso con que se reciben ciertas innovaciones tecnológicas en nuestro país.

2.- Desconocimiento de los métodos de manipulación.

Como consecuencia del punto anterior es fácil explicar que como se carece de estos productos, no existe el personal -entrenado para realizar estas operaciones y divulgar este conocimiento que es por demás sencillo.

3.- La carencia de experimentos efectuados en el país.

En México no se han hecho los estudios necesarios para demostrar la efectividad de los implantes debido al elevado costo de desarrollo de un medicamento y la falta de inte--

rés de quienes pudieran efectuarlo.

4.- Condiciones económicas de explotación.

En el medio zootecnista mexicano el criterio de explotación de las diferentes especies hace que un animal que necesite un tratamiento sea a veces desechado porque resulta más caro mantenerlo improductivo que perderlo.

5.- Idiosincracia.

Constituye un problema convencer al posible usuario, debido al carácter tradicionalista del medio.

De las múltiples aplicaciones seleccionaremos aquellas - que son directamente aplicables a especies económicamente explotadas, dando una visión general y excluyendo tratamientos específicos.

APLICACIONES EN CUNICULTURA.

Debido a las condiciones de explotación de esta especie, como son la escasa permanencia del animal en la granja y a lo barato que es cada animal, se descartan los enfermos en vez de tratarlos. En cambio se encuentran importantes aplicaciones en la prevención de enfermedades y en el campo de la zootécnia, como son: los implantes hormonales para engorda y mejoramiento de la calidad del pelo.

En el caso de un lote de tamaño considerable, se presenta el problema de la manipulación excesiva, que puede simplifi-

carse implantando a los animales en momento del destete.

Otra aplicación importante consiste en implantar a las hembras reproductoras con implantes de antibiótico, con el fin de prevenir infecciones y epidemias.

APLICACIONES EN CAPRICULTURA.

En la actualidad esta es una especie explotada para la obtención de carne, para lo cual se utilizan solo animales jóvenes, lo que ha provocado que el número de animales no aumente proporcionalmente con la demanda, lo que nos hace sugerir en ellos el uso de implantes hormonales tanto como reguladores de la fertilidad como para la engorda de los animales de carne.

Es posible también pensar en el uso de paraciticidas administrados por esta vía, ya que al ser animales de pastoreo están expuestos a infestaciones, sobre todo en lugares donde abunda el agua.

Al ser necesario prevenir infecciones, se sugiere también la implantación de antibióticos como medida preventiva o curativa.

APLICACIONES EN OVICULTURA.

Las aplicaciones sugeridas son las mismas que para la capricultura, añadiendo importancia a los implantes hormonales que tengan efecto sobre la mayor producción y mejoramiento de la calidad de la lana.

APLICACIONES EN EQUINOS.

En la opinión del M.V.Z. Mayor Sergio Cano Montes de Oca, las aplicaciones de los implantes en equipos corresponden a características curativas, paliativas y preventivas; no existiendo finalidades zootécnicas.

La aplicación más general que se puede dar aquí a los implantes sería bajo la forma de complementos alimenticios como polivitamínicos (a base de vitaminas A, D, E, y el complejo B) y minerales.

Dentro de las enfermedades específicas que se pudieran tratar con un implante tenemos al muermo, que es un padecimiento crónico producido por Mariomices malei; en que el animal que da como portador permanente; a la trombosis provocada por larvas del género Stromgibus. La anemia infecciosa equina es una de las enfermedades de mayor incidencia en el país y es factible que sea tratada con implantes de hierro, lo que podría ser una solución a este mal crónico que hasta ahora solo ha tenido tratamientos paliativos.

Por el trabajo que generalmente desempeñan los caballos es frecuente que se presenten trombosis de tipo inflamatorio, de ahí la necesidad de un implante a base de antiinflamatorios y anticoagulantes.

El tracto gastrointestinal de los equinos está formado por cuatro estómagos; pero dado a que el primero de ellos es de

menor capacidad que los otros, es frecuente que los caballos -- sufran cólicos que pueden ser evitados apropiadamente por implantes de antiespasmódicos.

APLICACIONES EN AVICULTURA.

Existen opiniones contrarias acerca de la aplicabilidad de los implantes en la avicultura; surgen de los diferentes conceptos que se tiene acerca de su manipulación, como son el escaso tiempo que permanecen estos en los sitios de producción, y a la dificultad que representan el manejo del enorme número de -- aves en una granja de tamaño promedio.

El M. V. Z. Angel Mosqueira, del departamento de producción avícola de la Facultad de Veterinaria de la UNAM, sostiene que el uso de implantes no representaría un método útil de medicación, prevención o zootecnia de aves por la dificultad en su manejo y por que existen métodos que reducen la manipulación y son efectivos, como son los métodos de medicación por mezcla en el alimento o por disolución de fármacos en el agua de bebida o los métodos de vacunación por aspersion. Sostiene además que -- la tensión que sufrirán las aves a consecuencia de la manipulación sería perjudicial. En cambio, el M. V. Z. Jorge Vazquez -- sostiene que la manipulación necesaria para la implantación no implica una desventaja, puesto que aún actualmente es necesaria esta para la administración de vacunas contra crónica respirato

ria a la cuarta semana de engorda, por lo cual nos inclinamos a pensar que la implantación es viable al mismo tiempo que se - - efectúa la vacunación y el animal estará medicado por las cinco semanas restantes que dura el período de engorda. Además creemos que la tensión carece de importancia por que no se va a ver aumentada si se efectúan las implantaciones y la vacunación simultáneas; y por otra parte podemos considerarla como un factor zootécnico que favorece la explotación avícola.

Los métodos antes mencionados que reducen la manipulación de los animales serán los adecuados en muchos casos, pero a veces su costo es elevado, lo que hace que en el medio mexicano no estos métodos sean poco aplicados; como la vacunación por aspersión.

Los medicamentos útiles por la vía de implantación serían los antibióticos, contra la laringotraqueitis y otras enfermedades respiratorias producidas por bacterias.

APLICACIONES EN PORCICULTURA.

En esta caso encontramos el problema de granjas de cerdos con un número muy grande de animales, lo que podría hacer problemática la implantación; pero sin embargo, es una de las especies donde existe una mayor gama de aplicaciones. Además, en el momento del destete sería factible la aplicación de farmacos implantados con mayor facilidad y control.

En la actualidad se aplican inyecciones de hierro a los cerdos recién nacidos, pero las cantidades del mineral son tan grandes que provocan gran irritación en la carne produciendo estos una merma en el momento del sacrificio del animal.

Esta aplicación no solo tiene carácter zootécnico, sino que la falta de hierro generalmente va ligada con la desinteria vivriónica porcina, enfermedad producida por un sinergismo entre E. coli y el genero Bordetella, y que es una de las mas graves causas de mortalidad porcina. Así, un implante de hierro - al destete, mantendría protegido al animal contra la enfermedad y no alteraría la calidad de la carne.

Dada la gran demanda de la carne de estos animales es -- también de importancia la implantación de un regulador de la ovulación, que aumente la fertilidad de las hembras y con ello el número de crias.

Los promotores químicos del crecimiento, como las vitaminas A, D y E, son actualmente administradas en inyecciones repetidas, dejando que el hígado las almacene y las distribuya por el tiempo de acción. Este método es eficaz, pero las alteraciones hepáticas sobre las vitaminas hacen que de la cantidad aplicada sea poca la cantidad que actúa; de aquí se desprende la -- utilidad de un implante que además de aumentar el tiempo de acción hace que sea mayor la cantidad, con relación a la dosis -- aplicada, que es efectiva.

Los "castradores químicos" son implantes viables de ser aplicados, en ambos sexos, por manipulaciones incluso menos complicadas que las usadas actualmente. Estos implantes a base de andrógenos y estrógenos serían colocados en la región crural, dado que es el sitio con menor cantidad de grasa, y es además, un sitio donde el animal no puede rascarse y modificar la acción del implante.

En los sitios donde aún no se ha logrado una correcta asepsia de los métodos de crianza sería conveniente el desarrollo de implantes a base de sustancias desparasitarias y antibióticas, para tratar por ejemplo la neumonía neoplásica y rinitis atrófica, causada esta última por bacterias del género Bordetella y que es susceptible de ser tratada con un implante a base de sulfas, de acuerdo con la opinión del M. V. Z. Jorge Vazquez, y puede ser prevenida con el uso de implantes de bacterina.

APLICACIONES EN BOVICULTURA.

La mayoría de productos existentes en el mercado bajo la forma de implantes son los usados para promover la engorda de bovinos. Estos implantes estrogénicos tiene una difusión internacional y la mayoría de los estudios hechos hasta ahora giran acerca de este tema. Según el M. V. Z. Jorge Avila García, el campo de aplicación es mucho mas amplio, siendo lo mas adecuado dirigir los estudios futuros hacia el campo de la fertilidad --

animal.

Actualmente no se ha podido llegar a una tasa de fertili-dad adecuada por la disfunciones en el estro que presentan los bovinos y las muy variadas causas que estas disfunciones tienen. El primer paso para lograr un control de este problema sería la implantación de estrógenos, principalmente progesterona, inme-diata a la cubrición de la vaca, para mantener constantes los niveles de estrógenos, que suelen descender después de 15 días- y hacen que la vaca no quede preñada. En la actualidad se uti-liza la llamada progesterona "depot" que consiste en la aplica-ción de la hormona en un vehículo oleoso de lenta liberación; -sin embargo este método no ha probado del todo su eficacia.

La falta de minerales específicos también es una causa -probada de falta de fertilidad. Así, en la zona sur del estado de México la carencia de fósforo sería fácilmente solucionada -con la aplicación de un implante. Es importante hacer notar --que aquí el desarrollo de la forma farmacéutica se vería afectado por la zona geográfica donde va a ser aplicado.

La mastitis en el ganado lechero ha sido una de las en-fermedades tratadas por mayor tiempo, sin conseguir resultados-radicales. Esta enfermedad es causada por estafilococos y es-treptococos y se considera crónica. El uso de un implante en -estos casos se vería favorecido si el fármaco empleado tuviera-acción sobre el gran número de microorganismos involucrados en-

la infección. Cabe decir también que el problema persiste además por el mal manejo que se hace del ganado como es una ordeña deficiente.

Una medicación útil, tanto preventiva como paliativa, serían los implantes de antibióticos y sulfas, sobre todo en el caso de animales de pastoreo sobre los que no se puede tener el mismo control que se tiene sobre animales que se mantienen en corrales, sin querer decir con esto que aquí carecería de utilidad el uso de estos implantes. Lo mismo se puede decir de las sustancias parasiticidas.

Otro uso útil sería para el control de la plaga del murciélago-vampiro, en el sureste de la república, donde este ataca frecuentemente a las reses causando mermas considerables en la producción. Esta plaga es controlable con el uso de implantes a base de anticoagulantes.

APLICACIONES EN OTRAS ESPECIES.

Los implantes pueden tener un uso funcional en especies domesticas, como son los gatos, en los que se han desarrollado implantes anovulatorios; se sugiere también implantes hormonales que mejoren la calidad del pelo en especies de ornato, como es el caso de la chinchilla.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amonn, A. H.- Effect of absorbents on water vapor transmission of free and applied polymer films. J. Pharm. Sci. Vol. 65, No. 4, abril 1976.
- 2.- Arlitt, et al.- Condensation polymers degradable "in vivo". Am. Chem. Soc. 1974, 33 (2)
- 3.- Ballard, B. E. & Nelson E.- Absorption and excretion of -- sulfadiazine after subcutaneous implantation of disks in -- rats. J. Pharm. Sci. Vol. 52, No. 3, Marzo de 1963.
- 4.- Ballard, B.E. & Nelson, E.- Absorption of implanted solid-drugs. J. Pharm. Sci. Vol. 51, No. 10, Octubre de 1972.
- 5.- Ballard, B. E. Ballard, S. S. & Nelson E.- Effect of temperature on absorption rates of drugs implants. J. Pharm. Sci. Vol. 53, No. 4, Abril 1964.
- 6.- Bloch, R. Kraicher, P. F. Binder, W. & Löbel, E.- Composite membrane estradiol implant. J. Pharm. Sci. Vol. 64, - No. 5, Mayo 1975.
- 7.- Cobby, J., Mayersohn, M. & Walker, G. C.- Influence of -- shape factors on kinetics of drugs release from matrix ta blets I: theoretical and practical. J. Pharm. Sci. Vol. - 63, No. 5 y 6; Mayo 1974.
- 8.- J. C. Colbert.- Controlled action drug forms.- Noyes Data Corporation, London, England, 1974.

- 9.- Csapo, A. I., Mocsary, P.- Termination by prostaglandin pellets in very early pregnancy. *The Lancet*. Sept.28/74
- 10.- Cunningham, N. F., Saba, N. & Millar.- Release of progesterone from silicone rubber implants in vitro, and the effects of the implants on plasma progesterone levels in sheep. *J. Reprod. Fert.* (1975), 43.
- 11.- Chieu, Y. Q. & Lau, E.- Controlled drug release from polymeric delivery devices, IV: in vitro-in vivo correlation of subcutaneous release of Norgestomet from hydrophilic implants. *J. Pharm. Sci.* Vol. 65, No. 4, Abril - de 1976.
- 12.- Dreyfuss, J., Shaw, J. M. & Rose, J. J.- Fluphenazine enantate y fluphenazine decanoate, intramuscular injection and esterification as requirements for slow-release characteristics in dogs. *J. Pharm. Sci.* Vol. 65, No. 9, Septiembre 1976.
- 13.- Engslahl, A., Karlberg, B. & Thelander, S.- Automated in vitro dissolution rate analysis of potassium in plastic matrix slow rate release tablets. *J. Pharm. Sci.* -- Vol. 65. No. 3, Marzo 1976.
- 14.- Farhadieh, B.- Drug release from methyl acrylate-methyl metacrylate copolymer matrix III: Simultaneous release of noninteracting drug-excipient mixture. *J. Pharm. Sci.* Vol. 65, No. 9, septiembre de 1976.

- 15.- Fites, A. L., Banker, G. S. & Smolen, V. F. Controlled drug release through polymeric films. J. Pharm. Sci, Vol. 59, No. 6, Junio 1970.
- 16.- Font, Q. P.- Medicamenta. Guia teórico práctica para farmacéuticos y médicos. Tomo I. Séptima Edición. Editorial Labor, S. A., Barcelona, 1969.
- 17.- Forse & Rowe.- Coating solid pharmaceutical dosage forms with a film. Brit. Appl. 33, 990/74
- 18.- Gibson, R. D., & Tingstad, J. E.- Formulation of a morphine implantation pellet suitable for tolerance-physiological dependence studies in mice. J. Pharm. Sci., Vol. 59, No. 3, Marzo 1970.
- 19.- Goodhart, F. W., McCoy, R. H. & Ninger, F. C.- New *in vitro* desintegration and dissolution test method for tablets and capsules. J. Pharm. Sci. Vol. 62, No. 2, Febrero, 1973.
- 20.- Higuchi, T.- Mechanism of sustained action medication, - theoretical analysis of rate of release of solid drugs - dispersed in solid matrices. J. Pharm. Sci. Vol. 52, No. 12, Diciembre 1963.
- 21.- Higuchi, W. I. & Hamlin, W. E.- Release of drug a self-coating surface. J. Pharm. Sci. Vol. 52, No. 6, Junio -- 1963.
- 22.- Joseph, A. A., Hill, J. L., Patel., Patel, S. & Kincl.-

- Sustained-release hormonal preparations XV: Release of progesterone from cholesterol pellets in vivo. *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, No. 4, April 1977.
- 23.- Kala, H. & Moldenhauer, H.- Manufacture and testing of silicone matrix tablets. *Pharmazie*. 1975, (30 (11)).
- 24.- Kalra, P. S. & McCann, S. M.- The stimulatory effect on gonadotropin release of implants of estradiol or progesterone in certain sites in the central nervous system. *Neuroendocrinology*. 19: 1975.
- 25.- Khanna, S. C., Jecklin, T. & Speiser, P.- Bead polymerization technique for sustained release dosage form. *J. Pharm. Sci.* Vol. 59, No. 6, Junio 1970.
- 26.- Kent, J. S.- Implant pellets I: Effects of compression pressure on in vivo dissolution of delmadionone acetate pellets. *J. Pharm. Sci.* Vol. 65, No. 1, Enero 1976.
- 27.- Kornblum, S. S. & Hirschora, J. O.- Dissolution of poorly water-soluble drugs I: Some physical parameters related to method of micronization and tablet manufacture of a quinazolinona compound. *J. Pharm. Sci.* Vol. 59, No. 5, Mayo 1970.
- 28.- Kreuter, J. & Speiser, P.- In vitro studies of Poly (methyl-metacrylate) adyuvants. *J. Pharm. Sci.* Vol. 65, No. 11, Noviembre 1976.
- 29.- Lachman, Koening & Lieberman. Theory and practice of in-

- dustrial pharmacy. Segunda edicion. Lea & Febiger Philadelphia. 1973.
- 30.- Lisk, R. D. & Barfield, M. A.- Progesterone facilitation of sexual receptivity in rats with neural implantation - of estrogen. Neuroendocrinology. 19:1975.
- 31.- Literatura Médica del Synovex. Laboratorios Syntex.
- 32.- Ormsbee, H. S. & Ryan, C. F. Production of Hypertension- with desoxycorticosterone acetate-impregnated silicone - rebber implants. J. Pharm. Sci. Vol. 62, No. 2, Febrero- 1973.
- 33.- Palka. I. S & Sawyer, Ch.- The effects of hipotalamic -- implants of ovarian steroids on oestrous behaviour in -- rabbits. J. Phisiol. 185, 1966.
- 34.- Parrot, E. L.- Drug and Cosmetic Industry, 1965.
- 35.- Pharmaceutil Handbook. 18th. edition. Editada por R.G. - Tood. Pharmaceutical Press, Londo. 1970.
- 36.- Anderson, Bendush, Chase, Gennaro, Gibson.- Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th Ed., 1975., Mack Publi-- shing Co. Pennsylvania.
- 37.- Rippie G. E, Johnson J. R.- Regulation of dissolution ra te by pellet geometry.
- 38.- Robinson Joseph, Eriksen P. Stuart.- Theoretical approach to sustained-release multiple-dose Therapy: noncumu lative attainment of desired blood level. J. Pharm Sci.

Vol. 59, No. 12, Diciembre 1970.

- 39.- Robinson Joseph, Eriksen P. Stuart.- Theoretical formulation of sustained-release dosage forms. J. Pharm. Sci. Vol. 55, No. 11, Noviembre 1966.
- 40.- Roseman T. J.- Release of Steroids from a silicone polymer. J. Pharm. Sci. Vol. 61, No. 1, Enero 1972.
- 41.- Schrifftam H.- Determination of in Vitro release rates of sustained-action preparations by paper chromatography -- and electrophoresis. J. Pharm. Sci. Vol. 55, No. 9, Septiembre 1966.
- 42.- Symons A. M., Cunningham N. F., Saba N., Millar P. G. -- Circulating progesterone levels in anoestrus sheep with silicone rubber implants. J. Reprod. Fert. (1974) 41
- 43.- United States Pharmacopeia XIV.

ESTA TESIS SE IMPRIMIO POR COMPUTADORA EN LOS
TALLERES DE TESIS DE GUADALAJARA, S. A.
FRENTE A LA FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA # 25. CIUDAD UNIVERSITARIA.

TELEFONOS: 550-72-57

548-62-15

550-87-43

548-62-29

548-33-44

548-87-46