

DESENVOLVIMENTO, FABRICAÇÃO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS INOVADORES NA FORMA DE BISCOITOS CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE PRAZIQUANTEL

Roberta de Mello Franco Ramos (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)
Apoio: PIBITI CNPq

RESUMO

O segmento industrial veterinário cresceu de maneira significativa ultimamente. Dessa forma, profissionais tendem a aprimorar os medicamentos, otimizando as terapêuticas de uma doença no intuito de beneficiar a qualidade de vida dos animais e a adesão ao tratamento. Além disso, a manipulação de medicamentos veterinários traz o benefício de personalizar a farmacoterapia a favor do animal. Portanto, é necessário estudar as propriedades dos fármacos a fim de melhorar suas propriedades biofarmacêuticas. O praziquantel é um fármaco utilizado como anti-helmíntico e possui uma grande desvantagem em sua biodisponibilidade devido à sua solubilidade. A partir disso, estudos sobre nanoformulações têm surgido como estratégia proeminente para aumentar a biodisponibilidade e eficácia de diversos fármacos administrados oralmente. A administração oral das nanoestruturas possui diversas vantagens e foram projetadas para realizar a liberação do fármaco, superando as limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Dessa maneira, as nanoestruturas por via oral podem ser precursoras para o desenvolvimento de uma farmacoterapia com maior eficácia. O biscoito medicamentoso veterinário favorece a adesão do tratamento por ser flavorizado, o que facilita a aceitação do animal que tem preferência por alimentos a formas farmacêuticas convencionais. Este trabalho tem como objetivo principal o desenvolvimento e estudo de estabilidade da formulação, contendo o praziquantel nas formas pura e nanoparticulada, uma vez que o fármaco em sua forma pura contém baixa absorção devido às informações fornecidas pelo Sistema de Classificação Brasileira (SCB). Os resultados obtidos por meio da execução do estudo de estabilidade envolvendo as condições de temperatura ambiente (25°C - 30°C), geladeira (5°C - 8°C) e estufa (37°C - 40°C), demonstraram-se satisfatórios, mantendo suas propriedades físicas e organolépticas no decorrer da pesquisa. Portanto, pôde-se comprovar a qualidade das formulações desenvolvidas. Além disso, a reprodutibilidade dos lotes corroboraram a precisão dos resultados, trazendo maior confiabilidade ao método realizado.

Palavras-chave: Praziquantel. Nanopartículas. Biscoito medicamentoso.

ABSTRACT

The veterinary industry segment has grown significantly lately. Professionals tend to improve medicines, optimizing therapies in order to improve benefits on animals life quality and treatment adherence. Besides that, veterinary medicine manipulation brings individuality in the pharmacotherapy for animals. However, drug studies are necessary to upgrade their biopharmaceutical properties. Praziquantel is an anthelmintic drug and has a great disadvantage in your bioavailability due to its solubility. The oral administration of nanostructures have emerged as a prominent strategy to increase the bioavailability and efficiency of many oral drugs and biomolecules. Oral administration of nanostructures is conducted in several versions and also designed for drug delivery, overcoming pharmacokinetic and pharmacodynamic restrictions. Therefore, the oral nanostructures can be precursors to develop a more efficient pharmacotherapy. Veterinary medical biscuits increase treatment adherence because it is flavored, which facilitates the animals acceptance due to their preference for food over conventional pharmaceutical forms. The present study was designed to develop and study a formulation stability with pure drug and praziquantel nanoparticles, since the drug in its pure form contains low absorption due to Brazilian Classification System (SCB) informations. All samples maintained their physical properties throughout research. The results involving room temperature (25°C - 30°C), fridge (5°C - 8°C) and incubator (37°C - 40°C) conditions, were satisfactory, maintaining their physical and organoleptic properties throughout the research. Consequently, this report proved developed formulations quality. In addition, samples reproducibility demonstrated precise measurements, determining high levels of reliability.

Keywords: Praziquantel. Nanoparticle. Medicinal veterinary biscuit.

1. INTRODUÇÃO

O segmento das indústrias farmacêuticas veterinárias apresentou um crescimento significativo que foi estimulado principalmente pela venda de produtos destinados aos *pets* (animais de estimação) que apresenta uma grande porcentagem da demanda do mercado nacional, cerca de 40% (BARBOSA, 2017). A indústria mundial de produtos de saúde animal teve um expressivo crescimento da demanda de medicamentos para animais de estimação, denominado segmento *pet*. Esse segmento foi particularmente dinâmico na segunda metade da década de 1990, quando foi impulsionado pelo lançamento dos antiparasitários Fipronil produzido pela Merial e Imidacloprid pela Bayer (CAPANEMA; *et al*; 2007).

Em relação aos ganhos na saúde, são consideradas como principais vantagens da otimização da terapêutica de uma doença: melhora na qualidade de vida, menor tempo de recuperação, baixa interação medicamentosa com outros ativos, menores efeitos colaterais, melhorando a tolerância e adesão ao tratamento, entre outros. Os donos procuram por medicamentos mais fáceis de administrar e que sejam mais palatáveis tanto aos *pets* como aos animais de grande porte (BARBOSA; 2017, *apud* MESTRE-FERRANDIZ; SUSSEX, 2012).

O desenvolvimento de medicamentos veterinários lida com muitos desafios além da variedade dentro de cada espécie, como, por exemplo, o amplo espectro de agentes patogênicos que produzem diferentes manifestações de doenças sobre diferentes condições e variações sazonais (BARBOSA, 2017). A farmácia magistral veterinária realiza manipulações veterinárias com técnicas apropriadas para o tratamento de enfermidade devido aos numerosos tipos de preparações por via oral e tópica para incorporação de diversos ativos. O biscoito veterinário é uma forma farmacêutica inovadora e vem sendo uma das mais aceitas no mercado (PANONTIN; OLIVEIRA; 2017).

As formas farmacêuticas orais são utilizadas para obter um efeito sistêmico decorrente da absorção do fármaco através dos vários epitélios da mucosa gastrintestinal. Medicamentos orais são mais fáceis de administrar, melhoram a adesão do paciente e são mais baratos do que algumas alternativas como, por exemplo, injeções. As formas farmacêuticas orais mais comuns são comprimidos, cápsulas, suspensões, soluções e emulsões. A maioria dos medicamentos administrados por via oral possui um sistema de liberação de fármaco conhecido como “liberação imediata” ou “liberação convencional”, oferecendo um início rápido do efeito, após a absorção no trato gastrintestinal (AULTON; TAYLOR, 2016). As formas farmacêuticas sólidas possuem diversas vantagens em relação a outras formas farmacêuticas, podendo manter a estabilidade do fármaco, o mascaramento das características organolépticas que facilitam a aprovação do animal e doses mais

precisas. Em contrapartida, a velocidade de desagregação (desintegração) e dissolução podem alterar a biodisponibilidade do fármaco. A vantagem de se utilizar biscoitos medicamentosos é o fato de que, ao serem mastigados, imediatamente passam pelo processo de desintegração, aumentando sua eficiência terapêutica.

Para a melhora na adesão do tratamento dos cães, assim como qualquer forma farmacêutica de via oral, os biscoitos devem ser flavorizados. Geralmente, os sabores utilizados são carne, frango e azeitona. A seleção de um flavorizante adequado torna a forma farmacêutica mais agradável ao paladar, pois permite a identificação do sabor, a curta duração do *after taste* (sabor residual) e a sensação bucal aceitável (PANTONTIN; OLIVEIRA, 2017).

Canídeos podem ser parasitados por várias espécies apresentando sintomatologia variada, alguns deles com poder zoonótico apresentando grande importância em termos de Saúde Pública e Ambiental. Existe uma vasta gama de parasitas gastrintestinais de grande importância em Medicina Veterinária e Saúde Pública e os medicamentos de escolha para tratamento profilático das helmintoses e ectoparasitoses gastrintestinais são os anti-helmínticos (FERREIRA; 2016).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Praziquantel (PZQ) é um fármaco anti-helmíntico de amplo espectro de uso humano e veterinário, utilizado como fármaco de primeira escolha para o tratamento das formas mais comuns de esquistossomoses. Pertence à lista dos medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde e tem uma ampla utilização em países em desenvolvimento, como o Brasil (PIGNATA; 2016).

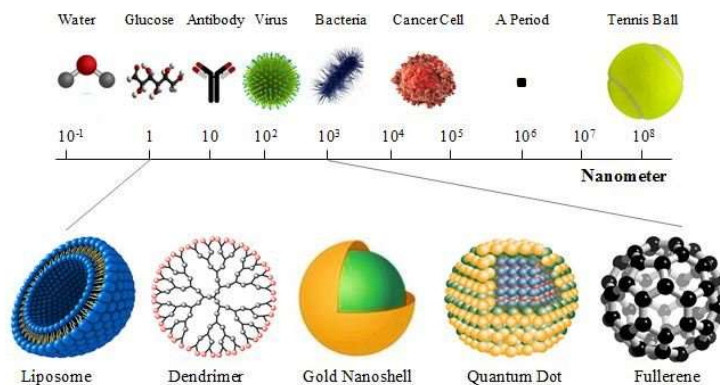
O PZQ foi descoberto em 1972 na Alemanha como resultado da pesquisa realizada pelas indústrias E. Merck e Bayer A. G. e em 1978 foi sintetizado na China. Tem sido estudado experimentalmente em animais desde 1975 e, além da eficácia contra todas as espécies do gênero *Schistosoma*, é também efetivo contra infecções por trematódeos e cestódeos. Tornou-se um importante fármaco de escolha para profilaxia na maioria das áreas endêmicas devido à sua eficácia, facilidade de administração, efeitos colaterais bem tolerados e baixo custo (SOUZA, 2008).

No Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), o PZQ está classificado como de Classe II, apresentando baixa solubilidade em água e alta permeabilidade. Além disso, seu rápido metabolismo reduz seu efeito, restringindo sua distribuição pela via oral. Dessa

forma, pesquisas sobre o aumento de sua solubilidade são necessárias com o objetivo de melhorar a taxa de solução e conseqüente biodisponibilidade, podendo assim reduzir as elevadas doses terapêuticas que são utilizadas (PIGNATA; 2016).

O avanço no campo da Nanotecnologia e suas aplicações para o campo de medicamentos e produtos farmacêuticos revolucionou o século XX. A Nanotecnologia é o estudo de estruturas extremamente pequenas (Figura 1). O prefixo "nano" é uma palavra grega que significa tamanho muito pequeno ou em miniatura. A Nanotecnologia é o tratamento de átomos individuais, moléculas ou compostos em estruturas para produzir materiais e dispositivos com propriedades especiais (NIKALJE; 2015). A aplicação da Nanotecnologia para o tratamento, diagnóstico, monitoramento e controle de sistemas biológicos foi recentemente denominada "Nanomedicina" pelo *National Institute of Health* nos Estados Unidos (MOGHIMI; HUNTER; MURRAY; 2005).

Figura 1. Nanoescala e nanoestruturas.



Fonte: KESERVANI, R. K.; SHARMA, A. K. (2019)

Nos últimos anos, nanoformulações têm surgido como estratégia proeminente para aumentar a biodisponibilidade e eficácia de diversos fármacos administrados oralmente e biomoléculas. Os sistemas mais pesquisados incluem nanosuspensões e nanopartículas. Estratégias para ultrapassar as barreiras intestinais incluem o aumento da permeabilidade do muco, controlando o tamanho e alteração da superfície das nanopartículas, com óxido de polietileno, por exemplo. Sistemas de liberação lipídicos (particularmente nanopartículas lipídicas sólidas), lipossomas e nanoemulsões apresentaram melhoras da biodisponibilidade do PZQ, de acordo com Amara (2018). As nanopartículas são partículas geralmente poliméricas na forma de cápsulas ou de matriz polimérica, nas quais o fármaco está encapsulado ou adsorvido na malha polimérica (BRIGGER; *et al*; *apud* PIMENTEL; *et al*, 2007).

A administração oral das nanoestruturas possui várias vantagens como fácil administração, indolor, chances mínimas de indução do sistema imune, absorção mais fácil e ampla distribuição do fármaco. As nanoestruturas utilizadas para liberação foram projetadas a realizar a liberação direcionada do fármaco, superando as limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas de potenciais moléculas terapêuticas, otimizando a dose do fármaco com janela terapêutica estreita e reduzindo os efeitos colaterais. Embora o escopo das nanoestruturas pareça promissor, existem algumas desvantagens como ativação do sistema imunológico. Ademais, o efeito de primeira passagem torna as nanoestruturas menos eficazes, pois ficam estagnadas no fígado ou no baço devido à administração intra-peritoneal. Assim, nanoestruturas inteligentemente projetadas e sua administração oral podem abrir caminho para o desenvolvimento de terapêuticas eficazes para o melhor tratamento da doença (GHOSH; GHOSH; SIL; 2019).

Sendo assim, acredita-se que uma formulação na qual o praziquantel nanoestruturado é incorporado à uma nanoestrutura polimérica apresentará melhores resultados terapêuticos do que quando comparado com uma formulação contendo o fármaco na sua forma pura. No presente estudo, também espera-se que a estabilidade da formulação com o fármaco puro seja melhorada em comparação com a formulação contendo nanopartículas de praziquantel, além do provável aumento de sua eficácia, uma vez que terá suas propriedades biofarmacêuticas alteradas.

Uma vez que um dos desafios do mercado farmacêutico é o desenvolvimento de formulações veterinárias inovadoras. Normalmente, esta é considerada uma tarefa extremamente trabalhosa e, em alguns casos, acarreta em comportamento agressivo do animal, como arranhões ou mordidas. A intenção desse estudo é o desenvolvimento de uma preparação que atenda às necessidades dos animais, sendo formulações inovadoras e mais eficazes, quando comparadas com as existentes que possuem baixo resultado terapêutico devido a utilização do fármaco em sua forma pura. Dessa forma, essa pesquisa tem como objetivos o desenvolvimento e a análise da estabilidade do biscoito veterinário desenvolvido, utilizando o praziquantel nas suas formas pura e nanoparticulada.

3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento da formulação inicial (formulação base, sem princípio ativo), foram testadas 7 bases de biscoitos diferentes, havendo critérios físicos e organolépticos para a escolha da formulação final. Após esses testes, foram determinadas duas formulações (Formulações 1 e 2) que demonstraram-se adequadas para o estudo. No entanto, foi escolhida apenas uma para iniciar os estudos de estabilidade.

A primeira formulação (Tabela 1), apesar das propriedades organolépticas como cor, odor, aspecto e consistência, serem satisfatórias, apresentou caráter cariogênico devido a presença de xarope de milho que possui alta concentração de açúcar em sua composição. Entretanto, foi definida, após análise de características físicas e organolépticas, a segunda formulação (Tabela 2), pelo seu aspecto final. Diferente da primeira, a segunda formulação apresenta-se mais complexa ao ser manipulada, passando por mais etapas. Contudo, a cor, odor, consistência e aparência obtiveram o resultado esperado, apresentando maior vantagem em relação a anterior.

3.1. Formulações testadas

Tabela 1. Primeira formulação desenvolvida

COMPONENTES	PERCENTUAL (%)
Gelatina	0,2%
Amido de Milho	20,0%
Hidroxipropilcelulose	1,0%
Benzoato de Sódio	0,2%
Flavorizante de Carne	1,0%
Cloreto de sódio	0,2%
Xarope de milho	q.s.
Proteína de soja texturizada	q.s.p. 100,0%

Fonte: Autoria própria (2019)

Tabela 2. Segunda formulação desenvolvida

COMPONENTES	PERCENTUAL (%)
Flavorizante de Carne	5,0%
Crodamol™	5,0%
Dispersão de gelatina	28,0%
Base para biscoito*	62,0%

* Mistura composta por 60% de ração canina e 40% de biscoito água e sal

Fonte: Autoria própria (2019)

3.2. Método de preparo das formulações

Para a manipulação do biscoito, pesou-se os componentes em balança analítica. Adicionou-se a hidroxipropilcelulose, gelatina, amido de milho, o cloreto de sódio e a proteína de soja texturizada, pelo método de diluição geométrica, em um gral de vidro. Triturou-se e

homogeneizou-se com o auxílio do pistilo. Levigou-se os componentes com o xarope de milho e homogeneizar com o auxílio do pistilo. Adicionou-se o biscoito nos moldes de silicone e deixar na estufa por 24 horas a 40°C.

Para a manipulação do biscoito com o praziquantel em sua forma pura, da mesma forma, utiliza-se a Formulação 2, com a dosagem estipulada para o animal (Tabela 3). Na adição do praziquantel que, de acordo com BRETAS (2014), é de 5 mg/kg do animal, adotou-se nesta pesquisa uma formulação com a dosagem adequada para um cão de aproximadamente 5 kg. Logo, cada lote deve conter 25 mg de praziquantel distribuído igualmente entre as amostras do biscoito.

A manipulação foi realizada em triplicata para a amostra branco, amostra contendo PZQ em sua forma pura e amostra contendo PZQ nanoparticulado, para cada uma das condições de temperatura (ambiente, geladeira e estufa). Foram totalizados 90 biscoitos.

Tabela 3. Formulação escolhida com o fármaco e suas respectivas funções e ações.

COMPONENTES	PESO (g)	Função	Ação
Praziquantel	25 mg	Princípio Ativo	Anti-parasitária
Crodamol TM	11,33	Agente aglutinante	Sem ação
Dispersão de gelatina	80,16	Agente de consistência e agente aglutinante	Desintegrante
Base para biscoito*	148,56	Diluyente e agente de consistência	Desintegrante

* Mistura composta por 60% de ração canina e 40% de biscoito água e sal

Fonte: Autoria própria (2019)

Pesou-se em um béquer de vidro, a dispersão de gelatina. Em paralelo, pesou-se a base para biscoito em um béquer de plástico e, em seguida, o éster de ácido graxo. Homogeneizou-se com o auxílio de um bastão de vidro. Verteu-se o conteúdo do béquer de plástico no béquer de vidro contendo a gelatina e homogeneizou-se com o auxílio de um bastão de vidro. Verteu-se novamente a um gral de vidro e permaneceu-se homogeneizando com o auxílio do bastão de vidro. Adicionou-se ao molde. Deixou-se resfriar na geladeira até obtenção da consistência.

3.3. Praziquantel nanoparticulado

A utilização de nanopartículas tem o intuito de melhorar as propriedades biofarmacêuticas, facilitando a permeabilidade desses fármacos em barreira biológica. Os sistemas nanoparticulados atuam como carreadores de fármacos, modificando e controlando o perfil de liberação e permeação. Dessa maneira, a liberação imediata permite

a melhora da permeação/absorção do fármaco e a liberação sustentada mantém a ação terapêutica por um período prolongado (GUIMARÃES, 2015).

Sendo assim, nesta pesquisa, para o preparo do fármaco nanoparticulado, adotou-se o método de nanoestruturação, de acordo com Guimarães (2015). Foram desenvolvidas e sintetizadas nanopartículas poliméricas constituídas de PBCA (poli n-butil-cianoacrilato) contendo PZQ e revestidas com polissorbato 80. Esse material de revestimento se demonstrou satisfatório devido a seu caráter de estabilidade quanto às suas características físico-químicas, obtendo resultados que indicaram uma efetividade do material, que fora submetido por Espectroscopia de Infravermelho, Termogravimetria e Análise Térmica diferencial, em conformidade com outro trabalho que está sendo desenvolvido, paralelamente.

3.4. Análises para a determinação de estabilidade

O regulamento técnico para testes de estabilidade de produtos farmacêuticos de uso veterinário é aprovado na Instrução Normativa (IN) 15/2005 do Ministério de Estado da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Neste regulamento técnico são estabelecidos detalhadamente como devem ser feitos os estudos: de estabilidade acelerada, de longa duração, de acompanhamento, período de utilização e zona climática.

A RDC nº 1 de 2005 visa autorizar um guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade. A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

3.4.1. Determinação de peso

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2019), o teste é aplicado a formas farmacêuticas sólidas em dose unitária, formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes em dose unitária e as formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses únicas. As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada.

Para produtos em dose unitária, o teste permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso e, para isso, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote (ANVISA, 2019).

Nesta pesquisa, realizou-se o peso médio das amostras de biscoitos placebo, com praziquantel em sua forma pura e com o praziquantel na forma nanoparticulada. Pesou-se individualmente 10 unidades das amostras nas três condições (ambiente, geladeira e estufa).

3.4.2. Friabilidade

O teste de friabilidade é utilizado para determinar a resistências de formas farmacêuticas sólidas à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Este teste consiste em pesar com exatidão um número determinado da amostra a ser analisada, submeter à ação do friabilômetro e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações (gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 ± 1 rotações por minuto). Após a remoção de qualquer resíduo na amostra, estas são novamente pesadas unitariamente. A diferença entre o peso inicial e o peso final representa a friabilidade medida em função da porcentagem do resíduo perdido (BRASIL, 2019).

Foram pesadas as 10 amostras individualmente no friabilômetro da marca Marconi (MA791), e submetidas ao teste durante 4 minutos. Em seguida, foi realizado o cálculo para determinação da friabilidade.

3.4.3. Umidade

O equipamento empregado na análise de umidade é uma balança acoplada a um sistema de secagem por radiação infravermelha para determinação de água em desenvolvimento de formulações medicamentosas. O princípio do aquecimento por radiação infravermelha é a transformação da energia eletromagnética em energia cinética, com liberação de energia térmica (BORGES; *et al*; 2005).

Utilizando o Analisador de Umidade por Infra-vermelho da Gehaka do modelo IV-2000, foi realizado o teste para determinar a umidade das amostras. É importante realizar esse estudo porque a aderência da água na superfície do produto pode alterar o seu estado físico e afetar sua reatividade, gerando degradação (MIRCO; ROCHA; 2013).

3.5. Estabilidade Física

De acordo com Meirelles (2014), estabilidade de produtos farmacêuticos é afetada por fatores extrínsecos ou ambientais, como temperatura, luz e umidade, e intrínsecos, como propriedades físico-químicas dos constituintes, forma farmacêutica, processo de fabricação e materiais de embalagem. As variáveis avaliadas nos estudos de estabilidade podem ser classificadas como: química (pureza e potência), física (propriedades organolépticas), microbiológica (contaminação microbiana) e toxicológica (metabólitos tóxicos).

Foi realizado apenas o estudo de estabilidade físico do biscoito (Tabela 4) para observação do mantimento de suas características organolépticas ao decorrer da pesquisa.

Tabela 4. Estabelecimento padrão das propriedades organolépticas do biscoito.

CARACTERÍSTICA AVALIADA	ESPECIFICAÇÃO DE QUALIDADE
Coloração	Marrom
Odor	Característico ao de ração canina
Consistência	Maleável
Aparência	Petisco em formato de pequeno osso

Fonte: Autoria própria (2019)

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1. Calibração do molde

A calibração do molde de silicone (Tabela 5) utilizado foi feita para determinar o peso aproximado para a realização dos cálculos da formulação. De acordo com a RDC 13/2013, deve-se assegurar que todo o equipamento de medição e teste, incluindo equipamento mecânico, automatizado ou eletrônico, seja adequado para os fins a que se destina e seja capaz de produzir resultados válidos.

Tabela 5. Peso médio calculado para calibração dos moldes

Amostra	Peso (g)
1	8,26
2	9,13
3	7,80
4	9,50
5	8,95
6	7,85
7	9,27
8	8,19

Tabela 5. — Continuação: Peso médio calculado para calibração dos moldes

9	8,69
10	7,23
Média (\bar{x})	8,49
Desvio padrão	0,74

Fonte: Autoria própria (2019)

O resultado obtido para a calibração do molde apresentou-se instável, variando entre 7g e 9g. Portanto, para a realização da manipulação, adotou-se, aproximadamente 8g, para padronização das unidades dos biscoitos.

4.2. Peso médio e friabilidade

A seguir, estão relacionadas as tabelas 6, 7 e 8, contendo o peso médio das amostras antes e após serem submetidos ao friabilômetro, a porcentagem de friabilidade, nas condições de estufa, geladeira e ambiente, ao longo das 8 semanas.

Tabela 6. Peso médio e friabilidade da amostra branco.

Semanas	Condição	Peso Médio (g)	Peso Médio após teste de friabilidade (g)	Friabilidade (%)
1	Estufa	8,184	7,972	2,600
	Geladeira	8,903	8,711	2,153
	Ambiente	7,152	6,953	2,792
2	Estufa	8,243	8,231	0,143
	Geladeira	8,963	8,929	0,379
	Ambiente	7,135	7,089	0,639
3	Estufa	8,118	8,107	0,125
	Geladeira	9,168	9,143	0,275
	Ambiente	7,128	7,101	0,382
4	Estufa	8,028	8,027	0,018
	Geladeira	9,158	9,095	0,688
	Ambiente	7,303	7,262	0,563
5	Estufa	7,998	7,885	0,044
	Geladeira	9,433	9,412	0,221
	Ambiente	7,306	7,289	0,233
6	Estufa	8,068	8,063	0,064
	Geladeira	9,672	9,667	0,043
	Ambiente	7,116	7,111	0,079

Tabela 6. — Continuação: Peso médio e friabilidade da amostra branco.

7	Estufa	8,339	8,334	0,069
	Geladeira	9,626	9,623	0,036
	Ambiente	7,184	7,175	0,118
8	Estufa	8,029	8,021	0,095
	Geladeira	9,611	9,605	0,062
	Ambiente	7,232	7,228	0,060

Fonte: Autoria própria (2019)

Tabela 7. Peso médio do biscoito contendo praziquantel em sua forma pura.

Semanas	Condição	Peso Médio (g)	Peso Médio após teste de friabilidade (g)	Friabilidade (%)
1	Estufa	7,867	7,866	0,013
	Geladeira	7,978	7,920	0,737
	Ambiente	8,392	8,361	0,367
2	Estufa	8,036	8,034	0,018
	Geladeira	7,910	7,802	1,361
	Ambiente	8,759	8,755	0,038
3	Estufa	8,123	8,120	0,034
	Geladeira	8,012	8,011	0,014
	Ambiente	8,883	8,878	0,051
4	Estufa	8,013	7,976	0,458
	Geladeira	8,154	8,147	0,075
	Ambiente	9,087	9,079	0,090
5	Estufa	8,279	8,279	0,004
	Geladeira	8,391	8,354	0,445
	Ambiente	8,976	8,965	0,130
6	Estufa	8,141	8,140	0,012
	Geladeira	8,730	8,722	0,089
	Ambiente	9,207	9,205	0,024
7	Estufa	8,538	8,537	0,012
	Geladeira	8,666	8,662	0,046
	Ambiente	9,009	9,006	0,033
8	Estufa	8,706	8,705	0,011
	Geladeira	8,784	8,782	0,023
	Ambiente	8,978	8,976	0,022

Fonte: Autoria própria (2019)

Tabela 8. Peso médio do biscoito contendo praziquantel nanoparticulado.

Semanas	Condição	Peso Médio (g)	Peso Médio após teste de friabilidade (g)	Friabilidade (%)
1	Estufa	8,789	8,781	0,087
	Geladeira	8,388	8,350	0,451
	Ambiente	8,533	8,505	0,325
2	Estufa	8,872	8,845	0,306
	Geladeira	8,478	8,845	1,468
	Ambiente	8,560	8,544	0,182
3	Estufa	8,787	8,777	0,107
	Geladeira	8,481	8,466	0,172
	Ambiente	8,694	8,679	0,171
4	Estufa	8,806	8,682	1,408
	Geladeira	8,448	8,386	0,741
	Ambiente	8,629	8,621	0,089
5	Estufa	8,736	8,734	0,013
	Geladeira	8,728	8,718	0,107
	Ambiente	8,799	8,788	0,119
6	Estufa	8,778	8,777	0,018
	Geladeira	8,866	8,624	0,063
	Ambiente	8,985	8,980	0,060
7	Estufa	8,872	8,871	0,011
	Geladeira	8,915	8,911	0,048
	Ambiente	9,086	9,080	0,063
8	Estufa	8,786	8,782	0,049
	Geladeira	8,923	8,917	0,067
	Ambiente	9,172	9,166	0,065

Fonte: Autoria própria (2019)

Foi representado graficamente (Figura 02) o resultado do peso médio após o teste de friabilidade, para analisar a estabilidade durante as semanas as quais o estudo foi realizado.

Figura 02. Representações gráficas do peso médio antes e após o teste de friabilidade durante 8 semanas das amostras desenvolvidas: Branco Estufa; Branco Geladeira

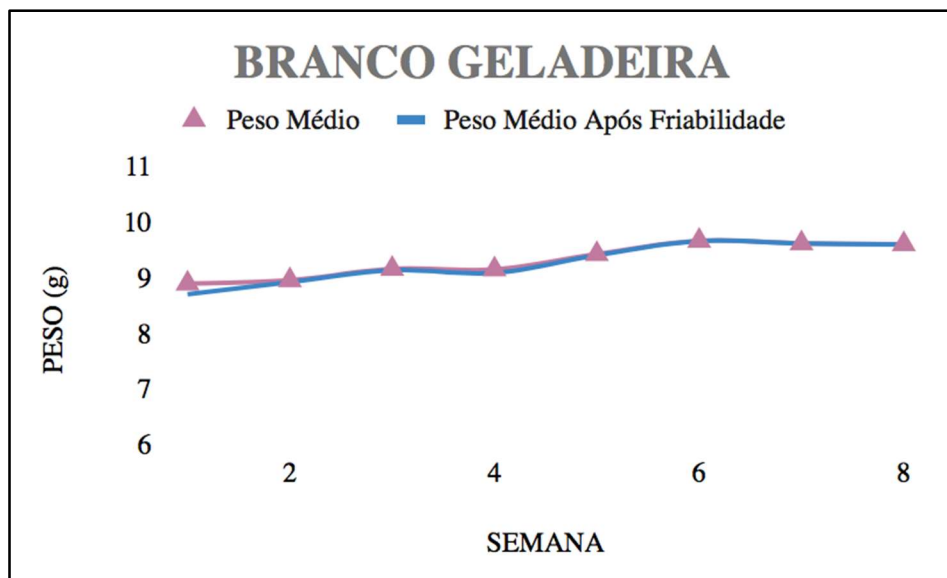
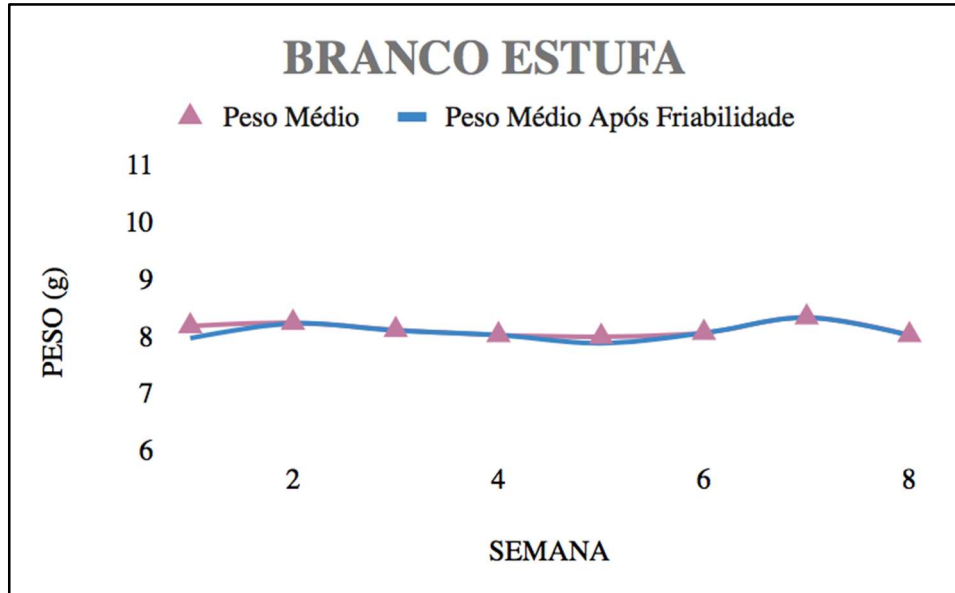


Figura 02. Representações gráficas do peso médio antes e após o teste de friabilidade durante 8 semanas das amostras desenvolvidas: Branco Ambiente; PZQ puro estufa;

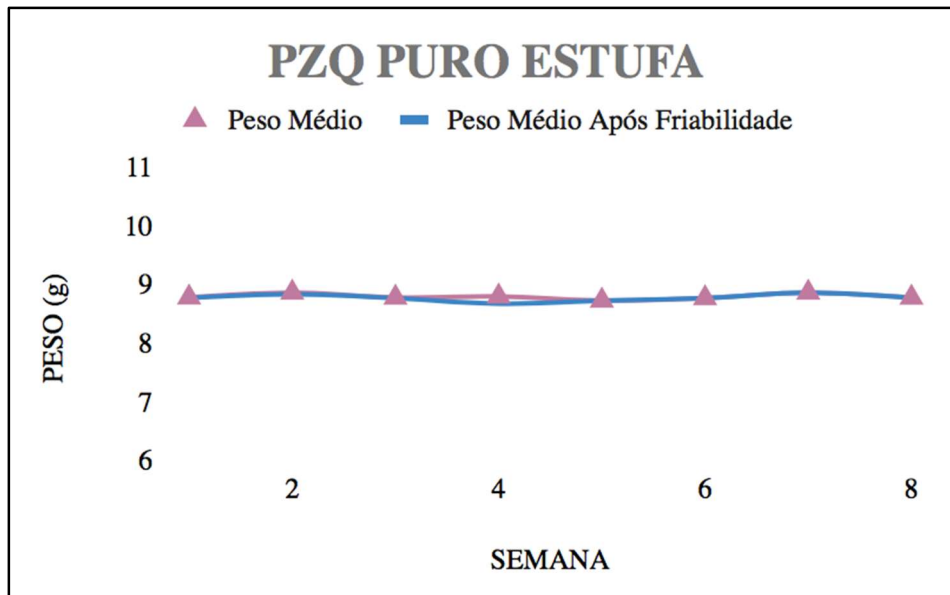
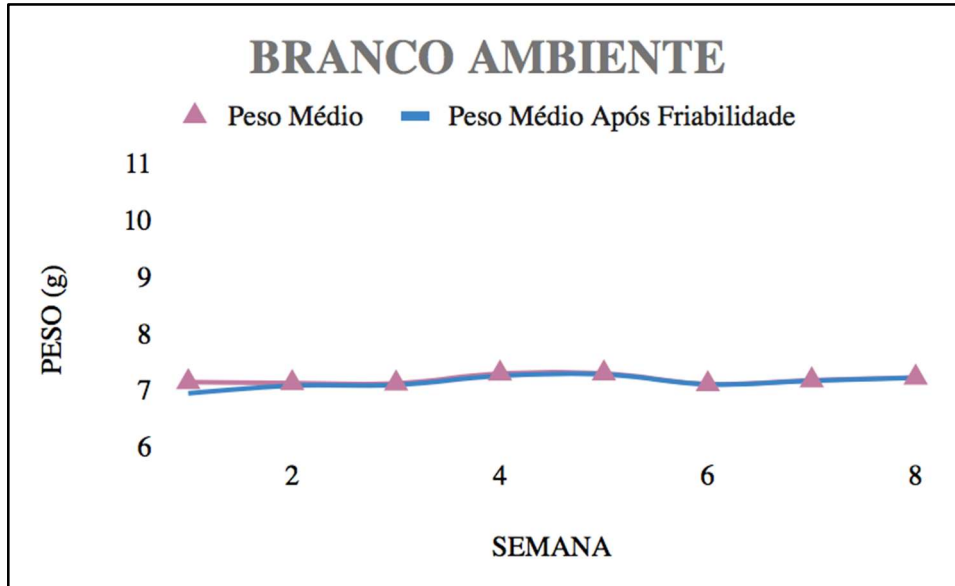


Figura 02 – Continuação: Representações gráficas do peso médio antes e após o teste de friabilidade durante 8 semanas das amostras desenvolvidas: PZQ puro geladeira; PZQ puro ambiente;

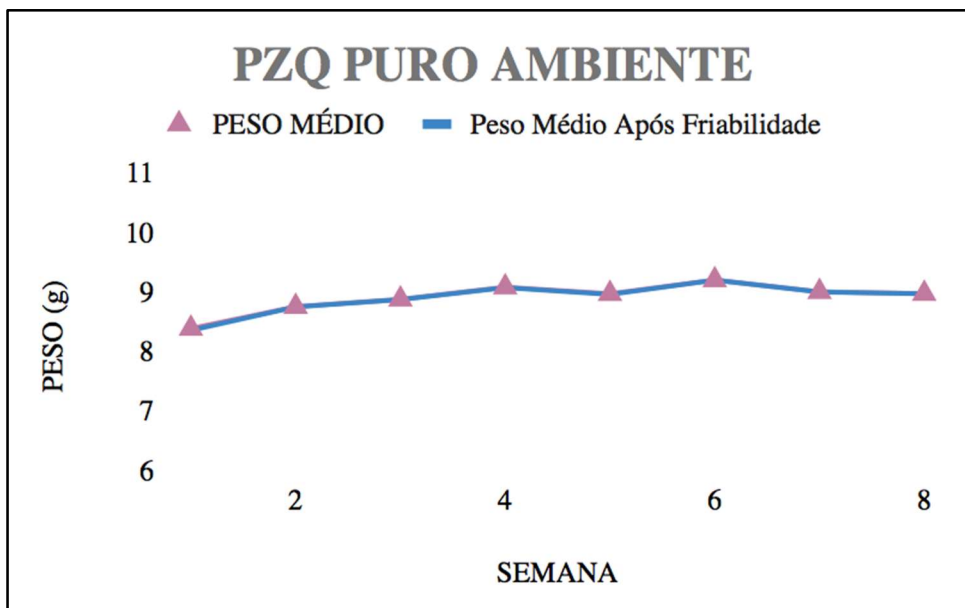
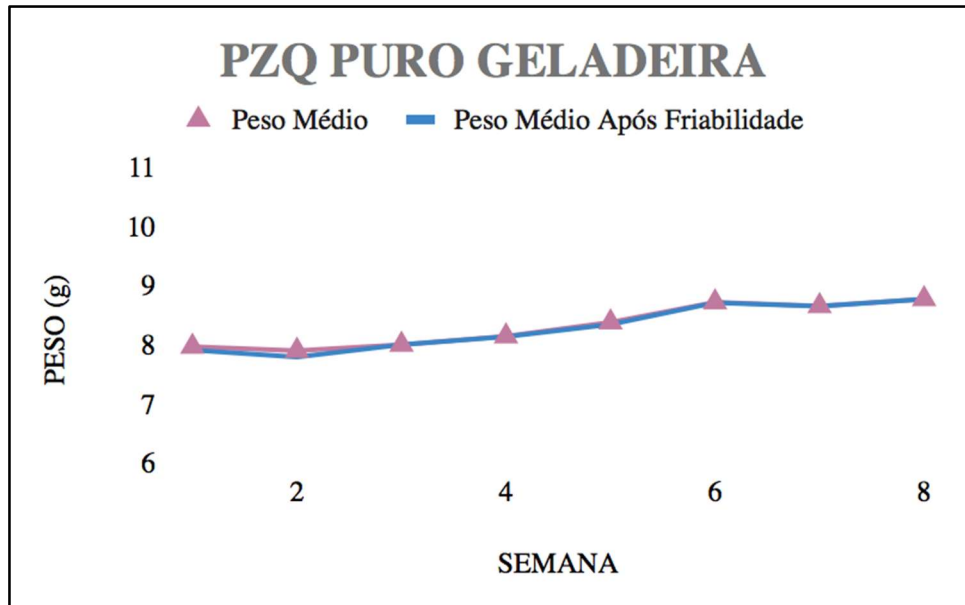


Figura 02 – Continuação: PZQ nano estufa; PZQ nanoparticulado Geladeira;

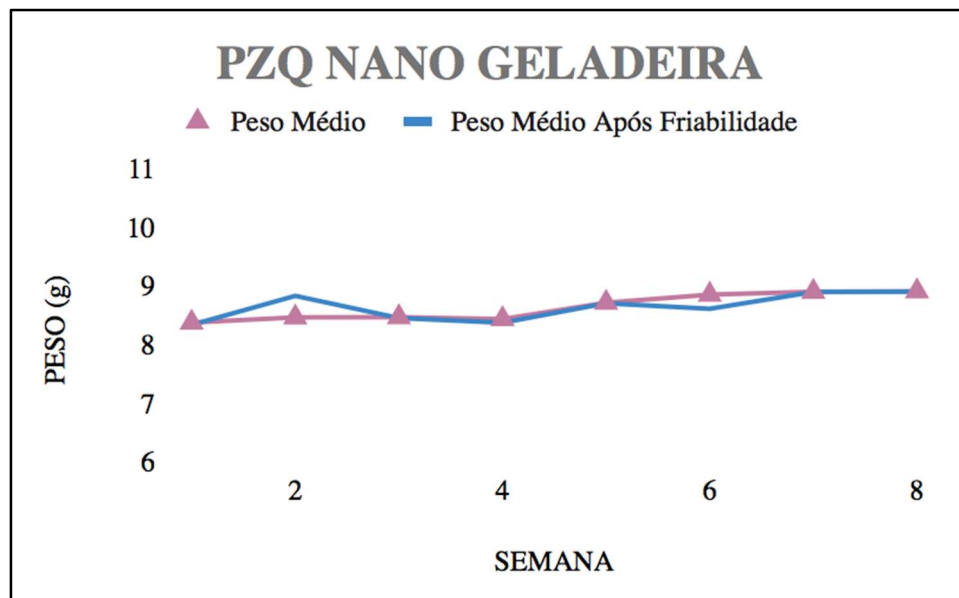
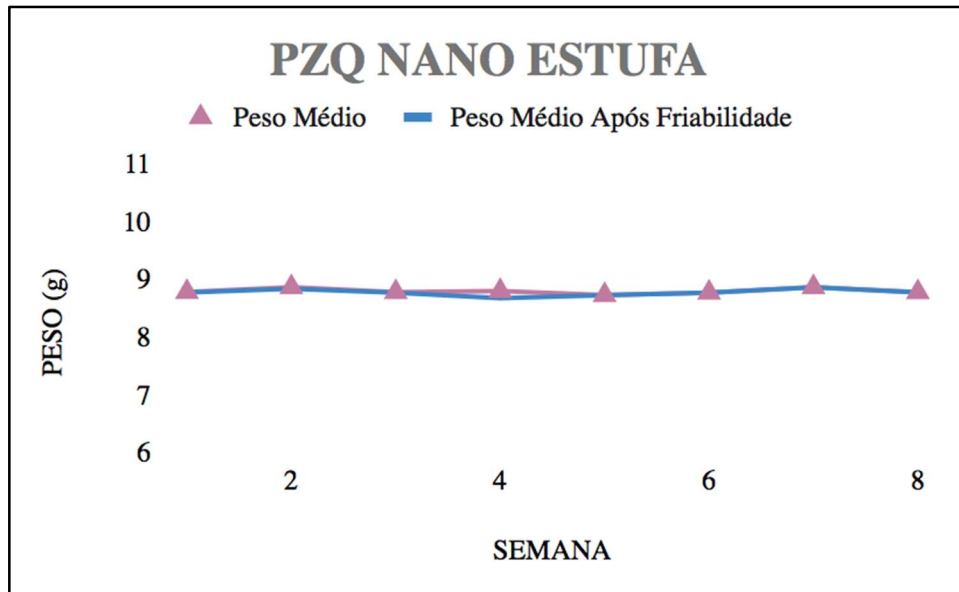
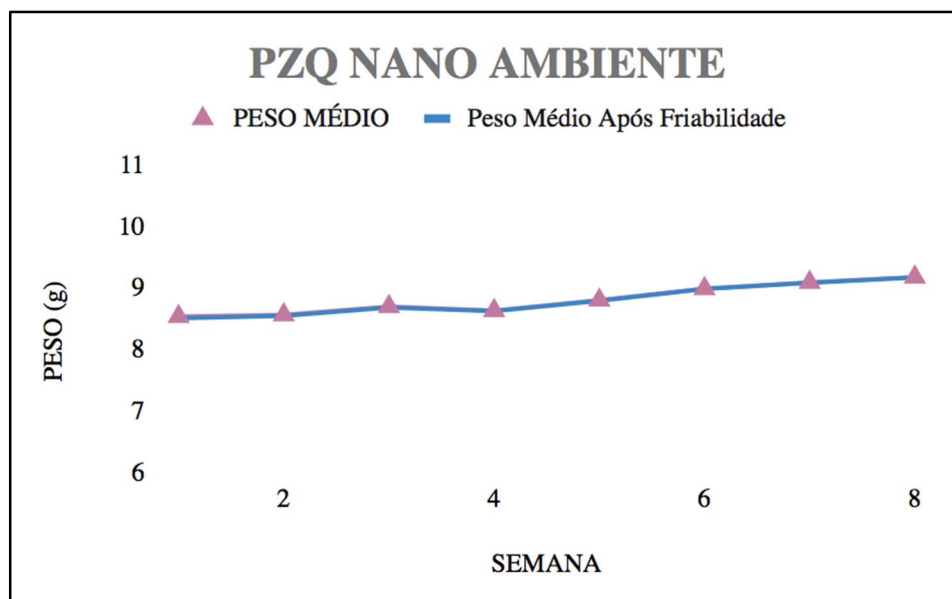


Figura 02 – Continuação: PZQ nanoparticulado ambiente

Fonte: Autoria Própria (2019)

Notou-se que houve pequenas variações em relação à friabilidade. Durante esse processo, pôde-se notar que o biscoito se manteve consistente em seu formato. Segundo a 6ª ed. da Farmacopeia Brasileira (2019), o valor aceitável de perda, para um comprimido, é considerada igual ou inferior a 1,5%. Como na área de pesquisa veterinária, ainda há uma escassez de estudos que determinem a perda significativa de um biscoito medicamentoso, ainda não é possível considerar um valor para determinar a ineficácia da terapêutica. Seriam necessários mais estudos para tal fim.

4.3. Umidade

O teste de umidade apresentou oscilações em seus resultados (Tabela 9). Provavelmente, devido a maleabilidade dos biscoitos que, possivelmente, dificulta sua fragmentação, acarretando num resultado autêntico de umidade. Por cada amostra ficar por 60 minutos na balança acoplada a um sistema de secagem por radiação infravermelha e esta se apresentar mais espessa, o tempo não foi suficiente para seu aquecimento de determinação de água, causando essa possível variação. Os biscoitos que continham maior umidade eram aqueles que estavam mais friáveis e se fragmentavam com maior facilidade.

Tabela 9. Resultado da umidade das amostras.

Semanas	Condição	Amostras branco	Amostras contendo Praziquantel puro	Amostras contendo Praziquantel nanoparticulado
1 ^a	Estufa	8,0%	5,6%	8,6%
	Geladeira	7,4%	3,2%	8,3%
	Ambiente	8,4%	4,3%	7,1%
2 ^a	Estufa	9,7%	3,9%	8,4%
	Geladeira	10,4%	4,7%	6,6%
	Ambiente	10%	3,3%	8,1%
3 ^a	Estufa	8,8%	5,0%	8,0%
	Geladeira	8,8%	5,8%	9,7%
	Ambiente	11,6%	6,5%	10,6%
4 ^a	Estufa	8,6%	4,9%	8,4%
	Geladeira	8,9%	5,9%	8,5%
	Ambiente	10,5%	6,0%	10,2%
5 ^a	Estufa	8,5%	4,5%	8,0%
	Geladeira	8,9%	5,6%	10,1%
	Ambiente	10,8%	6,3%	10,6%
6 ^a	Estufa	8,8%	5,0%	7,9%
	Geladeira	9,3%	4,8%	10,3%
	Ambiente	10,2%	4,5%	9,5%
7 ^a	Estufa	9,6%	5,1%	7,3%
	Geladeira	8,7%	4,7%	11,2%
	Ambiente	8,4%	6,5%	8,8%
8 ^a	Estufa	8,5%	4,8%	7,7%
	Geladeira	10,3%	5,2%	10,9%
	Ambiente	8,4%	4,2%	8,4%

Fonte: Autoria própria (2019).

4.4. Análise das Características organolépticas

Os biscoitos apresentaram ótima estabilidade em relação às suas propriedades organolépticas (Tabela 10) ao decorrer das oito semanas, tendo mantido a coloração marrom; o odor característico de ração, pois o flavorizante não foi utilizado nesta pesquisa para poder justamente avaliar o odor proveniente do biscoito; o formato de pequeno osso (Figura 03), além da característica maleável. No entanto, o molde de silicone não é o equipamento apropriado para confecção dos biscoitos veterinários. Por isso são utilizados em farmácias de manipulação tableteiros de PVC com espátulas, o que facilita a homogeneização nas cavidades e garante que todos os biscoitos possuam o mesmo peso e, conseqüentemente, a mesma proporção de fármaco em cada unidade. Além disso, deve-se ser relativamente ágil para retirar os biscoitos dos moldes, uma vez que estes se endurecem rapidamente, impossibilitando que fiquem no formato desejado. Todavia, o preço do tableteiro não foi acessível para a realização desta pesquisa, sendo assim, o molde de silicone o melhor recurso.

Tabela 10. Representação das propriedades organolépticas ao fim do estudo.

CARACTERÍSTICA AVALIADA	ESPECIFICAÇÃO DE QUALIDADE
COR	Marron
ODOR	Característico ao de ração canina
CONSISTÊNCIA	Maleável
APARÊNCIA	Petisco no formato de pequeno osso

Fonte: Autoria própria (2019)

Figura 03. Aparência do biscoito, em formato de pequeno osso para representação de um produto veterinário.



Fonte: Autoria própria (2019)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A reprodutibilidade foi extremamente importante e necessária em todos os lotes para que os resultados fossem fidedignos durante a pesquisa. Ao utilizar outro equipamento, pode haver discrepância nos valores, corrompendo a precisão e conclusão dos dados obtidos. Entretanto, foi utilizada a mesma balança analítica para medir o peso individual das amostras, o mesmo friabilômetro e o mesmo aparelho de secagem por infravermelho no decorrer das 8 semanas da pesquisa. A incorporação de fármacos em formas farmacêuticas como biscoitos medicamentosos é considerada vantajosa em relação a outras formulações, uma vez que a facilidade de administração e aceitação favorece a adesão a farmacoterapia. O biscoito medicamentoso é uma formulação promissora justamente pelos fatores de aceitação do animal, sabendo que existem determinadas espécies que possuem comportamento agressivo e acabam se tornando um desafio medicá-los. Essa forma farmacêutica tem como grande vantagem a adição de flavorizante específico para o paladar do animal, o que mascara o biscoito como medicamento e, assim, há a possibilidade de agradá-lo e ganhar sua confiança.

Como o mercado farmacêutico veterinário permanece em ascensão, ainda há uma escassez de artigos na área, o que impossibilita de certa forma o andamento da presente pesquisa. Portanto, é necessário realizar estudos de maneira mais aprofundada para criar novos métodos para o desenvolvimento de medicamentos veterinários. As vantagens da manipulação desses medicamentos é a possibilidade de personalizar e adaptar a farmacoterapia a favor de cada animal.

Os resultados obtidos após as análises realizadas durante o estudo apresentaram-se em conformidade com os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira, 6ª ed. No entanto, o molde de silicone apresentou-se inadequado para a manipulação dos biscoitos veterinários, causando uma grande variação em seu peso médio e friabilidade. Pela formulação desenvolvida, é necessário agilidade durante a homogeneização nas cavidades do molde, devido ao rápido endurecimento da fórmula. Por esse motivo que são utilizados materiais mais estáveis em farmácias de manipulação veterinária, como o tableteiro de plástico de PVC, que garante a proporção das unidades manipuladas.

As características organolépticas dos biscoitos foram satisfatórias, demonstrando sua estabilidade durante a realização da pesquisa, mantendo sua cor, odor, consistência e aparência dentro do especificado e garantindo maior qualidade. A reprodutibilidade foi extremamente importante e necessária em todos os lotes para que os resultados fossem fidedignos durante a pesquisa. Caso outros equipamentos fossem utilizados, poderia haver discrepância nos valores, corrompendo a precisão e conclusão dos dados obtidos. Entretanto, foi utilizada a mesma balança analítica para medir o peso individual das amostras, o mesmo friabilômetro e o mesmo aparelho de secagem por infravermelho no decorrer das 8 semanas da pesquisa.

6. REFERÊNCIAS

AMARA, R. O. *et al.* Praziquantel-lipid nanocapsules: an oral nanotherapeutic with potential *Schistosoma mansoni* tegumental targeting. **International Journal of Medicine**. Department of Pharmaceutics – Faculty of Pharmacy, Alexandria University. Alexandria, Egypt: 2018.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5ª ed. Brasília, 2010.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. São Paulo: Elsevier Editora Ltda., 2016.

BARBOSA, C. C. **Veterinary pharmaceutical innovation profile in Brazil**. 2017. 63 f. M.Sc. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo. Pirassununga, 2017.

BORGES; D. B. *et al.* Comparação das metodologias da Farmacopéia Brasileira para determinação de água em matérias-primas vegetais, e validação da determinação de água em analisador de umidade para *Calendula officinalis* L., *Foeniculum vulgare* Miller, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek e *Passiflora alata* Curtis. **Rev. Bras. Farmacogn.** v 15, n 3. João Pessoa, 2005.

CAPANEMA, L. X. L. *et al.* Panorama da indústria farmacêutica veterinária. **BNDES Setorial**. n 25, p. 157-174. Rio de Janeiro, 2007.

FERREIRA, A. V. T. **Contribuição do Médico Veterinário na Educação dos Proprietários de Cães e Gatos sobre o Tratamento e Controle das Parasitoses**. 2016. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, 2016.

GHOSH, S.; GHOSH, S; SIL, P.C. Role of nanostructures in improvising oral medicine. **Toxicol Rep.** v. 6, p. 358-368, 2019.

GUIMARÃES, M. **Desenvolvimento de partículas de poli (*n*-butil-cianoacrilato) com zidovudina revestidas por ácido hialurônico para veiculação em gel de uso transdérmico**. 2015. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 2015.

HE, M. *et al.* Hyaluronic acid coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles as anticancer drug carries. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 373, p. 133-149, 2008.

KESERVANI, R. K.; SHARMA, A. K. **Nanoparticulate Drug Delivery Systems**. Wareton, NJ: Apple academic Press, Inc., 2019.

MEIRELLES, L. M. A. Estabilidade de Medicamentos: Estado da Arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. XI (4), 06-26, 2014.

MIRCO, J.; ROCHA, M. S. Estudo de Estabilidade de Medicamentos. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**. n. 4 julho-setembro 2015. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_07_Jessica_mirco.pdf> Acesso em: 19 Jun 2019.

MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; MURRAY, J. C. **Nanomedicine: Current status and future prospects**. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746175>>

Acesso em: 06 Jun 2019.

NIKALJE, A. P. Nanotechnology and its Applications in Medicine. **Medicinal Chemistry**. Maharashtra, India, 2015. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/a4e6/29dafad0cc6dc146b8d6b7f0e15bea55a4d.pdf>>

Acesso em: 06 Jun 2019.

PANONTIN, J. F.; OLIVEIRA, J. R. S. Formulações magistrais veterinárias tópicas e de via oral para o tratamento de alergias em cães. **Revista Científica de Medicina Veterinária**. n. 28, jan. 2017.

PIGNATA, M. O. M. **Obtenção de Micropartículas Contendo Dispersões Sólidas de Praziquantel por secagem por nebulização e estudo de sua estabilidade**. 2016. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2016.

PIMENTEL, L. F. *et al.* Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v. 43. n. 4. São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000400003>

Acesso em: 06 jun 2019.

SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* **Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos**. *Quím. Nova*, v. 26, Nº 5, 726-737, 2003.

SOUZA, A. L. R. **Avaliação do efeito do praziquantel veiculado em dispersões lipídicas no tratamento de camundongos infectados com *Schistosoma mansoni***. 2008. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2008.

Contatos: roberta.melll@gmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.br