

Catarina Inês Oliveira Gama Nunes Barbosa

**Novas Formas Farmacêuticas Para Uso Veterinário**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Licenciatura em Ciências Farmacêuticas

Porto

-2010-



Novas Formas Farmacêuticas Para Uso Veterinário

Catarina Inês Oliveira Gama Nunes Barbosa

**Novas Formas Farmacêuticas Para Uso Veterinário**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Licenciatura em Ciências Farmacêuticas

Porto

-2010-

Novas Formas Farmacêuticas Para Uso Veterinário

Catarina Inês Oliveira Gama Nunes Barbosa

**Novas Formas Farmacêuticas Para Uso Veterinário**

Ass. \_\_\_\_\_

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciada em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Eliana B. Souto.

## Sumário

A presente monografia visa a exposição dos mais diversos aspectos das formas farmacêuticas veterinárias, desde os mecanismos para o seu desenvolvimento, passando pela exposição de produtos específicos, até uma abordagem sobre o potencial futuro da medicina veterinária.

Após enquadramento legal, foram abordados os princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos aplicados ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada, nomeadamente os seus mecanismos.

Seguidamente, é demonstrada a importância da tecnologia de libertação modificada de fármacos no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas de uso veterinário, bem como da determinação das vias de administração adequadas.

São também expostos vários exemplos de produtos específicos para animais de companhia, animais de produção, controlo de ectoparasitas, controlo de fertilidade e promoção do crescimento.

Conclui-se que a investigação científica na área da tecnologia farmacêutica e da farmacologia veterinária tem ainda um grande caminho a percorrer para o desenvolvimento de produtos específicos e adequados a cada espécie animal.

Aos meus pais e ao meu irmão,

Aos meus amigos,

Aos meus professores.

## **Agradecimentos**

Agradeço à minha família por todo o apoio que possibilitou a minha vida académica.

Agradeço à Prof. Doutora Eliana Souto pela disponibilidade e incentivo dados ao longo da elaboração desta monografia.

Agradeço à Prof. Doutora Carla Lopes pela ajuda que deu para a elaboração desta monografia.

## Índice

1. Introdução.....	14
2. Enquadramento legislativo actual dos medicamentos e produtos para uso veterinário ....	15
3. Princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos no desenvolvimento de sistemas farmacêuticos de libertação modificada para uso veterinário (mecanismos) .....	19
3.1 Sistemas controlados por difusão .....	23
3.1.1 Sistema reservatório .....	24
3.1.2 Sistemas matriciais .....	26
3.2 Sistema controlados por erosão .....	27
3.3 Suspensões e soluções .....	29
3.4 Sistema controlado osmoticamente.....	30
3.5 Sistemas pulsáteis .....	31
3.6 Sistema de libertação de fármaco microencapsulado .....	32
3.7 Lipossomas .....	33
3.8 Sistema de hidrogéis .....	34
4. Novos sistemas terapêuticos de uso veterinário.....	34
4.1 Preparações para administração oral e tubo digestivo .....	36
4.2 Preparações parenterais.....	38
4.3 Preparações intramamárias .....	38
4.4 Preparações intravaginais .....	39
4.5 Preparações oculares.....	40

4.6	Preparações para uso externo.....	41
4.7	Sistemas transdérmicos.....	41
5.	Medicamentos e produtos específicos de uso veterinário .....	43
5.1	Animais de companhia.....	43
5.2	Animais de criação.....	44
5.3	Controlo de ectoparasitas .....	48
5.4	Controlo de fertilidade .....	49
5.5	Promotores de crescimento .....	52
6.	Conclusão e perspectivas futuras .....	54
7.	Bibliografia.....	58

## Índice de Figuras

Figura 1 – Potencial duração da libertação das diversas vias de administração.....	21
Figura 2 – Representação esquemática de um sistema reservatório.....	24
Figura 3 – Representação esquemática de um sistema reservatório utilizando-se uma membrana densa.....	25
Figura 4 – Representação esquemática de um sistema reservatório utilizando-se uma membrana porosa.....	25
Figura 5 – Representação esquemática de um sistema matricial.....	26
Figura 6 – Representação esquemática do processo de difusão vs erosão.....	28
Figura 7 – Representação esquemática de um sistema de erosão.....	29
Figura 8 – Representação esquemática de um sistema osmótico.....	30
Figura 9 – Perfil de libertação de um fármaco a partir de um sistema pulsátil.....	31
Figura 10 – Representação esquemática de um sistema de libertação de fármaco microencapsulado.....	32
Figura 11 – Representação esquemática de um lipossoma.....	33
Figura 12 – Efeito na concentração de fármaco por diferentes métodos de administração.....	36
Figura 13 – Paratect Flex® (a) e representação esquemática (b).....	46
Figura 14 – Representação esquemática do bolus Ivomec SR®.....	47
Figura 15 – Representação esquemática do sistema de Vandamme.....	47
Figura 16 – Representação esquemática de preparações intravaginais de libertação controlada de fármacos. (a) CIDR-S ® (ovelha), (b) CIDR-G ® (ovinos e caprinos), (c) CIDR-B ® (bovinos), (d) exemplo de uma esponja Repromap ® (ovelha).....	50

Figura 17 – Dispositivo intravaginal PRID®.....51

Figura 18 – Representação esquemática de um modelo intravaginal de PCL otimizado.....52

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Informações (biofarmacêuticas, físico-químicas e farmacocinéticas) importantes do fármaco na avaliação das vias de administração apropriadas dos sistemas de liberação controlada.....	21
Tabela 2 – Tempos de semi-vida de seis fármacos medidos em ruminantes, cavalos, cães, gatos e humanos.....	22
Tabela 3 – Classificação dos sistemas de liberação controlada de fármacos.....	23
Tabela 4 – Exemplos de bolus ruminais.....	45

## **Abreviaturas**

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

UE – União Europeia

MADRP - Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas

DGV - Direcção-Geral de Veterinária

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

PCL - Poli( $\epsilon$ -caprolactona)

## 1. Introdução

O medicamento veterinário, quer na sua vertente terapêutica quer profiláctica, é fundamental para a promoção da saúde e bem-estar animal, para o controlo de infecções animais com potencial de transmissão ao homem, sendo também um factor de produção, principalmente nas espécies pecuárias, de importância vital para uma produção animal sustentável.

Iniciando-se pelo enquadramento legal, os medicamentos utilizados na medicina veterinária são regidos, actualmente, por uma vasta legislação nacional e europeia e há o cuidado de se diferenciar o seu uso em animais de companhia e em animais de produção.

A análise de risco dos medicamentos de uso veterinário relaciona-se, tal como nos medicamentos de uso humano, com o efeito na espécie alvo e no ambiente, aos quais se adicionam aqueles que podem influenciar a segurança do manuseador (intoxicações por ectoparasitocidas; alergias por contacto com beta-lactâmicos) ou, ainda no caso dos animais produtores de alimentos, os resíduos existentes nos seus produtos (carne, leite, ovos, mel e derivados), incluindo a questão da proibição de substâncias anabolizantes e da sua possível contribuição para amplificar fenómenos de resistência a antibióticos (Lust, Barthold et al., 2010). Por estes motivos, destacam-se, como condição primordial da minimização de riscos, as boas práticas veterinárias e agrícolas assim como o bem-estar animal.

A investigação e a adequação de substâncias farmacologicamente activas e das formas como estas são administradas aos animais dependem, em grande parte mas não exclusivamente, de cada espécie e mesmo raça, assim como do seu destino a nível ambiental, após ser excretado.

Deste modo, a tecnologia de libertação modificada de fármacos desempenha um papel importante no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas de uso veterinário, bem como a determinação das vias de administração adequadas.

Esta monografia, sob o tema “Novas Formas Farmacêuticas Para Uso Veterinário” tem por objectivo abordar as formas farmacêuticas existentes para uso veterinário, bem como os princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos para o seu desenvolvimento. Pretende também elucidar acerca do futuro da medicina veterinária focando novas tecnologias para o aperfeiçoamento dos produtos veterinários.

## **2. Enquadramento legislativo actual dos medicamentos e produtos para uso veterinário**

A regulamentação dos medicamentos veterinários tem sofrido várias alterações ao longo dos anos, principalmente devido à integração de Portugal na União Europeia e consequente necessidade de harmonizar o regime jurídico nacional com a legislação comunitária existente.

No âmbito da legislação nacional é de considerar o medicamento veterinário farmacológico, os medicamentos veterinários imunológicos e os produtos de uso veterinário, que são regulamentados por diploma próprio, respectivamente pelos Decretos-Lei 184/97 de 26 de Julho, 245/2000 de 29 de Setembro e 232/99 de 24 de Junho, mas que após a transposição da legislação europeia, nomeadamente da Directiva 2004/28/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, e da Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, são agregados num único diploma.

A União Europeia agrupa assim, num único acto, o conjunto das disposições em vigor em matéria de produção, introdução no mercado, distribuição e utilização dos medicamentos veterinários. Em 2004, a legislação foi assim alterada para ter em conta, nomeadamente, a experiência adquirida e a rápida evolução dos conhecimentos e das tecnologias ligadas ao domínio farmacêutico.

Deste modo, a Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001 estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários. Esta directiva substitui e reúne num único acto os diplomas seguintes: a Directiva 81/851/CEE relativa às condições gerais de introdução no mercado dos medicamentos veterinários, assim como as suas posteriores alterações (90/676/CEE, 90/677/CEE, 92/74/CEE, 93/40/CEE e 2000/37/CE); a Directiva 81/852/CEE relativa às condições complementares de introdução no mercado dos medicamentos veterinários, assim como as suas posteriores alterações (87/20/CEE, 92/18/CEE e 1999/104/CE).

Estas directivas, assim como as suas posteriores alterações, são revogadas.

A presente directiva divide-se em onze títulos: definições; âmbito de aplicação; introdução no mercado; fabrico e importação; rotulagem e folheto informativo; detenção, comércio por

grosso e distribuição; farmacovigilância; fiscalização e sanções; Comité Permanente; disposições gerais e disposições finais.

O código aplica-se a todos os medicamentos veterinários, à excepção de alimentos medicamentosos, medicamentos imunológicos inactivados fabricados a partir de organismos patogénicos provenientes de um animal da mesma exploração, medicamentos preparados numa farmácia, segundo uma fórmula «magistral» ou «oficinal», medicamentos à base de isótopos radioactivos e certos aditivos incorporados nos alimentos para animais.

A fim de melhor ter em conta a emergência de novos métodos terapêuticos, como as terapêuticas celulares, por exemplo, a definição de medicamento veterinário foi alterada em 2004:

“Medicamento veterinário:

- a) Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças em animais; ou
- b) Toda a substância ou associação de substâncias que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, ou a estabelecer um diagnóstico médico.”  
(DIRECTIVA 2004/28/CE)

Quanto à autorização de introdução no mercado (AIM), nenhum medicamento veterinário (excepto, em determinadas condições, os medicamentos para os peixes de aquário, as aves de gaiola, os pombos-correio, os animais de viveiro e os pequenos roedores) pode ser colocado no mercado da União Europeia (UE) a menos que tenha sido emitida uma AIM. Em casos excepcionais, quando a situação sanitária o exija ou em caso de doenças epidemiológicas graves, podem admitir-se derrogações a este princípio.

O pedido de AIM deve ser acompanhado de determinadas informações: composição e características do medicamento veterinário, método de fabrico, indicações terapêuticas, contra-indicações, reacções adversas, intervalo de segurança proposto a fim de limitar o nível de resíduos dos medicamentos veterinários nos alimentos, métodos de controlo, resultados dos testes toxicológicos e farmacológicos bem como dos ensaios clínicos, cópia da autorização ou da recusa de autorização de introdução no mercado emitida noutro Estado-Membro, etc.

Tratando-se dos medicamentos destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, apenas podem beneficiar de uma autorização os medicamentos cujas substâncias activas constem do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 (Resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal).

Caso não exista qualquer medicamento para uma doença e para evitar um sofrimento inaceitável para os animais, os Estados-Membros podem excepcionalmente permitir que sejam ministrados a animais não produtores de géneros alimentícios: medicamentos veterinários autorizados para outras doenças ou para animais de outra espécie, medicamentos para uso humano, medicamentos veterinários preparados extemporaneamente.

Os documentos e informações fornecidos às autoridades competentes devem ser estabelecidos por peritos que possuam as qualificações necessárias, sendo as análises efectuadas de acordo com as linhas de orientação do Anexo I da Directiva 2001/82/CE.

A autorização de introdução no mercado é válida por um período inicial de cinco anos. Na sequência desse período, a autorização pode ser renovada por um período ilimitado, salvo decisão da autoridade competente de renovar apenas por outros cinco anos.

A autorização é recusada quando se comprovar que: a relação risco-benefício do medicamento para uso veterinário não é favorável (critério de segurança); o efeito terapêutico não existe ou não é suficientemente justificado (critério de eficácia); o medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada (critério de qualidade); o intervalo de segurança proposto pelo requerente para limitar o nível de resíduos nos alimentos não é suficiente; a rotulagem ou o folheto informativo não são conformes com a presente legislação; o medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida; o medicamento apresenta um risco para a saúde pública, dos consumidores ou dos animais.

Quanto à rotulagem, os recipientes e as embalagens exteriores dos medicamentos veterinários devem conter informações precisas, nomeadamente: denominação e composição do medicamento; número do lote de fabrico e número da autorização de introdução no mercado; nome ou firma e domicílio do titular da autorização de introdução no mercado ou do fabricante; espécies animais a que o medicamento se destina; intervalo de segurança dos medicamentos para animais destinados à produção de géneros alimentícios; prazo de validade; precauções especiais; a menção «para uso veterinário».

O acondicionamento dos medicamentos para uso veterinário deve conter um folheto informativo, com as mesmas informações que constam da embalagem. O incumprimento das exigências em matéria de rotulagem e de folheto informativo pode conduzir à suspensão ou à revogação da autorização de introdução no mercado.

Após AIM, é fundamental a vigilância de reacções ou ocorrências adversas, associadas à utilização de um medicamento. Os Estados-Membros devem incentivar a notificação de reacções adversas às autoridades competentes.

Com este propósito, foi criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância e Toxicologia Veterinária, que está regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 263/2002, de 25 de Novembro. Segundo este diploma, o Sistema tem como objectivo proceder “à recolha sistemática de informações relativas a reacções nocivas e involuntárias, ocorridas nos animais e, eventualmente, no homem, quando expostos a medicamentos e outros produtos de uso veterinário utilizados no domínio da produção e saúde animal, bem como à avaliação científica daquela informação”. Deve igualmente atender a “eventuais informações sobre a não confirmação da eficácia prevista, a utilização não contemplada na rotulagem e a investigação da validade do intervalo de segurança e de potenciais problemas ambientais decorrentes da utilização dos medicamentos veterinários ou produtos de uso veterinário”. Desta forma, a Farmacovigilância, além da notificação da suspeita de reacções adversas, deve também monitorizar eventuais falhas de eficácia, validade do intervalo de segurança e potenciais impactos no ambiente.

Os medicamentos veterinários farmacológicos passaram a ter a tutela única do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas (MADRP) de acordo com o Decreto-Lei n.º 209/2006, de 27 de Outubro, cujo Decreto Regulamentar n.º 11/2007, de 27 de Fevereiro aprovou a Lei orgânica da Direcção-Geral de Veterinária (DGV). Esta peça legislativa, nos termos do artigo 2.º, alínea h), atribui à DGV as seguintes competências: “proceder à avaliação, autorizar, controlar e inspeccionar a comercialização e a utilização dos medicamentos veterinários farmacológicos, imunológicos, pré-misturas medicamentosas, homeopáticos e as suas matérias-primas bem como os produtos de uso veterinário” (Decreto Regulamentar n.º 11/2007, de 27 de Fevereiro).

De uma maneira geral, as autoridades competentes dos Estados-Membros têm a obrigação de trocar informações entre si. Os Estados-Membros devem garantir que qualquer decisão

tomada em relação a um pedido ou a uma autorização de introdução no mercado seja levada ao conhecimento da Agência e que as decisões de concessão ou revogação devem ser facultadas ao público.

### **3. Princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos no desenvolvimento de sistemas farmacêuticos de libertação modificada para uso veterinário (mecanismos)**

Na medicina veterinária existe uma diversidade enorme de espécies com diferentes tamanhos corporais, com barreiras de absorção de fármacos distintas e que geralmente requerem terapias com uma longa duração de acção e com poucas administrações. Deste modo, a utilização de princípios biofarmacêuticos e farmacocinéticos no desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada é essencial para o desenvolvimento racional de produtos veterinários.

Ao longo dos últimos anos, tem sido estudada uma vasta variedade de princípios biofarmacêuticos que, quando aplicados com base na farmacocinética, permitem o desenvolvimento de formulações com maior eficácia e facilidade de administração (Rathbone e Gurny, 2000).

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada requer a colaboração de vários departamentos. Uma vez encontrado o perfil apropriado do produto (população alvo, doença(s), espectro de acção, via de administração e posologia) é necessária a interacção de vários investigadores de áreas como a biologia, química, biofarmácia e farmacocinética para se tirar vantagem do conhecimento das propriedades químicas inerentes aos compostos candidatos e da optimização da libertação através da formulação de dispositivos com as características de libertação apropriadas.

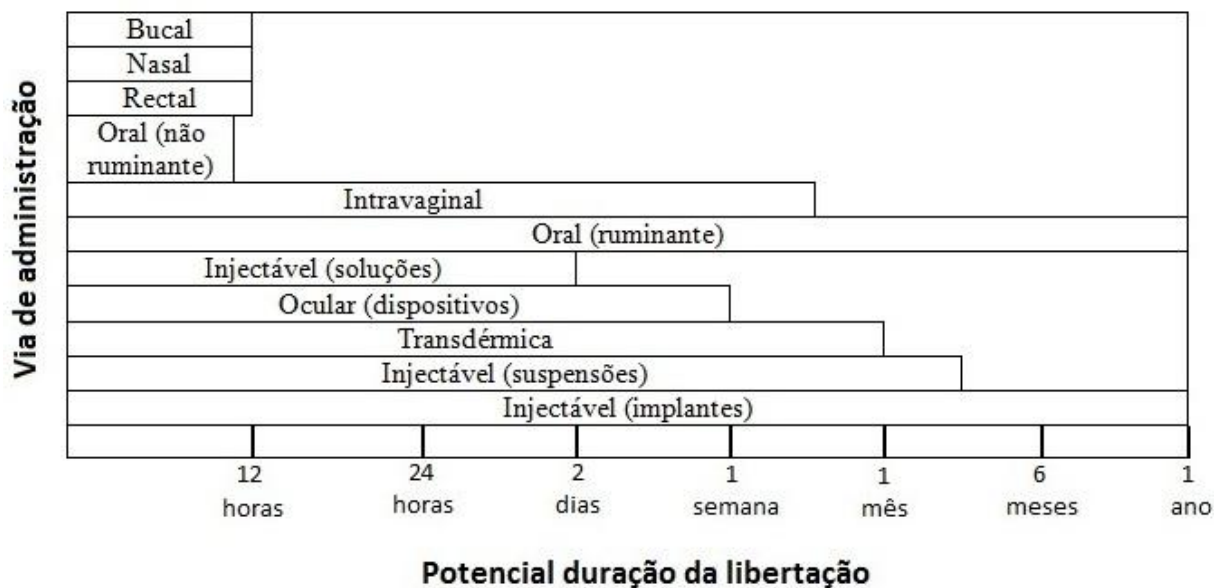
Biofarmácia pode então ser considerada como o estudo da relação entre as propriedades químicas e físicas de uma molécula de fármaco e a sua formulação bem como dos efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos observados após a administração do fármaco (Rathbone e Gurny, 2000).

Quando a taxa de absorção não é limitativa, as propriedades físicas e químicas de uma molécula de fármaco e a interacção destas propriedades com o sistema de libertação, com a formulação e com os fluidos biológicos pode conferir um controlo significativo sobre a taxa e a duração da libertação da substância activa.

Além disto, a taxa de absorção dos fármacos varia entre as diferentes espécies. Por exemplo, a taxa de absorção da canamicina em cavalos é seis vezes maior do que em cães por via intramuscular. Relacionado também com as várias espécies, as diferenças farmacocinéticas e metabólicas resultam em níveis muito diferentes de exposição do fármaco: a biodisponibilidade da amoxicilina é muito maior em gatos em comparação com o porco, o cão ou o cavalo. Tal facto pode ser explicado, em parte, pelas peculiaridades do metabolismo de fármacos em gatos (Ahmed e Kasraian, 2002).

Deste modo, no âmbito das formas farmacêuticas de libertação controlada de uso veterinário as questões biofarmacêuticas relacionadas com o fármaco e com o seu sistema de libertação podem proporcionar linhas de orientação em direcção ao sucesso no desenvolvimento de formulações eficazes com uma boa relação custo-benefício.

Anteriormente à determinação das vias de administração aceitáveis, têm que ser consideradas diversas variáveis como a espécie alvo, a duração desejada da libertação, o perfil de libertação, o custo e a posologia. A Figura 1 representa a importância da duração da libertação pretendida e de limitar o número de vias de administração possíveis.



**Figura 1 – Potencial duração da libertação das diversas vias de administração (adaptada de Rathbone e Gurny, 2000)**

Uma vez identificadas e listadas as vias de administração possíveis, é necessária a recolha de informações adicionais relacionadas com aspectos biofarmacêuticos e farmacocinéticos (Tabela 1) de maneira a avaliar-se a viabilidade das vias de administração pretendidas (Rathbone e Gurny, 2000).

**Tabela 1 – Informações (biofarmacêuticas, físico-químicas e farmacocinéticas) importantes do fármaco na avaliação das vias de administração apropriadas dos sistemas de libertação controlada (adaptada de Rathbone e Gurny, 2000)**

---

Janela terapêutica / perfil desejado

Propriedades físico-químicas

pKa(s)

perfil pH (solubilidade)

perfil pH (estabilidade)

solubilidade em veículos não aquosos

estabilidade em veículos não aquosos

coeficiente de partição

peso molecular

Tamanho corporal

Absorção

Distribuição

Metabolismo

Excreção

---

A obtenção rápida de todas estas informações é muitas vezes difícil e demorada, por isso a identificação precoce das vias de libertação viáveis pode permitir concentrar os esforços na obtenção das informações necessárias para uma determinada via de administração.

Relativamente ao conceito de farmacocinética, este envolve a avaliação das etapas da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) dos fármacos efectuadas pelo animal. Geralmente, estas fases podem ser propositadamente modificadas através da manipulação da formulação e é muitas vezes um processo determinante se a libertação controlada é opção para uma determinada espécie química (Rathbone e Gurny, 2000)

Como já foi referido, existem características distintas entre as diversas espécies, há diferenças na ADME dos fármacos, nos hábitos de alimentação e no próprio meio ambiente. As diferenças no metabolismo podem assim afectar a eliminação dos fármacos, tal como mostra a Tabela 2, os tempos de semi-vida das substâncias activas variam muito entre as diferentes espécies animais (Ahmed e Kasraian, 2002).

**Tabela 2 – Tempos de semi-vida de seis fármacos medidos em ruminantes, cavalos, cães, gatos e humanos (adaptada de Ahmed e Kasraian, 2002)**

	Ruminante	Cavalo	Cão	Gato	Humano
Pentobarbital	0.8	1.5	4.5	4.9	22.3
Anfetamina	0.6	1.4	4.5	6.5	10-15
Salicilato	0.8	1.0	8.6	35	4-8
Sulfadimetoxina	9.0	11.3	13.2	10.2	40
Trimetoprim	0.8	3-2	3	-	10.6
Fenilbutazona	4.3	3-6	2.5-6	-	72

Deste modo, devido ao facto de as características da ADME de um fármaco serem específicas de cada espécie animal, o desenvolvimento de uma formulação para múltiplas espécies deve ser caracterizado tendo em consideração cada espécie-alvo antes da concepção integral do produto.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação controlado para uso veterinário é um processo complexo. De acordo com Rathbone e Gurny (2000), os sistemas de libertação controlada de fármaco podem ser classificados de acordo com os mecanismos de libertação da substância activa (Tabela 3). Esta classificação foi adoptada por permitir uma avaliação simples dos diversos mecanismos dos sistemas de libertação.

**Tabela 3 – Classificação dos sistemas de libertação controlada de fármacos (adaptada de Rathbone e Gurny, 2000)**

<b>Classificação</b>	<b>Exemplos</b>
1. Sistemas controlados por difusão 1.1 Sistemas reservatório 1.2 Sistemas matriciais	Bolus PARATECT Esponjas intravaginais
2. Sistemas controlados por erosão	
3. Suspensões e soluções	
4. Sistemas controlados osmoticamente	Mini bomba ALZET
5. Sistemas pulsáteis	
Outras abordagens	
6. Sistema de libertação de fármaco microencapsulado	
7. Lipossomas	
8. Sistemas de hidrogeles	

No decorrer deste capítulo são apresentados os vários sistemas de libertação controlada de fármacos de acordo com os diferentes mecanismos de acção, baseados na classificação de Rathbone e Gurny (2000).

### **3.1 Sistemas controlados por difusão**

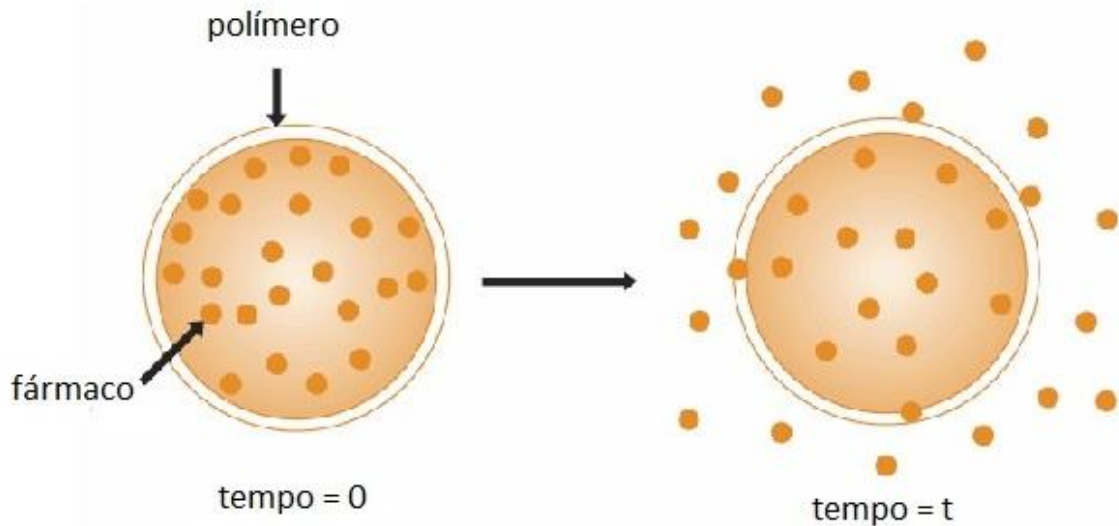
O processo de difusão é um fenómeno físico descrito pelas leis de Fick. A lei de Fick afirma que a densidade de corrente de partículas é proporcional ao gradiente de concentração. Neste fenómeno físico, a água difunde-se para a membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e após dissolvido difunde-se para o exterior do polímero.

É importante que matematicamente sejam modelados e estudados os possíveis sistemas de libertação, de maneira a essa informação ser utilizada para prever as taxas de libertação da substância activa e os comportamentos de difusão do fármaco através dos polímeros, poupando-se tempo em excessivas experiências.

Como desvantagem potencial deste tipo de sistemas pode haver uma possível ruptura da membrana com subsequente libertação brusca da totalidade do fármaco.

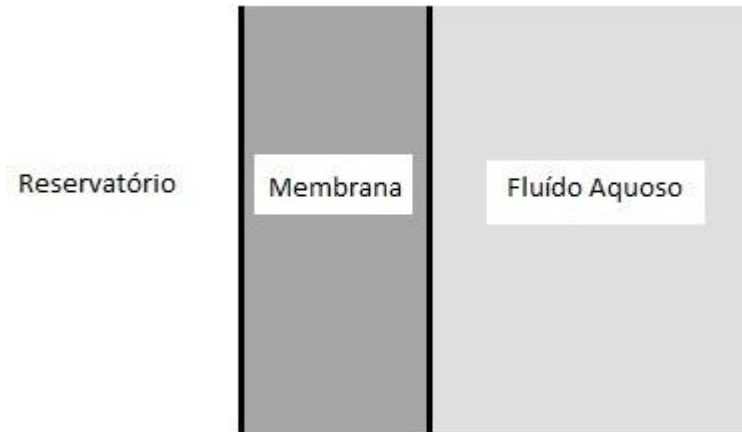
### 3.1.1 Sistema reservatório

Consiste num reservatório de fármaco (partículas sólidas ou suspensão de partículas sólidas) envolvido por uma membrana polimérica (Fig. 2)



**Figura 2 – Representação esquemática de um sistema reservatório (adaptada de <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html>)**

O reservatório do fármaco representa uma fonte constante de substância activa que vai sendo libertada por difusão através da membrana polimérica. A membrana pode ser densa (Fig. 3) ou porosa (Fig. 4), mas é de espessura definida e possui propriedades físico-químicas conhecidas em ambos os casos.



**Figura 3 – Representação esquemática de um sistema reservatório utilizando-se uma membrana densa (adaptada de Rathbone e Gurny, 2000)**

As propriedades da membrana e do fármaco controlam a taxa de libertação de substância activa deste tipo de sistema de libertação.

No sistema reservatório com membrana densa a difusão da substância activa ocorre através do próprio polímero.

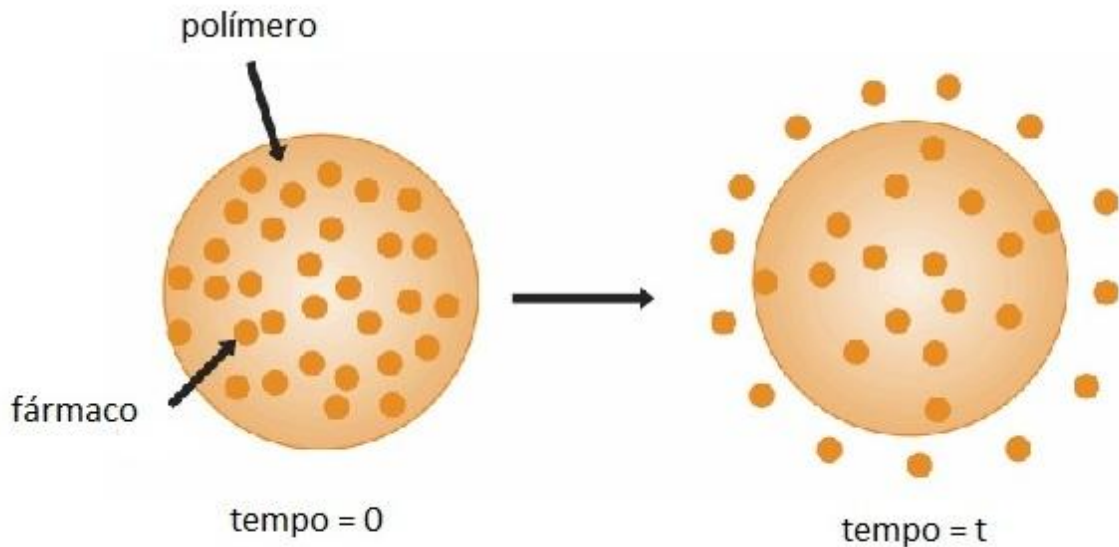


**Figura 4 – Representação esquemática de um sistema reservatório utilizando-se uma membrana porosa (adaptada de Rathbone e Gurny, 2000)**

Em contraste, no sistema reservatório com membrana porosa a difusão do fármaco efectua-se através dos poros preenchidos com fluido aquoso.

### 3.1.2 Sistemas matriciais

Nos sistemas matriciais (Fig. 5) o fármaco encontra-se uniformemente disperso ou dissolvido num polímero não degradável. Existem três possibilidades: sistema matricial disperso, ou seja, quando a concentração de fármaco se encontra acima do limite de solubilidade; sistema matricial dissolvido que contém o fármaco no limite de solubilidade ou abaixo; sistema matricial poroso que contém inúmeros canais dentro do dispositivo.



**Figura 5 – Representação esquemática de um sistema matricial (adaptada de <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html>)**

Num sistema matricial disperso o fármaco encontra-se de duas formas, dissolvido no polímero e em pequenas partículas sólidas distribuídas ao longo da rede polimérica, mas apenas o fármaco dissolvido pode ser libertado da matriz. Deste modo, a libertação da substância activa ocorre através dos seguintes passos: dissolução do fármaco no polímero que imediatamente rodeia a partícula de fármaco; difusão da substância activa dissolvida desde a zona de dissolução, através do polímero até à superfície da matriz; partilha do fármaco dissolvido na superfície do polímero para o ambiente aquoso; movimentação do fármaco libertado para fora da superfície do polímero.

Num sistema matricial dissolvido a taxa de libertação do fármaco depende do coeficiente de difusão da substância activa e da concentração inicial de fármaco (lei de Fick), ou seja, estes factores devem ser optimizados na formulação. Dado que a concentração total de fármaco

dissolvido é geralmente baixa, este tipo de sistema possui pouco valor prático no desenvolvimento de futuras preparações veterinárias.

No sistema matricial poroso, os canais podem formar-se após a administração quando a concentração inicial de fármaco está aumentada no sistema matricial ou quando é co-formulada uma grande quantidade de uma substância hidrossolúvel levando a que as partículas sólidas entrem em contacto umas com as outras formando uma rede dentro da matriz. Nestas condições o fármaco é libertado por difusão através dos poros preenchidos por fluído formados dentro da estrutura da matriz.

Para além disto, pode também ser administrada uma matriz porosa onde o fármaco se dissolve resultando igualmente na formação de poros preenchidos por fluído. O processo de libertação da substância activa é idêntico, ou seja, é feito por difusão através poros dado que este é o caminho que oferece uma menor resistência à passagem do fármaco. Em comparação com o sistema de matriz densa, a taxa de libertação vai ser condicionada pelos factores que afectam a difusão através do líquido que preenche os poros e não pela matriz propriamente dita.

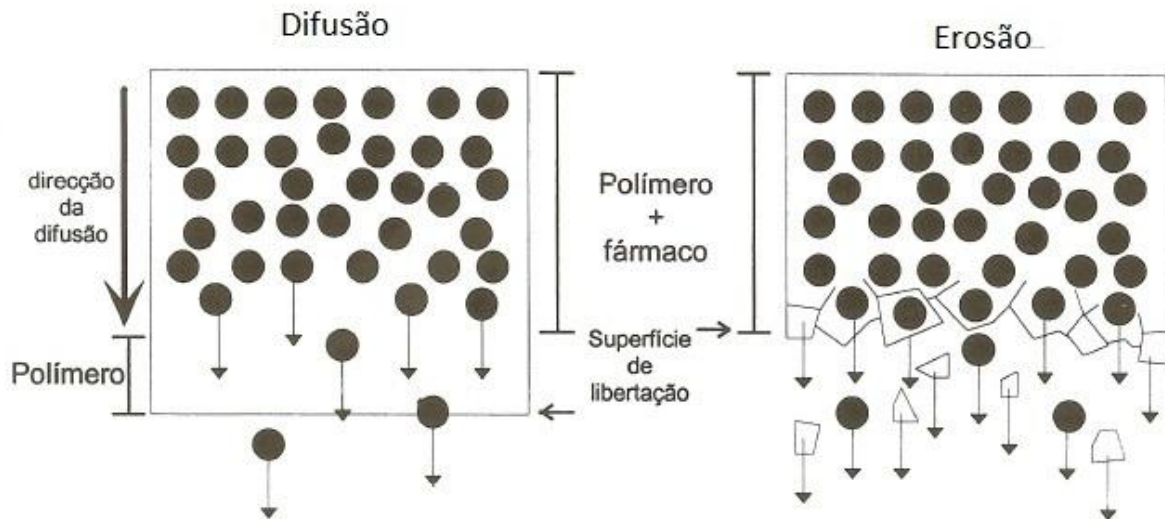
Por último, existem sistemas com poros pré-formados resultantes de processos de fabrico específicos que dão origem à formação a canais aleatórios dentro da matriz. Como exemplo deste tipo de sistema existem as esponjas constituídas por polímeros como o poliuretano que é impermeável ao fármaco. Estas esponjas são pré-fabricadas: o fármaco é colocado num solvente volátil que evapora deixando uma camada de cristais distribuídos ao longo das paredes internas da rede de poros. A libertação ocorre quando há contacto dos poros com água, havendo dissolução das partículas de fármaco e seguidamente difusão da substância activa através do fluído aquoso que preenche os poros. Tal como no modelo anterior, a geometria dos poros é de tal forma definida de modo a não afectar a libertação de fármaco que mais uma vez apenas depende do líquido que preenche os poros.

### **3.2 Sistema controlados por erosão**

Existem dois tipos de dispositivos de libertação controlada através de polímeros erodíveis. No primeiro, o fármaco é envolvido por uma membrana erodível de forma controlada e no segundo tipo há incorporação da substância activa numa matriz erodível.

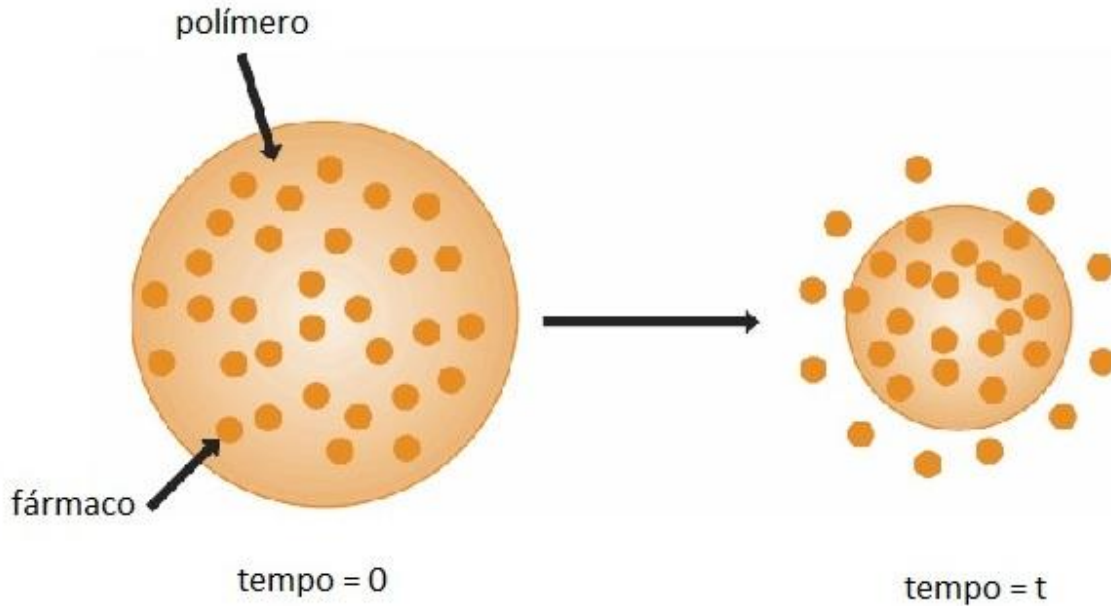
A libertação controlada através da membrana erodível ocorre por difusão através da membrana que é de espessura e permeabilidade definidas. Este processo é concebido para que a integridade estrutural do sistema se mantenha durante a libertação da substância activa. No entanto, após a sua libertação, ocorre erosão para que não seja necessária a sua remoção. Como desvantagem, no caso de a membrana sofrer uma elevada erosão durante a libertação do fármaco, dado que a espessura da membrana diminui, o perfil de libertação é alterado e em casos extremos a membrana pode sofrer uma ruptura provocando libertação da substância activa de forma descontrolada.

Nos sistemas de libertação através da erosão da matriz, a libertação da substância activa pode ocorrer por difusão ou por erosão (Fig. 6) dependendo se o fármaco possui uma melhor taxa de libertação através de difusão ou de erosão.



**Figura 6 – Representação esquemática do processo de difusão vs erosão (adaptada de Lopes, 2006)**

No caso de a libertação do fármaco ocorrer por erosão (Fig. 7) têm que ser considerados alguns factores. Em primeiro lugar, o fármaco tem que estar fisicamente imobilizado dentro do sistema, em segundo lugar, a capacidade de difusão tem que ser mínima e por último, a taxa de erosão tem que ser relativamente rápida.



**Figura 7 – Representação esquemática de um sistema de erosão (adaptada de <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html>)**

Na medicina veterinária existem alguns problemas relacionados com os sistemas controlados por erosão. A taxa de erosão depende do local onde se encontra o dispositivo, por exemplo, no retículo a taxa de erosão é maior quando comparada com os outros compartimentos dos estômago dos ruminantes. Além disso, consoante o tipo de fármaco que é incorporado, este pode sofrer erosão com o tempo.

### **3.3 Suspensões e soluções**

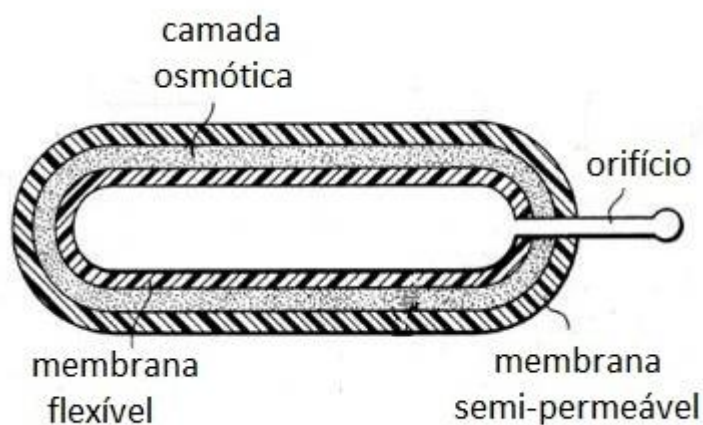
Suspensões e soluções de libertação controlada são formulações em que o fármaco se encontra dissolvido ou em suspensão num veículo oleoso. São concebidas para preparações injectáveis e formam um depósito no local da injeção. Este depósito funciona como um reservatório de fármaco que se vai libertando continuamente a uma velocidade determinada pelas características da formulação.

A previsão da libertação deste tipo de formulação é geralmente complicada pelo facto de a quantidade de substância activa libertada estar dependente da superfície injectada, das características dos reservatórios formados nas diferentes áreas e da técnica de administração.

A velocidade de libertação pode ser modificada através da adição de excipientes, da mudança do veículo oleoso e da variação do processo de fabrico. Por exemplo, a viscosidade de uma formulação oleosa pode ser alterada para aumentar a duração da libertação através da introdução de agentes viscosificantes (por exemplo ésteres do glicerol) ou espessantes (por exemplo cera branca de abelha, monoestearato de alumínio). Além disto, as soluções podem ser convertidas em suspensões com o objectivo de ser obter uma acção mais prolongada. O tamanho das partículas das suspensões pode também ser optimizado visto que quanto maior o tamanho das partículas, maior o período de libertação da substância activa.

### 3.4 Sistema controlado osmoticamente

Os sistemas osmóticos são constituídos por um núcleo que contém o fármaco, por uma membrana semi-permeável que rodeia o núcleo e que permite que apenas a passagem de água e por um orifício pelo qual a substância activa é libertada (Fig. 8).

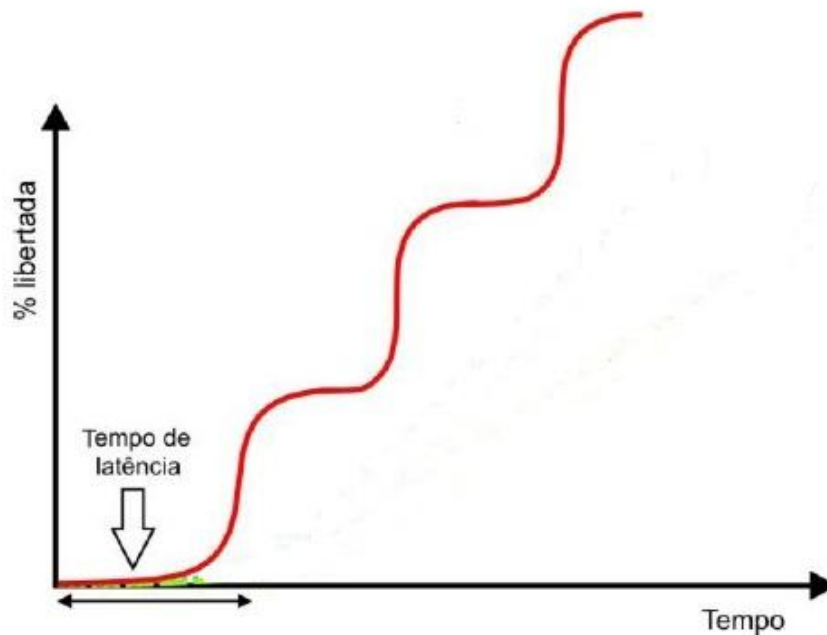


**Figura 8 – Representação esquemática de um sistema osmótico (adaptada de Rothen-Weinhold, Gurny et al. 2000)**

Quando um sistema osmótico é administrado, ele é embebido por água via osmose através da membrana semi-permeável levando à libertação de igual volume de solução de fármaco através do orifício. A libertação da substância activa pode ser controlada através da pressão osmótica do propulsor.

### 3.5 Sistemas pulsáteis

A manutenção de uma concentração constante de fármaco no organismo nem sempre é desejável. Para se conseguir uma terapêutica ideal, um fármaco deveria ser libertado numa concentração óptima, no local e no momento em que houvesse necessidade. Deste modo, o conceito de cronofarmacocinética e cronoterapia de fármacos tem vindo a ganhar terreno na terapêutica clínica, melhorando a eficácia do tratamento e prevenindo os efeitos secundários. É neste contexto que surgem os sistemas de libertação pulsátil, ou seja, sistemas que libertam múltiplas doses de fármaco em intervalos pré-programados. Os sistemas de libertação pulsátil depois de administrados, possibilitam um período em que não se dá a libertação do fármaco, o chamado tempo de latência. Após este período pretende-se que o sistema liberte o fármaco de forma intermitente (Fig. 9).



**Figura 9 – Perfil de libertação de um fármaco a partir de um sistema pulsátil (adaptada de Liberal, 2008)**

Estes sistemas são desenhados de acordo com o ritmo circadiano do organismo. O ritmo circadiano regula muitas das funções do organismo, tais como: o metabolismo, os padrões de sono, a fisiologia, o comportamento, a produção hormonal, etc.

As metodologias para a libertação pulsátil de fármacos podem ser divididas em três: libertação controlada no tempo, libertação induzida por estímulos (por exemplo: pH,

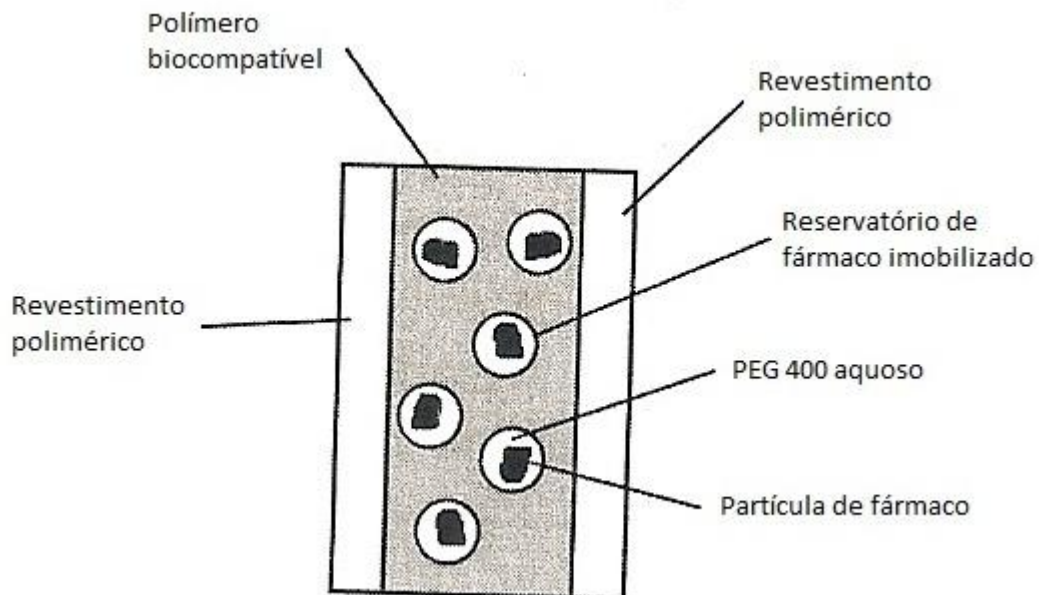
temperatura) e a libertação regulada exteriormente (por exemplo: magnetismo, ultra-sons, efeito eléctrico)

Estes sistemas apresentam várias vantagens das quais se destacam: a utilização de fármacos administrados em doenças que seguem um comportamento cronofarmacológico; casos em que uma dose nocturna é necessária.

Pode por isso concluir-se que, a libertação dos fármacos de uma forma constante e linear é muitas vezes indesejável e que é importante ter em conta o próprio ritmo do organismo.

### 3.6 Sistema de libertação de fármaco microencapsulado

Este sistema é elaborado através de uma microdispersão de um reservatório de fármaco num polímero biocompatível utilizando-se um misturador de alta potência para se formar uma dispersão homogénea. A dispersão fármaco-polímero é recuperada se para imobilizar o reservatório de substância activa na matriz polimérica (Fig. 10).



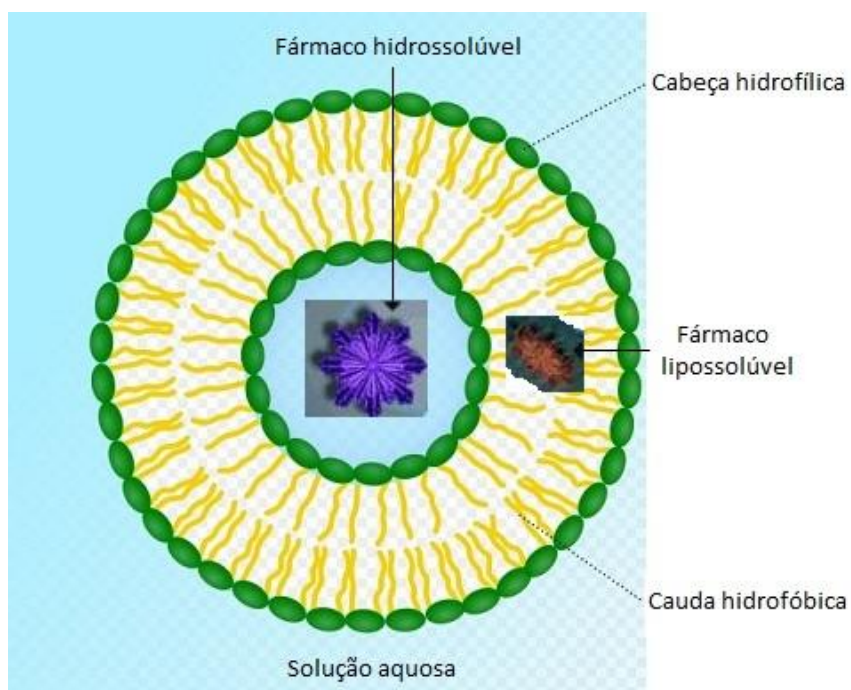
**Figura 10 – Representação esquemática de um sistema de libertação de fármaco microencapsulado (adaptada de Rathbone e Gurny, 2000)**

As partículas de fármaco dissociam-se do sistema, primeiro por dissolução no reservatório, seguidamente por divisão no interior da matriz polimérica e por difusão através desta e, por fim divide-se no ambiente aquoso envolvente. Este sistema segue um perfil de libertação de ordem zero.

Tal como todos os mecanismos descritos, este sistema tem como vantagens o controlo da libertação de fármacos e a sua biodisponibilidade. Devido à reduzida dimensão das partículas, na microencapsulação, estas podem ser distribuídas por todo trato gastrointestinal melhorando potencialmente a absorção do fármaco.

### 3.7 Lipossomas

Tradicionalmente, os lipossomas (Fig. 11) são compostos principalmente por fosfolípidos com uma fase aquosa no interior das partículas que possuem uma bicamada lipídica (Scheerlinck e Greenwood, 2006)



**Figura 11 – Representação esquemática de um lipossoma (adaptada de <http://www.nanopharmaceuticals.org/Liposomes.html>)**

Como vantagem, dentro das vesículas podem ser encapsulados fármacos solúveis em água, nos espaços aquosos, e fármacos solúveis em lípidos podem ser incorporados dentro das membranas. Além disto, os outros tecidos e as células são protegidos da acção do fármaco até que ele seja libertado pelos lipossomas, pois são bastante específicos relativamente ao local de acção, diminuindo assim a toxicidade.

### **3.8 Sistema de hidrogéis**

Os materiais hidrofílicos têm sido utilizados como excipientes de sistemas de libertação de fármacos para uso veterinário. Estes sistemas consistem numa mistura da substância activa com materiais hidrofílicos que através de compressão ficam em forma de compridos. Seguidamente à administração, é observada uma rápida libertação do fármaco. No entanto, o material hidrofílico hidrata e gelifica na interface entre o sistema farmacêutico e o meio aquoso. Isto resulta na formação de um gel viscoso que reveste a superfície do sistema de libertação e actua como uma barreira para a libertação da substância activa. Quando isto ocorre, o fármaco é libertada a uma taxa lenta, teoricamente controlada pela sua taxa de difusão através da barreira de gel. Contudo, o perfil de libertação deste tipo de sistema pode ser complexo devido à dinâmica natural do processo de gelificação.

## **4. Novos sistemas terapêuticos de uso veterinário**

A indústria farmacêutica da saúde animal enfrenta alguns desafios comuns das empresas farmacêuticas da saúde humana na formulação de novos sistemas terapêuticos. No entanto, como referido anteriormente, a diversidade de espécies e de raças, a grande diferença de tamanhos corporais, as diferenças ambientais, as diferenças no metabolismo e na biologia, as variações sazonais, a economia e outros factores dificultam o desenvolvimento de estratégias para as formulações veterinárias (Ahmed e Kasraian, 2002).

Deste modo, apesar das semelhanças da indústria farmacêutica animal e humana relativamente a serem conduzidas através de longas investigações, a serem altamente regulamentados e a possuírem um ambiente empresarial competitivo, no desenvolvimento de produtos para a saúde humana, a avaliação da segurança da eficácia do fármaco é um

processo bastante lento, que consiste em estudos pré-clínicos em modelos animais, seguidos de diversas investigações para se comprovar a segurança e eficácia.

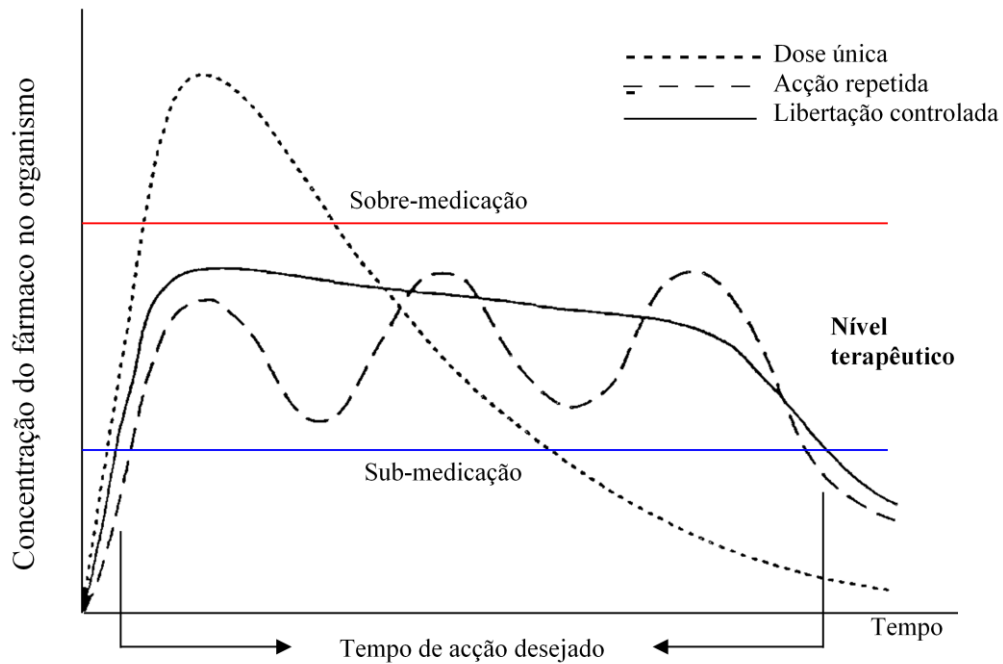
Em contraste, os ensaios clínicos de medicamentos veterinários são facilitados pela capacidade de se estabelecer de forma mais rápida a segurança e a eficácia nas espécies-alvo, evitando a necessidade de ensaios pré-clínicos. No entanto, as formulações veterinárias são geralmente mais complexas e mais diversificadas. Raramente é reconhecido que os desafios de desenvolvimento para a formulação de produtos veterinários são equivalentes e, muitas vezes superiores aos dos produtos farmacêuticos de uso humano. Assim, os custos de desenvolvimento de formulações de produtos para uso veterinário compreendem uma maior proporção no custo global do que os produtos farmacêuticos de uso humano (Ahmed e Kasraian, 2002).

Além disto, os animais são frequentemente utilizados para testar a segurança de fármacos, a farmacocinética e eficácia em humanos, mas a verdade é que estas moléculas e a sua via de administração têm muitas vezes de ser adaptadas consoante as espécies para aplicação veterinária.

Na medicina veterinária a tecnologia dos sistemas de libertação controlada de fármacos tem desempenhado um papel importante no desenvolvimento da indústria farmacêutica da saúde animal (Rathbone e Martinez, 2004). As principais razões para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação controlada para uso veterinário são: reduzir o stress do animal provocado pela sua manipulação e pela administração do fármaco; reduzir o custo em termos de dinheiro e tempo. Os sistemas de libertação controlada são mais convenientes de administrar do que as administrações repetidas de fármaco, e permitem que a quantidade de substância activa administrada seja conhecida, em comparação com a administração de fármacos por exemplo em água ou alimentos. Além disto, estas administrações podem também reduzir a exposição humana a produtos veterinários que não são de manipulação segura (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

Nos sistemas terapêuticos convencionais, após a administração, a concentração de fármaco aumenta, atingindo um pico máximo, diminuindo de seguida. Dado que cada substância activa possui uma faixa de acção terapêutica acima da qual é tóxica e abaixo da qual é ineficaz, os níveis plasmáticos dependem da doses administradas. Este facto é problemático se a dose efectiva estiver próxima da dose tóxica. O objectivo dos sistemas de libertação controlada é

manter a concentração do fármaco entre estes dois níveis por um tempo prolongado, utilizando-se de uma única administração (Fig. 12).



**Figura 12 – Efeito na concentração de fármaco por diferentes métodos de administração (adaptada de Liberal, 2008)**

A maioria dos compostos veterinários que são alvo de modificações na sua liberação inclui antibióticos, antiparasitários, hormonas para o controlo do cio e para o controlo da fertilidade em animais de companhia e promotores de crescimento.

#### **4.1 Preparações para administração oral e tubo digestivo**

Na área da saúde humana, a administração de fármacos por via oral representa uma das vias mais atractivas e aceitáveis para a administração de compostos terapêuticos. As formulações orais têm custos de produção menores, pois não precisam de ser fabricadas em condições estéreis. Outras vantagens incluem a ausência de dor associada a uma administração parenteral, o risco nulo de infecções induzidas pela perfuração da agulha e a facilidade de

administração (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000). Esta última vantagem não se aplica necessariamente na área veterinária, pois geralmente apenas um grupo específico de espécies animais permite a administração do fármaco por via oral. Na saúde humana, os sistemas orais de libertação controlada de medicamentos permite diminuir os picos de concentração de fármaco no organismo e são indispensáveis para o tratamento de uma variedade de doenças. Estes sistemas permitem que a administração do fármaco seja efectuada uma ou duas vezes por dia. No entanto, em animais ruminantes, este tipo de sistema não oferece grande vantagem. Por conseguinte, os sistemas orais (ruminais) de libertação controlada são desenvolvidos para que a libertação do fármaco ocorra por longos períodos de tempo (até vários meses) (Vandamme e Ellis, 2004).

Os ruminantes, incluindo bovinos e ovinos, são uma classe animal de grande importância económica. Estes animais passam grande parte da sua vida a pastar em campos e como tal representam um grande desafio para os cientistas que deverão desenvolver métodos de administração de fármacos que garantam a protecção contra doenças por longos períodos de tempo.

Estes animais possuem várias características fisiológicas que fornecem importantes oportunidades para libertação do fármaco. Possuem quatro compartimentos gástricos, o rúmen, o retículo, o omaso e o abomaso. O maior destes compartimentos é o rúmen, que pode ser visto como um grande tanque de fermentação. Este compartimento tem pequenas aberturas para o esófago e para o omaso e, portanto, apresenta uma região onde um dispositivo de libertação de fármaco a longo prazo da droga pode ser alojado, desde que o método adequado seja encontrado para impedir que o dispositivo seja regurgitado, juntamente com o alimento (ruminação) ou se desloque ao longo do tracto gastrointestinal (Vandamme e Ellis 2004). Isto pode ser conseguido através da produção de dispositivos com densidade suficiente (sais de metais pesados são muitas vezes incorporados em comprimidos convencionais para assegurar a retenção nos animais) ou através dispositivos que expandem a sua dimensão física à entrada do rúmen. Após a libertação do fármaco, a maioria destes sistemas podem permanecer no retículo-rúmen e serem posteriormente removidos através de ímanes durante o abate ou podem ser regurgitados em várias partes (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

## **4.2 Preparações parenterais**

A aplicação da tecnologia de libertação controlada em preparações parenterais é uma área interessante na medida em que permite também uma grande redução da frequência de administrações o que leva a uma redução do trabalho de recolha dos animais (de grande porte) e a uma maximização do efeito terapêutico do fármaco administrado (Rothen-Weinhold, Gurny et al. 2000).

Devido às limitações na adaptação de formulações orais humanas para ruminantes e animais monogástricos, as preparações parenterais podem oferecer uma opção mais favorável. Dentro das formulações parenterais incluem-se as microesferas, a preparação de lipossomas, os implantes e as injeções com sistema reservatório.

No entanto, deve salientar-se que os investigadores enfrentam um desafio no desenvolvimento de formulações parenterais. Este desafio diz respeito à presença de resíduos de substância activa, em particular no local da injeção, mas também em outros tecidos, quando os produtos são desenvolvidos para uso em animais produtores de alimentos. Como já foi referido no capítulo 2, vários regulamentos proíbem o consumo de carne, leite, gordura, ovos, fígado e rim com resíduos de fármacos acima de um certo limite. Por isso, quando um produto farmacêutico injectável para uso veterinário, principalmente de libertação controlada, é desenvolvido, os cuidados devem ser tomados para assegurar que as quantidades de fármaco no local da injeção permaneçam abaixo do limite autorizado, pois as perdas financeiras para o agricultor poderão ser maiores (Rathbone e Martinez, 2002).

## **4.3 Preparações intramamárias**

A mastite é um dos maiores problemas de saúde nas explorações leiteiras de todo o mundo. Além disso, é um problema de bem-estar animal e é claramente um problema económico. É considerada a patologia que maior prejuízo provoca em explorações de bovinos leiteiros.

As infecções intramamárias em ruminantes, tal como em bovinos, podem apresentar-se sob uma forma clínica com sintomas facilmente detectáveis, ou sob uma forma subclínica, que frequentemente passa despercebida aos produtores (Gonzalo, Ariznabarreta et al., 2002).

O tratamento e profilaxia de mastites em bovinos assentam na utilização de fármacos antimicrobianos. Formulações com microesferas e microcápsulas para injeção directa têm sido desenvolvidas com sucesso (Rathbone e Martinez, 2002)

#### **4.4 Preparações intravaginais**

As vantagens dos sistemas intravaginais em animais assentam no facto de estes sistemas evitarem danos na pele ou nos tecidos, muitas vezes associados a injeções. A administração destas preparações causa menos stress no animal e a libertação do fármaco pode ser terminada a qualquer momento. Além disso, a vagina dos animais de produção tolera facilmente a pressão suave aplicada à mucosa por estes dispositivos, o que assegura a retenção (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

Existem duas áreas diferentes no controlo da reprodução animal: sincronização do cio e contraceção. A primeira é muito importante para a produção de gado e para a reprodução e a segunda é de especial interesse em animais de companhia.

Em animais de criação a incapacidade de se detectar o cio com precisão pode resultar em os animais não serem inseminados no tempo correcto e, posteriormente, não engravidarem. Portanto, sistemas de libertação de fármacos têm sido desenvolvidos que para o controlo dos estrogénios e da ovulação permitindo a inseminação dentro de um prazo predeterminado.

Isto tem várias vantagens para o agricultor: redução de tempo e trabalho associado à detecção do cio e permitir uma melhor relação custo-benefício através da implementação de inseminação artificial programada; aumento da utilização de inseminação artificial com sémen fresco ou congelado para melhorar a variabilidade genética e impedir doenças transmissíveis resultantes do processo natural; sincronização de doadoras e receptoras para a transferência de embriões que permite a utilização de novas tecnologias de reprodução assistida, tais como a superovulação, em fertilização *in vitro* ou clonagem; criação de animais durante todo o ano; melhoria da eficiência reprodutiva e, conseqüentemente, da agricultura (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

## 4.5 Preparações oculares

A maioria dos fármacos oftalmológicos (soluções, suspensões e pomadas) de uso veterinário é derivada de formulações oculares de uso humano, uma vez que as principais doenças dos animais são semelhantes (por exemplo, inflamação, conjuntivite, glaucoma). Devido a estas semelhanças, vários medicamentos oftalmológicos de uso humano são prescritos por médicos veterinários apesar de muitas preparações oculares administradas a animais não serem licenciadas para uso veterinário (como preparações anti-glaucomatosas, fármacos anti-inflamatórios não-esteróides, pomadas antifúngicas e antivirais). No entanto, é errado supor que, se um medicamento funciona bem no olho humano também vai funcionar bem nos olhos dos animais. Existem diferenças na anatomia e fisiologia do olho dos animais, encontradas na prática veterinária (Baeyens, Percicot et al., 1997), logo algumas doenças são exclusivas dos animais, as respostas aos agentes terapêuticos são específicas, havendo por isto motivos suficientes para incentivar e promover a investigação e o desenvolvimento em oftalmologia veterinária.

Além disto, a escolha da medicação depende também do preço do produto e da facilidade de aplicação por parte dos proprietários dos animais. Dois exemplos ilustram o último ponto: o músculo orbicular nos cavalos é tão poderoso que muitas vezes é impossível levantar a pálpebra superior; além disto, é difícil de inclinar a cabeça do cavalo para aplicar uma gota de solução sem que esta derrame.

Existem assim diversas infecções que exigem instilações de antibiótico recorrendo-se a soluções oftálmicas. No entanto, a administração de um colírio leva a um reflexo natural traduzido por um lacrimejar induzido após a instilação. Isto origina uma fraca biodisponibilidade do fármaco e, conseqüentemente, instilações frequentes para alcançar e manter níveis terapêuticos. O desenvolvimento de insertos oftálmicos representa uma boa alternativa aos colírios. A sua utilização requer uma administração menos frequente, aumentando o tempo de contacto do fármaco com olho, garantindo assim um tratamento satisfatório. Insertos oftálmicos são definidos como preparações de consistência sólida ou semi-sólida, cujo tamanho e forma são projectados especificamente para aplicações oftálmicas. Estes dispositivos são geralmente colocados na parte inferior da córnea. Os insertos solúveis são mais frequentemente utilizados, pois oferecem a vantagem de serem totalmente solúveis de modo a não ser necessário a sua remoção do local de aplicação, limitando a intervenção apenas para a inserção. Fármacos administrados por estes sistemas

incluem anti-glaucomas, anti-bacterianos, anti-inflamatórios, agentes anti-virais e midriáticos (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

#### **4.6 Preparações para uso externo**

Historicamente, as formulações para o controlo de ectoparasitas (pós, pomadas, sprays ou soluções), fornecem um tratamento apenas por alguns dias, pois são inevitavelmente retiradas pelos próprios animais ou até mesmo pela chuva. Portanto, ao longo do tempo foram desenvolvidos novos métodos para prolongar a libertação dos agentes terapêuticos, principalmente em animais de companhia. As aplicações “spot-on” são produtos de pequeno volume que são aplicados directamente sobre o dorso do animal e fornecem protecção para pelo menos um mês.

Além disto, outra área de estudo importante está relacionada com o desenvolvimento de gengivites e periodontites principalmente em cães, relacionadas com a multiplicação dos microrganismos na placa dentária e com a libertação dos subprodutos do seu metabolismo.

Para evitar ou retardar o desenvolvimento destas doenças, a clorohexidina demonstra ser eficaz quando aplicada localmente.

#### **4.7 Sistemas transdérmicos**

O uso da pele proporciona uma abordagem alternativa à libertação sistémica de fármacos na medicina veterinária. Em alguns animais, a administração transdérmica é ideal quando é conveniente que não ocorram efeitos hepáticos de primeira passagem (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

No entanto, surgem problemas devido às grandes diferenças na estrutura e função da pele entre os diferentes animais. Contudo, estas diferenças podem ser encaradas como uma motivação para o desenvolvimento de sistemas transdérmicos para uso veterinário.

A principal diferença entre uma formulação tópica líquida ou gel e um sistema transdérmico é que a taxa de absorção do fármaco numa formulação tópica é controlada pela difusão através

do estrato córneo, enquanto num sistema transdérmico a taxa é controlada pela libertação do próprio sistema.

A taxa de controlo necessária para os efeitos sistémicos é uma variável importante quando é preciso haver uma selecção entre um sistema transdérmico ou uma formulação normal. Isto está directamente relacionado com a farmacodinâmica do processo-alvo. Por exemplo, se o objectivo é manter a concentração de fármaco dentro de uma janela terapêutica relativamente bem definida, tanto por segurança como para uma maior eficácia, a tecnologia dos sistemas transdérmicos poderá ser uma alternativa a considerar. No entanto, se a exigência é que apenas ocorra libertação de uma taxa mínima efectiva de fármaco e se os picos intermitentes de doses altas de substância activa não provocam efeitos adversos, então, as formulações tópicas que são capazes de libertar este fluxo mínimo pretendido, podem ser consideradas satisfatórias (Riviere e Papich, 2001).

Vários estudos têm comprovado a capacidade de se formular medicamentos transdérmicos a partir de formas já existentes de antibióticos, medicamentos cardiovasculares, analgésicos, corticosteróides e antidepressivos. Estes fármacos têm sido combinados com promotores de penetração (como por exemplo o organogel de lecitina de Pluronic – PLO) para facilitar a absorção transdérmica (Papich, 2005).

A preocupação mais comum associada aos sistemas transdérmicos é a falta de eficácia devido à má absorção ou à estabilidade diminuída do fármaco. Além disto, um aumento do risco de toxicidade é também um potencial problema. Se um fármaco possui geralmente baixa biodisponibilidade após administração oral devido ao efeito de primeira passagem, após aplicação do sistema transdérmico pode originar níveis maiores de concentração sistémica.

## **5. Medicamentos e produtos específicos de uso veterinário**

Na medicina veterinária é importante saber se o medicamento se destina ao tratamento de animais de criação ou de animais de companhia.

### **5.1 Animais de companhia**

O mercado global dos animais de companhia é um importante segmento do mercado da saúde animal. Comparando com o mercado dos animais de criação, tem maior rentabilidade, menor sensibilidade face aos preços, taxa de crescimento superior e não é um mercado cíclico (Ahmed e Kasraian, 2002).

Além disto, o mercado dos animais de companhia é muito diferente comparativamente ao dos animais de criação: em primeiro lugar o número de animais a tratar é menor e os gastos são direccionados para um único animal; em segundo lugar os animais de companhia são muitas vezes considerados como um membro da família e o valor do animal para o proprietário permite cuidados veterinários de excelência (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

Este é também um mercado que apresenta oportunidades de investigação menos pressão na área da regulamentação, relativamente aos animais produtores de alimentos. Os medicamentos mais comuns para o cão são os anti-parasitários (endoparasitas e ectoparasitas), as preparações para o tratamento da dirofilariose e medicamentos auriculares. As formulações mais comuns para gatos os anti-parasitários (endoparasitas e ectoparasitas), preparações para o tratamento da bola de pêlo e medicamentos auriculares. Os medicamentos para os animais de companhia deverão ser administrados uma vez por dia ou menos frequente, palatáveis e de fácil administração (Ahmed e Kasraian, 2002).

Apesar de a via injectável ser preferida nos animais de grande porte, a administração por via oral é mais utilizada nos animais de companhia. Além disto, na terapia de animais de companhia pode ser benéfico formular um fármaco (por exemplo péptidos ou proteínas) num sistema de libertação biodegradável. Isto permitia controlar a fertilidade do animal ou tratar doenças como cancro de uma forma mais avançada o que melhorava a complacência do animal e a conveniência do dono.

Sutton (2001) relatou que a libertação do fármaco a partir de comprimidos com sistema matricial em cães pode ser muito variável e dependente do tempo de esvaziamento gástrico. Além disto, uma matriz extensa pode levar a que os comprimidos fiquem retidos no estômago dos cães. Em contraste, a libertação da substância activa de comprimidos com sistemas osmóticos, é menos variável, mas a tendência para os cães morder e mastigar pode tornar estes sistemas de libertação controlada impróprios devido à danificação do revestimento dos comprimidos.

Como exemplo de produto de libertação prolongada existe o Optimmune® (Shering-Plough) para o tratamento da queratoconjuntivite em cães. Esta formulação é oleosa e só necessita de ser aplicada duas vezes por dia.

Outro exemplo de sistema de libertação para cães é o Easotic® e é um produto premiado (Pharmapack's 2009). O produto apresenta-se na forma de gotas auriculares e uma bombada proporciona exactamente um mililitro de suspensão, sem risco de contaminação do conteúdo nem possibilidade de o conteúdo escorrer. É aplicado apenas uma vez por dia, durante cinco dias e a actividade antimicrobiana e anti-inflamatória persiste por sete a dez dias após o tratamento concluído. Este produto é utilizado no tratamento de otite externa em cães.

Relativamente ao tratamento de gengivites e periodontites o Stomadhex® pode ser uma possibilidade utilizada em cães. Apresenta-se sob a forma de um comprimido bioadesivo com propriedades que lhe permitem manter-se na mucosa oral após a hidratação do comprimido pelo fluído oral durante várias horas. A libertação de clorhexidina ocorre continuamente, exercendo a sua acção antimicrobiana e anti-inflamatória, e niacinamida actua com as suas propriedades curativas e anti-fúngicas (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

Baseado na tecnologia de formulações com polímeros biodegradáveis foi aprovado o ProHeart ou o Guardian SR Injectable para a prevenção de dirofilariose em cães (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

## **5.2 Animais de criação**

Na indústria dos animais de criação é necessário comparar os custos do tratamento com os benefícios que resultam do tratamento, logo o preço dos medicamentos tem que ser o mais

baixo possível para permitir uma gestão rentável para o agricultor. Por outro lado, cada visita de um veterinário tem custos para o agricultor, logo os sistemas de libertação de fármacos que requerem apenas uma aplicação, associada a um aumento do efeito terapêutico terão benefício económico apesar do custo deste tipo de sistemas de libertação ser superior ao do tratamento convencional (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

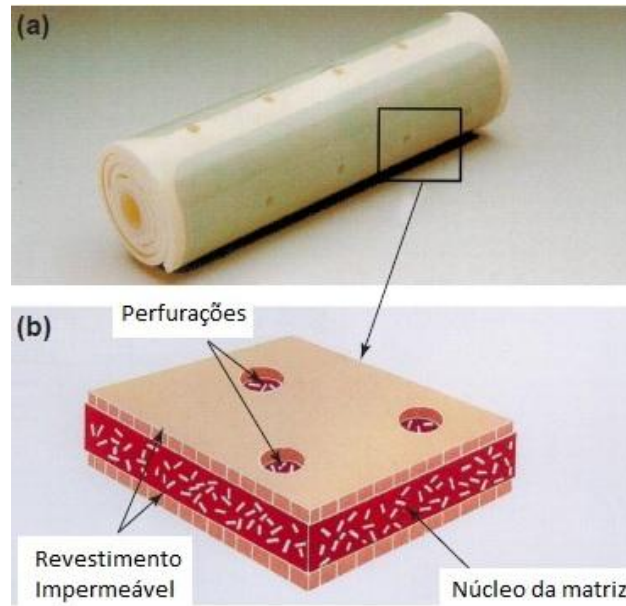
Como já foi referido, os ruminantes, incluindo bovinos e ovinos, são uma classe animal de grande importância económica. Deste modo, a Tabela 4 mostra exemplos de sistemas de libertação intraruminais.

**Tabela 4 – Exemplos de bolus ruminais (adaptada de Rothen-Weinhold et al., 2000)**

<b>Nome comercial</b>	<b>Tipo de bolus</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Duração <i>in vivo</i></b>
Bolus Paratect Flex®	Dispositivo expansível	Pfizer Animal Health	Tartarato de morantel	3 meses
Rumensin ABC®	Dispositivo expansível	Elanco Animal Health	Monensina sódica	3 meses
Ivomec SR®	Dispositivo alta densidade	Merial	Ivermectina	4-5 meses
Panacur SR®	Dispositivo alta densidade	Intervet/Hoechst Roussel Vet	Fenbendazole	4-5 meses

Estes sistemas podem ser dispositivos expansíveis, dispositivos de alta densidade ou bolus pulsáteis.

O Bolus Paratect Flex® é um sistema farmacêutico desenhado para tratar os animais ruminantes com doses profiláticas de um anti-helmíntico para impedir o aparecimento de parasitas gastrointestinais ao longo da época de pastagem. Quando as infeções parasitárias não são tratadas as consequências são a perda significativa de peso ou até mesmo a morte do animal em alguns casos. Este dispositivo é trilaminado onde o núcleo que contém uma mistura (50:50) de tartarato de morantel (anti-helmíntico) e acetato de etileno-vinil é revestido na sua superfície externa (mas não nos bordos) por uma camada de acetato de etileno-vinil que é impermeável ao fármaco (Fig. 13).

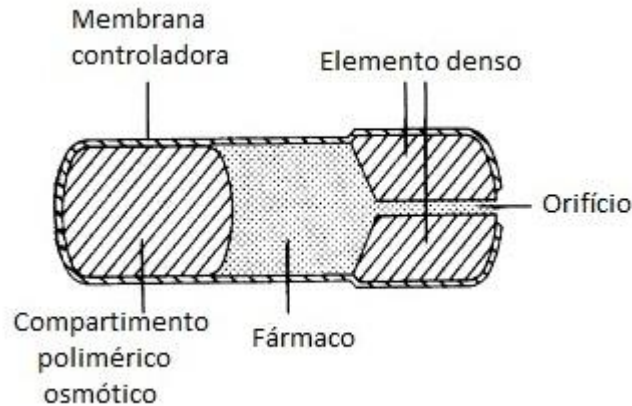


**Figura 13 – Paratect Flex® (a) e representação esquemática (b) (adaptada de Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000)**

A libertação ocorre através de difusão dos canais cheios de água do núcleo poroso da matriz para os bordos não revestidos do dispositivo, ou para os bordos não revestido da série de perfurações através da matriz.

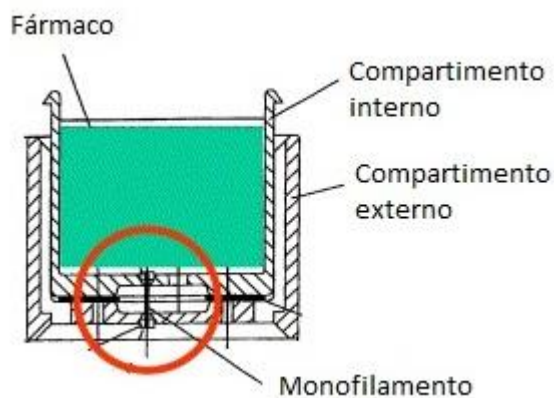
Na administração é utilizada fita adesiva solúvel em água para manter a forma de rolo durante a passagem para o esófago. Aquando da entrada no rúmen, o adesivo dissolve-se e o dispositivo desenrola-se, aumentando suas dimensões para prevenir a regurgitação. A quantidade de fármaco libertado pode ser facilmente controlada pela variação no número e no diâmetro das perfurações, e revestindo o bordo do perímetro (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

Outro exemplo de sistema farmacêutico de libertação intraruminal é o Ivomec SR® (Fig. 14) que é uma derivação das bombas osmóticas. A libertação da substância activa é controlada por uma membrana semipermeável, que se situa junto a um comprimido constituído por uma mistura de sal e um hidrogel. Quando o dispositivo vai para o rúmen, a água difunde através da membrana semipermeável e o compartimento osmótico aumenta o seu volume e impulsiona a saída das substâncias activas através de um orifício localizado na extremidade do sistema. A regurgitação é impedida pelo uso de um elemento de alta densidade que se situa na extremidade do dispositivo (Vandamme e Ellis, 2004).



**Figura 14 – Representação esquemática do bolus Ivomec SR® (adaptada de Vandamme e Ellis, 2004)**

Como exemplo dos sistemas intraruminais de libertação intermitente existe o dispositivo de Vandamme que possui um perfil de libertação pulsátil. O dispositivo é composto por uma série de compartimentos, contém um fármaco anti-helmíntico, ligado a um monofilamento localizado no centro do dispositivo (Fig. 15).



**Figura 15 – Representação esquemática do sistema de Vandamme (adaptada de Vandamme e Ellis , 2004)**

De acordo com a natureza do monofilamento, o dispositivo pode libertar a substância activa depois de um longo (86 dias) ou curto (21 dias) período de tempo. O dispositivo tem um elemento a densidade de ferro em uma extremidade para assegurar a retenção.

Este sistema foi desenvolvido de acordo com os conceitos actuais de imunologia e parasitologia de modo a que os fármacos sejam libertados na altura ideal. Por exemplo,

assegurando que não há libertação nos primeiros 86 dias, intencionalmente coincide com um período em que há apenas alguns nemátodos nas pastagens, ou seja, há um contacto favorável entre os nemátodos e os animais, permitindo um aumento natural da imunidade do hospedeiro contra os nemátodos. Após a primeira libertação, a sequência dos lançamentos seguintes de fármaco são, então, programados para ocorrer em intervalos de 21 dias durante a temporada, que é quando existe uma elevada quantidade de nemátodos nas pastagens. Sendo composto de diversos compartimentos, existe a possibilidade de aumentar a quantidade de anti-helmíntico de um compartimento para outro em resposta à necessidade de uma maior dose com o objectivo de aumentar o peso dos animais durante a temporada (Vandamme e Ellis, 2004).

### **5.3 Controlo de ectoparasitas**

O controlo de ectoparasitas, como pulgas, moscas, carraças e ácaros é de grande importância para o mercado de saúde animal. Em animais de grande porte, infecção por ectoparasitas leva ao sofrimento dos animais e, conseqüentemente, origina perda de peso e produção de leite reduzida, a qual, em última instância afecta a produtividade. Em animais de companhia, os ectoparasitas podem causar doenças de pele que prejudicam o bem-estar dos animais (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

O sistema mais tradicional de controlo de ectoparasitas em animais de companhia é a coleira anti-pulgas. A base principal desta tecnologia é a incorporação de uma substância activa numa matriz plástica. A incompatibilidade entre o plástico e o fármaco líquido e/ou sólido força a substância activa a migrar para a superfície da coleira, permitindo que esteja disponível no pêlo do animal, eliminando assim os parasitas.

Além disto, existem aplicações “spot-on” que são produtos de pequeno volume aplicados directamente sobre o dorso do animal e fornecem protecção pelo menos durante um mês. Exemplos destes produtos incluem o Frontline® (Merial Portuguesa Lda) e o Advantix® (Bayer, Portugal). A capacidade de permanência destes produtos depende exclusivamente das propriedades das substâncias activas e dos excipientes que promovem a aderência do fármaco à pele. Por exemplo, no caso de Frontline®, a substância activa fipronil fica armazenada nas glândulas sebáceas e é secretada continuamente, o que garante um efeito prolongado e constante renovação do produto, resistindo à chuva e a banhos.

Semelhante a este produto mas para animais de grande porte foram também desenvolvidas formulações para aplicação em bovinos e ovinos. Ivomec pour-on® é um produto de baixo volume, que é aplicado directamente sobre o dorso do animal. A sua eficácia é devida à farmacocinética prolongada da substância activa que se for suficientemente absorvida, é eficaz até 28 dias (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

Outra possibilidade consiste nas etiquetas auriculares que são a forma mais utilizada para o controlo da peste e ectoparasitas. Baseia-se numa estrutura monolítica ou reservatório moldado numa etiqueta (similar às etiquetas de identificação) que é fixada na orelha. A etiqueta liberta a substância activa durante um período prolongado de tempo, até vários meses. O fármaco é distribuído ao longo do corpo do animal através do movimento natural das orelhas e da cabeça para si mesmo, bem como para outros animais. Um exemplo é etiqueta auricular Atroban® (Schering-Plough Animal Health), que liberta a substância activa permetrina por um período de três meses.

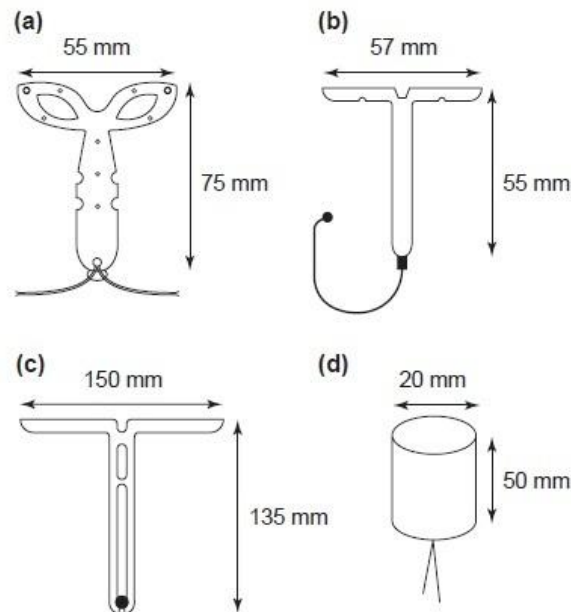
A maioria das etiquetas auriculares têm uma estrutura monolítica e o perfil de libertação de insecticida é caracterizado por uma taxa de libertação inicialmente elevada que diminui consideravelmente com tempo acabando por cair abaixo dos níveis de eficácia. Isso não leva apenas a uma utilização ineficiente dos insecticidas, mas também aumenta a probabilidade de a população desenvolver resistência ao fármaco, como resultado da exposição prolongada a doses sub-letais. Deste modo é importante que se consiga uma taxa de libertação constante durante todo o período de libertação do fármaco.

A investigação e o desenvolvimento para a descoberta de novas entidades químicas para o controlo de ectoparasitas em animais de companhia e de produção têm aumentado significativamente. Em paralelo, avanços têm sido feitos no desenvolvimento dos sistemas biodegradáveis de fármacos. Estes sistemas são altamente eficazes em doses extremamente baixas e são candidatos ideais a serem utilizados em futuros produtos (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

## **5.4 Controlo de fertilidade**

Como já foi referido anteriormente, existem duas áreas diferentes no controlo da reprodução animal: sincronização do cio e contracepção.

Deste modo, existem vários sistemas intravaginais de liberação controlada como o CIDR®, as esponjas de diferentes tamanhos e densidades (Fig. 16), e PRID® (Fig. 17).

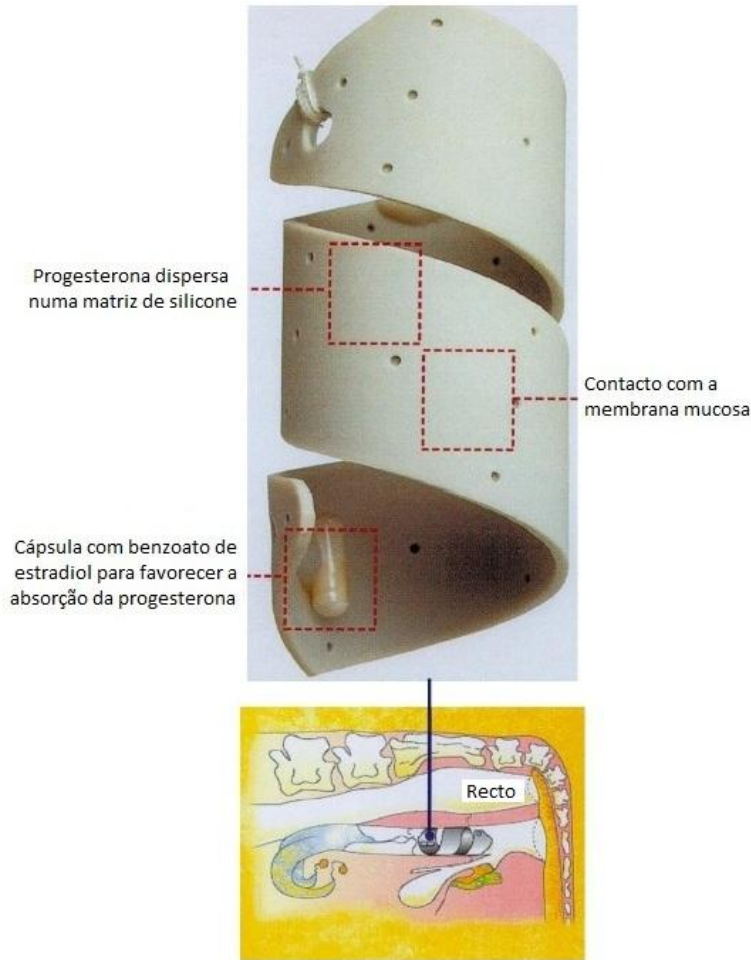


**Figura 16 – Representação esquemática de dispositivos intravaginais de liberação controlada de fármacos. (a) CIDR-S® (ovelha), (b) CIDR-G® (ovinos e caprinos), (c) CIDR-B® (bovinos), (d) exemplo de uma esponja Repromap® (ovelha) (adaptada de Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000)**

Os dispositivos CIDR® são em forma de “T” e são constituídos por progesterona impregnada num elastômero de silicone modulado à volta de um núcleo de nylon.

As esponjas intravaginais são de poliuretano e de forma cilíndrica. São impregnadas de progestogénio sintético e factores como o diâmetro, o comprimento, a idade do animal, o tipo de hormona e a densidade da esponja têm que ser considerados consoante as características de retenção pretendidas.

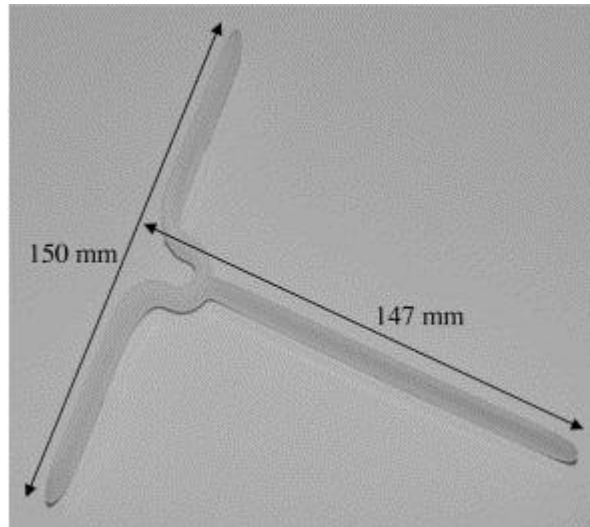
O PRID® foi um dos primeiros dispositivos intravaginais de liberação de progesterona e consiste em progesterona micronizada e uniformemente dispersa num elastômero de silicone com uma forma espiral cilíndrica. O sistema possui uma cápsula de gelatina dura ligada à sua superfície interna e uma corda para auxiliar a remoção do dispositivo.



**Figura 17 – Dispositivo intravaginal PRID® (adaptada de Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000)**

No entanto, nenhum destes sistemas consegue obter uma libertação verdadeiramente controlada dos fármacos, pois permitem simplesmente permitir que a substância activa incorporada seja dissolvida lentamente com o tempo (Rothen-Weinhold, Gurny et al., 2000).

Deste modo, têm surgido alternativas, nomeadamente a utilização de polímeros biodegradáveis, como o poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) no fabrico de sistemas intravaginais (Fig. 18) de libertação de progesterona. Este polímero é bastante versátil e permite a incorporação de um grande número de fármacos (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).



**Figura 18 – Representação esquemática de um modelo intravaginal de PCL otimizado (adaptada de Rathbone, Bunt et al., 2002)**

O dispositivo de PCL é bem tolerado pelos animais e estudos de campo comprovam que contendo 10% (m/m) de progesterona é clinicamente eficaz (Rathbone, Bunt et al., 2002).

Além das inserções intravaginais, tem sido investigada a injeção de microesferas contendo estradiol e progesterona para controlar do cio e da ovulação em animais (Winzenburg, Schmidt et al., 2004).

### **5.5 Promotores de crescimento**

A utilização de produtos para promover o crescimento ocorre há mais de 40 anos em animais de produção. Estes produtos contêm esteróides e melhoram a taxa de crescimento dos animais e a eficácia alimentar. A meta permanente é aumentar a percentagem de tecido magro de alta qualidade.

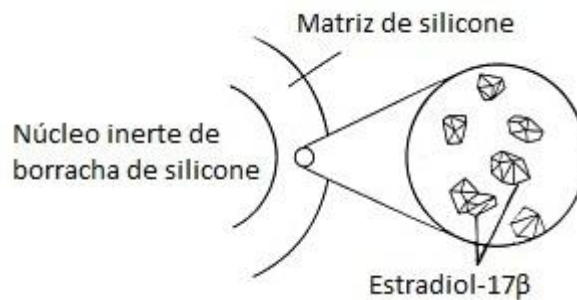
O desenvolvimento da tecnologia recombinante permitiu a produção em grande escala de somatotropina e a sua utilização comercial para aumentar teor em carne magra e reduzir o teor de gordura na carne. A somatotropina aumenta também a produção de leite nas vacas. No entanto a somatotropina, bem como outros péptidos e proteínas perde a sua actividade quando

administrada por via oral e além disto, a sua absorção por esta via é baixa devido às suas propriedades físico-químicas (Foster, 1999).

Deste modo, os sistemas parenterais de libertação controlada de péptidos e/ou proteínas como promotores de crescimento, como a somatropina, factor de libertação é uma alternativa na medicina veterinária.

Como exemplo de promotor de crescimento existe o Compudose® que consiste num implante polimérico de libertação controlada. Este sistema permite um fornecimento prolongado de estradiol para melhorar a taxa de crescimento e a eficiência alimentar de bovinos (Preston, 1999).

O Compudose® é constituído por uma matriz de borracha de silicone com estradiol cristalino disperso (Fig. 19).



**Figura 19 – Representação esquemática do implante Compudose® (adaptada de Dash e CudworthIi, 1998)**

A matriz situa-se no exterior de um núcleo inerte de borracha de silicone para aumentar a área de superfície da formulação. Estudos demonstraram que o uso deste sistema proporciona uma libertação hormonal durante 84 a 100 dias após a implantação (Dash e CudworthIi, 1998).

## 6. Conclusão e perspectivas futuras

Este trabalho demonstrou que existe um grande número de formas farmacêuticas de libertação controlada para uso veterinário e que têm sido desenvolvidas usando uma variedade de tecnologias que podem ser relativamente simples (por exemplo uma mistura de um fármaco mais um polímero) ou sistemas mais complexos (por exemplo o sistema osmótico). Além disto, o mecanismo de libertação da substância activa varia conforme a tecnologia utilizada para o fabrico do sistema de libertação, que por sua vez, influencia o perfil plasmático e, portanto, a sua aptidão para tratar determinada doença. Além disto, o conhecimento do mecanismo de libertação permite avaliações que possibilitam a optimização do produto através de modificações racionais.

Pode concluir-se também que a utilização de medicamentos em animais de produção está fortemente regulamentada, ao contrário dos animais de companhia. Além disto, as numerosas diferenças anatómicas e fisiológicas dos pacientes de medicina veterinária ligadas a factores, como a espécie/raça, função renal e hepática, stress, idade, sexo, dieta e condição corporal associados muitas vezes à extrapolação das informações provenientes da farmacologia de medicina humana demonstram o enorme caminho que é necessário ainda percorrer na área da investigação animal. Ou seja, a falta de formas farmacêuticas veterinárias adequadas para cada espécie, principalmente nos animais de companhia obrigam a uma maior utilização de medicamentos humanos.

Facilmente se entende, por todos estes motivos, que a investigação de medicamentos de uso veterinário, tendo em consideração todas as espécies animais, se encontra potencialmente desfavorecida em relação aos seus homólogos de uso humano.

Em conclusão, a investigação científica na área de farmacologia veterinária deve ser conduzida por grupos multidisciplinares com capacidade de delineamento de ensaios, com competências laboratorial, clínica e em ecotoxicologia, entre outras, de modo a responder às necessidades actuais dos pacientes da medicina veterinária.

Relativamente ao futuro da medicina veterinária, há uma série de factores a considerar ao avaliar-se o que poderá surgir como novo no sector dos produtos para uso veterinário. Estes factores estão relacionados com aspectos económicos, sociais e tecnológicos (Scott, 2007).

Factores como a consolidação das indústrias farmacêutica e de animais produtores de alimentos, a adopção de um estilo de vida vegetariano em alguns sectores da sociedade, juntamente com uma explosão no mercado dos animais de companhia, são aspectos que têm um grande impacto sobre a rentabilidade dos medicamentos para animais de companhia versus animais de produção.

Além disto, o baixo custo da regulamentação relativa ao desenvolvimento de produtos para animais de companhia, devido à falta de necessidade de se mostrar parâmetros de segurança, demonstra que este mercado pode suportar produtos mais sofisticados do que o mercado dos animais de produção, onde as margens de lucro são pequenas e a concorrência mundial é intensa. No entanto não é de excluir o desenvolvimento de fármacos para os animais de produção, bem como de métodos de diagnóstico que poderão rentabilizar este mercado (Kuzma, 2010).

Relativamente ao aspecto tecnológico, o crescimento de várias áreas da biologia e das ciências médicas levou a uma maior compreensão das doenças e da acção dos fármacos. Esta evolução, associada ao crescimento e à sofisticação da farmacologia computacional, têm levado à determinação mais precisa das propriedades da ADME. Deste modo, o futuro do desenvolvimento de fármacos poderá passar pelo aprofundamento de áreas como: a tecnologia informática; os microfluídos; a nanotecnologia; a farmacogenética (Riviere, 2007).

Um dos aspectos que tem provocado muito impacto na medicina é o desenvolvimento da tecnologia informática em termos de velocidade de processamento, de quantidade de dados que podem ser tratados e de integração de sistemas informáticos distintos que permitem a automatização de processos. Além disto, a portabilidade de diversos programas de software tem acelerado o desenvolvimento de vários sistemas que têm um grande impacto nos processos de descoberta, desenvolvimento e aprovação de fármacos (Riviere, 2007).

A miniaturização dos processadores dos computadores e o desenvolvimento contínuo da engenharia de micro-escala levou ao aparecimento dos dispositivos denominados microfluídos, que permitiram a criação de plataformas de análise química do tamanho de um selo postal, o chamado "Laboratório num chip" (Whitesides, 2006).

Uma grande vantagem da miniaturização é a necessidade de uma potência reduzida, permitindo que a tecnologia da bateria não se torne um factor limitante. Na verdade, não é

muito rebuscado desenvolver dispositivos que são accionados por absorção de substâncias iónicas do animal em que o dispositivo é implantado para dar energia a baterias internas. Na medicina veterinária, os dispositivos analíticos microfluídos poderão ser utilizados para uma avaliação individual de doenças ou de efeitos adversos dos fármacos através da utilização de biomarcadores. Isto aumentaria consideravelmente a precisão do diagnóstico, permitindo uma individualização e um aumento da eficácia da terapia medicamentosa (Riviere, 2007).

Outra tecnologia que promete transformar a medicina veterinária é a nanotecnologia. Esta permite trabalhar, manipular e criar ferramentas, materiais e estruturas a nível molecular, muitas vezes átomo por átomo em estruturas funcionais de dimensões nanométricas – 1 a 100 nanómetros (Scott, 2007).

As aplicações variam desde a sua utilização como carregadores de fármacos até aplicações mais futuristas, incluindo nanofábricas, ribossomas artificiais ou células totalmente manufacturadas. As propriedades únicas dos nanomateriais relacionadas com a sua estabilidade abrem um mundo de possibilidades que poderão ser exploradas para se melhorar o controlo da libertação e do local de acção pretendido ou para se criar verdadeiros sensores biológicos (Riviere, 2007).

Na área de sensores, uma reacção química sobre uma superfície de nanofibras pode alterar as propriedades eléctricas do material, fazendo com que sejam ideais para serem implantados como sensores biológicos. Teoricamente, tais dispositivos denominados de sistemas “inteligentes” poderiam ser utilizados como sistemas de alerta precoce para uma série de doenças (Scott, 2007). No entanto, é necessário referir-se o facto de a toxicologia destes materiais ainda não estar claramente definida (Riviere, 2007).

Por fim, os avanços na área da genética têm sido significativos. À medida que se decifra o código genético de mais espécies, raças e microorganismos, há um aumento do conhecimento para se desenvolver fármacos mais específicos para cada espécie e para as características de cada doença. Uma melhor compreensão dos mecanismos de susceptibilidade de uma espécie é de todo o interesse da medicina veterinária (Mobasher e Cassidy, 2010).

Assim, é importante para o futuro que se continue a formar cientistas em técnicas de genética, química analítica e bioinformática, mas também, paradoxalmente, nas áreas tradicionais de

modo a que os dados obtidos através das novas tecnologias possam ser interpretados e aplicados às características reais dos fármacos (Riviere, 2007).

## 7. Bibliografia

- Ahmed, I. and K. Kasraian (2002). "Pharmaceutical challenges in veterinary product development." Advanced Drug Delivery Reviews **54**(6): 871-882.
- Baeyens, V., C. Percicot, et al. (1997). "Ocular drug delivery in veterinary medicine." Advanced Drug Delivery Reviews **28**(3): 335-361.
- Bollo, E. (2007). "Nanotechnologies applied to veterinary diagnostics." Veterinary Research Communications **31**: 145-147.
- Brayden, D. (2003). "Novel drug delivery strategies in veterinary medicine." Irish Veterinary Journal **56**(6): 310-316.
- Cavalieri, J., G. Hepworth, et al. (2006). "Manipulation and control of the estrous cycle in pasture-based dairy cows." Theriogenology **65**(1): 45-64.
- Cross, P., R. Künnemeyer, et al. (2004). "Control, communication and monitoring of intravaginal drug delivery in dairy cows." International Journal of Pharmaceutics **282**(1-2): 35-44.
- Dash, A. K. and G. C. Cudworth (1998). "Therapeutic applications of implantable drug delivery systems." Journal of Pharmacological and Toxicological Methods **40**(1): 1-12.
- European Medicines Agency. Consultado em Maio de 2010, disponível em <http://www.ema.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/easotic/V-140-pt1.pdf>.
- Foster, T. P. (1999). "Somatotropin delivery to farmed animals." Advanced Drug Delivery Reviews **38**(2): 151-165.
- Gavini, E., V. Sanna, et al. (2002). "Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, acriflavine." AAPS PharmSciTech **3**(3): 32-38.
- Gonzalo, C., A. Ariznabarreta, et al. (2002). "Mammary pathogens and their relationship to somatic cell count and milk yield losses in dairy ewes." Journal of dairy science **85**(6): 1460.

Gruet, P., P. Maincent, et al. (2001). "Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives." Advanced Drug Delivery Reviews **50**(3): 245-259.

Haerdi-Landerer, M., J. Habermacher, et al. (2010). "Slow release antibiotics for treatment of septic arthritis in large animals." The Veterinary Journal **184**(1): 14-20.

Infarmed. Consultado em Maio de 2010, disponível em <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO>.

Kuzma, J. (2010). "Nanotechnology in animal production--Upstream assessment of applications." Livestock Science.

Liberal, J. and P. Amaral (2008). "Desenvolvimento e caracterização de comprimidos matriciais de dupla camada contendo paracetamol."

Lopes, C. M. (2006). Libertação modificada em sistemas matriciais sólidos contendo ibuprofeno. Tese (Doutoramento) - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Lust, E. B., C. Barthold, et al. (2010). "Human health hazards of veterinary medications: Information for emergency departments." The Journal of Emergency Medicine **In Press**, **Corrected Proof**.

Marques, A. (2008). O medicamento veterinário em Portugal: do registo à comercialização.

Martinez, M., G. Amidon, et al. (2002). "Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products:: Part II. Physiological considerations." Advanced Drug Delivery Reviews **54**(6): 825-850.

Martinez, M., L. Augsburger, et al. (2002). "Applying the Biopharmaceutics Classification System to veterinary pharmaceutical products: Part I: Biopharmaceutics and formulation considerations." Advanced Drug Delivery Reviews **54**(6): 805-824.

Martinez, M. and M. Rathbone (2002). "Linking human and veterinary health: Trends, directions and initiatives." The AAPS Journal **4**(4): 112-118.

Martinez, M. and S. Soback (2005). "Challenges and Issues in Veterinary Pharmacology and Animal Health."

Matschke, C., U. Isele, et al. (2002). "Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products." Journal of Controlled Release **85**(1-3): 1-15.

Medlicott, N. and I. Tucker (1999). "Pulsatile release from subcutaneous implants." Advanced Drug Delivery Reviews **38**(2): 139-149.

Medlicott, N., N. Waldron, et al. (2004). "Sustained release veterinary parenteral products." Advanced Drug Delivery Reviews **56**(10): 1345-1365.

McClain, M., C. Culbertson, et al. (2003). "Microfluidic devices for the high-throughput chemical analysis of cells." Anal. Chem **75**(21): 5646-5655.

Mobasher, A. and J. P. Cassidy (2010). "Biomarkers in veterinary medicine: Towards targeted, individualised therapies for companion animals." The Veterinary Journal **185**(1): 1-3.

Narducci, D. (2007). "An Introduction to Nanotechnologies: What's in it for Us?" Veterinary Research Communications **31**: 131-137.

Papich, M. (2005). "Drug compounding for veterinary patients." The AAPS Journal **7**(2): 281-287.

Peters, R., R. Le Dane, et al. (1992). "Intramammary response to modified intramammary devices." Journal of dairy science **75**(1): 85.

Portal da União Europeia. Consultado em Maio 2010, disponível em [http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/pharmaceutical\\_and\\_cosmetic\\_products/index\\_pt.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/index_pt.htm)

Preston, R. L. (1999). "Hormone containing growth promoting implants in farmed livestock." Advanced Drug Delivery Reviews **38**(2): 123-138.

Rathbone, M., C. Bunt, et al. (2002). "Development of an injection molded poly ([epsilon]-caprolactone) intravaginal insert for the delivery of progesterone to cattle." Journal of Controlled Release **85**(1-3): 61-71.

Rathbone, M. and R. Gurny (2000). Controlled release veterinary drug delivery: biological and pharmaceutical considerations, Elsevier Science BV, Amsterdam.

Rathbone, M. and M. Martinez (2002). "Modified release drug delivery in veterinary medicine." Drug Discovery Today **7**(15): 823-829.

Rathbone, M. and L. Withey-Lakshmanan (2001). "Veterinary drug delivery-Part IV."

Rathbone, M. J. (1997). "Preface." Advanced Drug Delivery Reviews **28**(3): 301-302.

Rathbone, M. J. and M. Martinez (2004). "Veterinary drug delivery: Part VI." Advanced Drug Delivery Reviews **56**(10): 1339-1344.

Riviere, J. (2007). "The future of veterinary therapeutics: a glimpse towards 2030." The Veterinary Journal **174**(3): 462-471.

Riviere, J. and M. Papich (2001). "Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications." Advanced Drug Delivery Reviews **50**(3): 175-203.

Rothen-Weinhold, A., R. Gurny, et al. (2000). "Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals." Pharmaceutical Science & Technology Today **3**(7): 222-231.

Savolainen, K., L. Pylkkänen, et al. (2010). "Nanotechnologies, engineered nanomaterials and occupational health and safety - A review." Safety Science **48**(8): 957-963.

Scheerlinck, J. and D. Greenwood (2006). "Particulate delivery systems for animal vaccines." Methods **40**(1): 118-124.

Scott, N. (2005). "Nanotechnology and animal health." REVUE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE-OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES **24**(1): 425.

Scott, N. (2007). "Nanoscience in Veterinary Medicine." Veterinary Research Communications **31**: 139-144.

Sutton, S. (2004). "Companion animal physiology and dosage form performance." Advanced Drug Delivery Reviews **56**(10): 1383-1398.

Vandamme, T. and K. Ellis (2004). "Issues and challenges in developing ruminal drug delivery systems." Advanced Drug Delivery Reviews **56**(10): 1415-1436.

Whitesides, G. (2006). "The origins and the future of microfluidics." Nature **442**(7101): 368-373.

Winzenburg, G., C. Schmidt, et al. (2004). "Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems." Advanced Drug Delivery Reviews **56**(10): 1453-1466.