

Formas farmacéuticas en veterinaria (I)

Panorama

El autor analiza las formas farmacéuticas presentes hoy en el mercado de los medicamentos de uso animal. Las novedades son abundantes, en buena medida debido a los progresos realizados en los últimos años por la ciencia y la tecnología industrial en este ámbito. En esta primera parte del trabajo, se abordan las formas de administración oral y parenteral. La segunda parte revisará las formas de uso tópico y administración transdérmica, las intravaginales, oculares, intramamarias y otras.

JOSÉ DE PEDRO

Farmacéutico.

La industria farmacéutica, además de desarrollar y producir especialidades farmacéuticas para uso humano, también se ocupa de producir especialidades farmacéuticas de uso animal, que cubran las necesidades sanitarias de los animales.

En los últimos años, la industria farmacéutica ha mostrado un interés creciente por los medicamentos de uso animal, consecuencia de la necesidad de disponer de medios terapéuticos a la altura de los niveles actuales de desarrollo científico y técnico, para tratar de forma eficaz cualquier problema sanitario de los animales. Obviamente, como no podía ser de otra manera, unido a este interés creciente por los medicamentos de uso animal, también se ha producido el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que facilitan la administración de estos medicamentos a los animales, y por ello se ha creído interesante la publicación de este artículo.

En relación con este incremento del uso de especialidades farmacéuticas en animales, sobre todo en los de compa-

ñía y de producción, es necesario tener muy en cuenta los riesgos asociados a su administración y manipulación, así como las consecuencias en el terreno de la seguridad alimentaria. También es importante el impacto ambiental que todo esto puede producir al ser eliminado por los animales. Por todo ello, es preciso que las autoridades sanitarias controlen de forma rigurosa la producción y el manejo de los medicamentos de uso animal.

Criterios de selección

Las características de la especie de destino, la enfermedad a tratar y la resistencia que el animal pueda oponer son esenciales a la hora de seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica. El carácter agudo o crónico del proceso incide sobre la duración del tratamiento, lo que tiene una importancia decisiva. La vía de administración tiene una influencia determinante sobre la rapidez de respuesta, así

Formas farmacéuticas

En la terapéutica para animales, al igual que en la humana, la administración de un fármaco requiere su incorporación previa a una estructura de mayor complejidad que se denomina forma farmacéutica o forma de dosificación. La forma farmacéutica puede desempeñar una función tan esencial como es la de hacer posible el propio acto de la administración. Las características de la forma farmacéutica tienen que ser compatibles con las del dispositivo que se vaya a utilizar para administrarla. Las particularidades fisiológicas y anatómicas de cada especie animal resultan determinantes a la hora de establecer la dosis, la forma farmacéutica y las formulaciones más convenientes. Así pues, la forma farmacéutica desempeña importantes funciones tecnológicas:

- Contribuye a que el fármaco mantenga su estabilidad, tanto física como química.
- Condiciona de manera decisiva la absorción del fármaco, tanto en lo que se refiere a la dosis que alcanza la circulación general, como en lo relativo a la velocidad con que se produce esa absorción, garantizando una adecuada biodisponibilidad.

Factores que condicionan la elaboración

Los factores que debemos tener en cuenta a la hora de elaborar una forma farmacéutica son:

- Que la vía de administración sea practicable y el procedimiento de administración sencillo.
- Las condiciones de conservación del producto. Si no se respetan (por ejemplo, la temperatura), la estabilidad del producto no podrá garantizarse.
- La conveniencia de desarrollar distintas formas farmacéuticas que puedan ser administradas por distintas vías, en el tratamiento de más de una patología, y adaptadas a las necesidades de cada especie.
- Las características de cada principio activo: una baja solubilidad, inestabilidad frente a los procesos de elaboración, absorción deficiente, control de la liberación, etc, pueden dificultar su formulación.

como sobre la intensidad y duración del efecto. Otro aspecto muy importante es la metabolización presistémica, fenómeno que se produce como consecuencia de las reacciones enzimáticas que tienen lugar en los tejidos (sobre todo, del hígado) que el fármaco tiene que atravesar para acceder a la circulación general. En el hígado, la actividad metabólica es muy intensa, si bien existen grandes diferencias, según la especie.

La ruta a seguir en la absorción depende de la situación anatómica de la zona en que se aplica el tratamiento. Por tanto, cuando el medicamento sufre una metabolización apreciable en el hígado, pueden surgir problemas de biodisponibilidad, como consecuencia del efecto de primer paso, si la vía elegida implica que deba pasar a través de este órgano antes de ser absorbido. Esta posibilidad hay que tenerla presente cuan-



do se elija la vía oral, por ejemplo, en mamíferos, especies herbívoras y aves. La seguridad, la efectividad, la comodidad, la simplicidad tecnológica y el coste son criterios esenciales a la hora de elegir la vía de administración y la forma de dosificación.

Formas farmacéuticas de administración oral

Las características anatómicas y fisiológicas del aparato digestivo (pH, actividad enzimática, velocidad de tránsito gastrointestinal, etc.) de cada especie son determinantes a la hora de diseñar la forma de dosificación de administración oral. Por ejemplo, existen diferencias notables entre el aparato digestivo de las aves y el de los mamíferos (y entre ellos mismos), y también entre los de los animales de compañía o el caballo.

Formas de administración individualizada

Podemos hablar, en este ámbito, de formas líquidas, semisólidas y sólidas.

Formas líquidas y semisólidas. Las soluciones, las suspensiones y las emulsiones son formas líquidas que permiten incorporar fármacos con propiedades fisicoquímicas muy diversas. Su ventaja reside en que permiten un

ajuste cómodo y preciso de la dosis, de acuerdo con las necesidades de la especie y del peso del animal.

La administración se lleva a cabo con ayuda de un dosificador conectado a un tubo flexible (vacas, ovejas y cabras), de una sonda nasogástrica (caballos) o de una jeringa (perros y gatos). Las pastas y geles son muy útiles en caballos y gatos. En este caso también es importante, como en los humanos, la utilización de correctores del sabor y olor para que el animal no lo rechace.

Formas sólidas. Los polvos y gránulos permiten un fácil ajuste de la dosis. En general, son mejor aceptados por los animales. Se administran en la parte lateral de la boca con ayuda de un dosificador conectado por un tubo flexible. Los gránulos se adhieren a la mucosa, se dispersan en la saliva y se degluten.

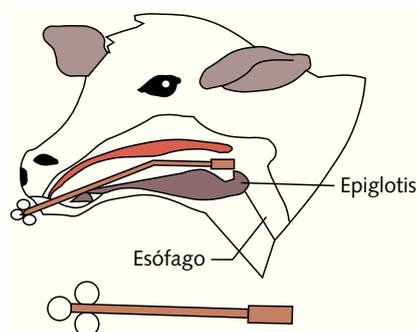


Figura 1. Administración de formas sólidas mediante un dosificador conectado por un tubo flexible.

Los *pelets* se elaboran por extrusión-esferonización, con posterior recubrimiento. Ofrecen interesantes posibilidades en la elaboración de formas entéricas y de liberación controlada, destinadas tanto a especies monogástricas (perro, gato, cerdo) como a rumiantes.

Las cápsulas de gelatina rígida se utilizan para dosificar polvos, gránulos o *pelets*.

Los comprimidos de liberación inmediata y de liberación controlada se utilizan en perros y gatos. En estos animales es preciso aplicar correctores del olor y el sabor, pues sobre todo los perros tienden a escupir el comprimido una vez ingerido.

En el caso de los caballos, la administración se realiza a través de una sonda nasogástrica, con lo que los comprimidos se tienen que disgregar y dispersar previamente en agua. Por tanto, los comprimidos entéricos y los de liberación controlada no se deben utilizar en esta especie.

Los bolos son comprimidos diseñados para la administración de cantidades elevadas de fármacos en animales de gran tamaño. Tienen forma cilíndrica o alargada, similar a la de las cápsulas de gelatina rígida, lo que facilita la administración y la deglución. Se administran con ayuda de unos aplicadores que cuentan con un tubo en el que se pueden cargar una o varias unidades y un émbolo que, cuando se acciona, provoca un desplazamiento. El extremo del tubo se coloca sobre la base de la lengua del animal y se efectúa la descarga, situando el bolo en el extremo de la faringe en el momento en el que se produce el reflejo de deglución.

Los rumiantes tienen tendencia a regurgitar los bolos, por lo que al diseñarlos se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

- Su forma y sus dimensiones deben ser compatibles con el empleo de los aplicadores de uso habitual en administración oral y con el paso a través del esófago.
- Sus características físicas deben ser tales que eviten la regurgitación y garanticen la permanencia en el rumen.
- Deben llevar incorporado algún sistema que permita conseguir un control eficaz de la liberación durante el período de tiempo para el que está previsto su funcionamiento.

Teniendo en cuenta estos criterios, se han diseñado diferentes sistemas intrarruminales (por ejemplo, *Rumensin RDD*, *Captec*, *Paratec Flex*, *Push-Melt*), que evitan que los animales regurgiten el bolo y haya una liberación controlada del principio activo.

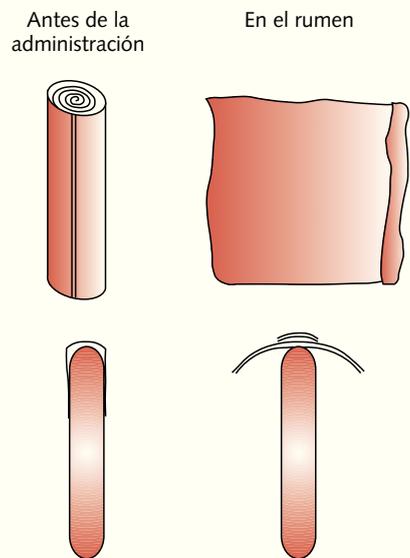


Figura 2. Mecanismos de retención de dos dispositivos de liberación intrarruminal.

Formas para administrar a grupos de animales

En este grupo se encuadran las soluciones concentradas y los polvos para agua de bebida, las premezclas medicamentosas y los bloques para lamer.

Soluciones concentradas y polvos para incorporar al agua para beber. El producto se puede dosificar directamente en los bebederos o incorporarlo al tanque del que se toma el agua. Desde el punto de vista de la comodidad en su manipulación, resultan preferibles las disoluciones concentradas. Los polvos requieren la preparación de un concentrado con un pequeño volumen, como paso previo a su incorporación al agua.

Premezclas medicamentosas. Las premezclas medicamentosas son formas líquidas, semisólidas y, con más frecuencia, sólidas, que se administran a los animales con el pienso. La composición de las premezclas es variable,

dependiendo del tratamiento que se deba efectuar. Además del principio activo (generalmente, un antibiótico, un antiparasitario o un promotor del crecimiento), también se añaden distintos excipientes, que ejercen diferentes funciones. Hay que tener en cuenta que en la *Farmacopea Europea* se establece que, las premezclas sólidas se deben incorporar a los piensos en una proporción mínima de 5 kg por tonelada. La concentración de principio activo en la premezcla se debe fijar teniendo en cuenta que la dosis se debe incorporar, al menos, a la mitad de la ración diaria de pienso que reciben los animales expuestos a tratamiento.

Bloques para lamer. Los bloques para lamer presentan forma cilíndrica o cúbica. Su peso es variable (pueden alcanzar los 100 kg). Sus propiedades mecánicas deben hacer posible la manipulación y el transporte sin riesgo para su integridad. No deben sufrir alteraciones por agentes atmosféricos. El ajuste del consumo diario se puede conseguir modulando la consistencia de los bloques. Cuando este procedimiento no resulta eficaz por sí solo, se incorporan aditivos (por ejemplo, cloruro sódico), para prevenir la sobredosisificación. Además del principio activo, los bloques contienen, como componente mayoritario, una melaza. Los bloques se utilizan para suplementar la alimentación del ganado con minerales y aportes nitrogenados, a parte de tratamientos específicos, y los animales tienen libre acceso a ellos.

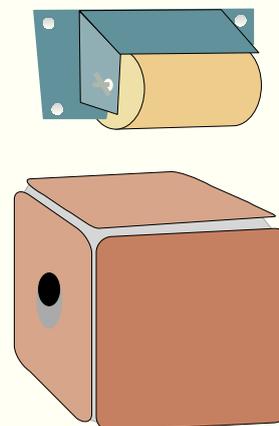


Figura 3. Bloques para lamer.

Administración parenteral

La vía parenteral tiene un gran interés para los medicamentos de uso animal, ya que las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea no tienen los inconvenientes que a veces presenta la vía oral.

Se suele utilizar la administración parenteral cuando el animal ofrece resistencia o está inconsciente. En algunos casos, simplemente, porque resulta más eficaz y más cómoda.

Vía intravenosa. Resulta especialmente adecuada para obtener respuestas rápidas, garantizando una completa absorción, que facilita el ajuste de la dosis. Tiene mayor riesgo.

Vía intramuscular. Se usa por la facilidad con la que se puede efectuar la inyección en distintas zonas del animal. La absorción se produce con rapidez, si bien la velocidad del proceso depende de la vascularización del músculo. La persistencia durante períodos de tiempo prolongado de cantidades importantes de residuos en el músculo puede presentar un inconveniente importante, sobre todo, en los animales productores de carne.

Vía subcutánea. Administrar por esta vía no resulta fácil en animales, pues el tejido subcutáneo está poco irrigado y la absorción es lenta y escasa. En animales para la producción de alimentos no se utiliza esta vía.

Formas parenterales

Las formas parenterales pueden ser disoluciones, sistemas coloidales, suspensiones, emulsiones e implantes sólidos.

Formas líquidas

En estas formas el disolvente principal es el agua, por su capacidad disolvente y su biocompatibilidad. Estas disoluciones acuosas se pueden administrar por cualquier vía parenteral, aunque deben tener en cuenta ciertas características como el pH, la presión osmótica y la contaminación. Se emplean cuando se quiere obtener efectos inmediatos.

Formas parenterales de liberación controlada (formas *depot*)

Se utilizan desde hace tiempo en veterinaria. Su mayor interés radica en la administración de pequeñas dosis, pues su volumen no puede ser muy grande.

Disoluciones no acuosas. Con disoluciones no acuosas se produce el control efectivo de la liberación. La inyección intramuscular o subcutánea de una disolución de un fármaco en un medio adecuado da lugar a la formación de un *depot*, desde el que se produce lentamente la cesión. Por ejemplo, la administración de ivermectina disuelta en propilenglicol y glicerol (para ganado ovino o porcino) permite controlar eficazmente las infestaciones por endoparásitos con una sola inyección al mes, lo cual supone una gran ventaja, tanto para el ganadero como para el animal.

Suspensiones acuosas y oleosas. Las suspensiones acuosas y oleosas también se administran por vía intramuscular o subcutánea para conseguir una liberación controlada. Las partículas de fármaco o la suspensión oleosa per-

manecen, formando un *depot* en el lugar de aplicación desde donde se produce su cesión al medio intersticial. Por ejemplo, las insulinas de acción intermedia y de acción lenta, que se usan en animales, son suspensiones cuya fase interna tiene un tamaño de partícula que permite regular su disolución, de manera que resultan eficaces aplicándolas una vez al día o una vez cada dos días.

Inyección subcutánea de dispersiones de micro y nanopartículas de polímero biocompatibles y biodegradables. Esta forma está cobrando gran interés, ya que a través de estos sistemas se puede conseguir la inmunización de los animales. Se han desarrollado formulaciones subcutáneas de antiparasitarios con una notable eficacia e incluso se están tratando disfunciones reproductivas de los animales a través de microesferas cargadas de hormonas liberadoras de gonadotropina.

Formas sólidas

Los implantes sólidos también se utilizan con mucha frecuencia. Se insertan debajo de la piel de los animales para que cedan sustancias activas durante períodos de tiempo prolongados. Estos sistemas se utilizan para sustancias como hormonas esteroidicas, agentes antiparasitarios, etc. Estos implantes, en el ganado, se colocan detrás de la oreja, que es un punto accesible y muy irrigado. Así se evita, además, el riesgo de que puedan entrar en la cadena alimentaria, una vez se sacrifican los animales. □

Bibliografía general

- Concheiro A. Curso de Formación Continuada en Medicamentos de Uso Animal. Módulo I, capítulo 1.4. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- McDonnell JP, Banker LB. The pharmacist and veterinary pharmaceutical dosage forms. En: Banker GS, Rhodes CT. Marcel Dekker. Modern Pharmaceutics (4ª ed.). New York, 2002.
- Rathbone MJ, Macmillan KL, Bunt CR, Burgraaf S. Conceptual and commercially available intravaginal veterinary drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews 1997;28: 363-92.
- Rathbone MJ, Martínez MN. Modified release drug delivery in veterinary medicine. Drug Delivery Today 2002;3:222-31.
- Rothen-Weinhold A, Dahn M, Gurny R. Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals. Pharmaceutical Science & Technology Today 2000;3:222-31.

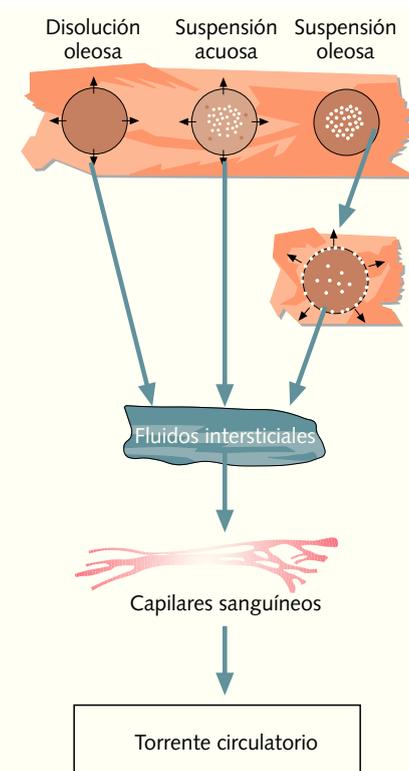


Figura 4. Liberación y absorción de un fármaco a partir de un *depot*.