

IVERMECTINA: DESAFIOS NA PRODUÇÃO DE TABLETES MASTIGÁVEIS PARA TRATAMENTO DE ZOONOSES PARASITÁRIAS EM ANIMAIS DOMÉSTICOS
IVERMECTINE: CHALLENGES IN THE PRODUCTION OF CHEWABLE TABLETS FOR THE TREATMENT OF PARASITIC ZOONOSES IN DOMESTIC ANIMALS

PEREIRA, Júlio César¹; FIGUEIREDO, Lucas Roberto¹; TESCAROLLO, Iara Lúcia²;

¹ Farmacêuticos pelo Curso de Farmácia, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP, Brasil;

² Professora Doutora, Curso de Farmácia – Universidade São Francisco, Campinas, SP, Brasil.

iara.dias@usf.edu.br

RESUMO. A ivermectina é um fármaco da classe dos anti-helmínticos e antiparasitários de amplo espectro sobre diferentes parasitas. Em animais domésticos, como cães e gatos, é empregada no tratamento de endoparasitas e ectoparasitas. Diferentes apresentações de uso veterinário, estão disponíveis, observa-se porém que as mais usadas são as especialidades farmacêuticas produzidas pra administração oral. Os tabletes mastigáveis são classificados como medicamento sólido preparado a partir de uma massa produzida em equipamento específico. As características físico-químicas do fármaco impõe desafios na produção magistral de medicamentos veterinários. O objetivo do presente estudo envolveu o planejamento farmacotécnico e a análise da qualidade físico-química de tabletes mastigáveis de ivermectina, na prevenção de parasitoses em animais. De acordo com os dados levantados por este estudo a produção de tabletes mastigáveis se mostrou viável, foi possível produzir medicamentos veterinários com qualidade aceitável, abrindo novas possibilidades na manipulação magistral de produtos veterinários.

Palavras-chave. Ivermectina; tecnologia farmacêutica; produtos veterinários.

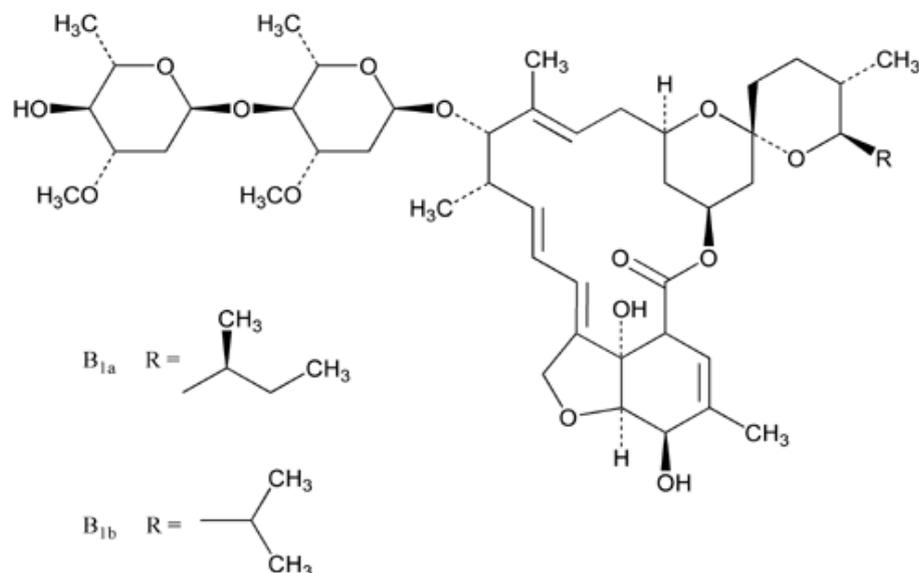
ABSTRACT. Ivermectin is a broad-spectrum anthelmintic and antiparasitic drug against different parasites. In domestic animals, such as dogs and cats, it is used to treat endoparasites and ectoparasites. Different presentations for veterinary use are available, but it is observed that the most used are the pharmaceutical specialties produced for oral administration. Chewable tablets are classified as solid medicine prepared from a mass produced in specific equipment. The physicochemical characteristics of the drug impose pharmacotechnical challenges in the masterful production of veterinary drugs. The objective of the present study involved the pharmacotechnical planning and the analysis of the physical-chemical quality of ivermectin chewable tablets, in the prevention of parasites in animals. According to the data collected by this study, the production of chewable tablets proved to be viable, it was possible to produce veterinary drugs with acceptable quality, opening up new possibilities in the masterful manipulation of veterinary products.

key words. Ivermectin; pharmaceutical technology; pharmaceutical preparations.

INTRODUÇÃO

A ivermectina (IVM) é um fármaco da classe dos anti-helmínticos e antiparasitários de amplo espectro sobre diferentes parasitas. É obtida a partir das avermectinas, um produto de fermentação do *Streptomyces avermitilis*. Em humanos a IVM tem sido amplamente utilizada no tratamento de oncocerose, estrogiloidíase, enterobíase, ascaridíase, filariose, tricuriase e sarna. Em animais domésticos, é empregada no tratamento de endoparasitas e ectoparasitas. A IVM apresenta-se como uma lactona macrocíclica formada pela mistura de duas isoformas (não menos que 80% de seu homólogo 22,23-di-hidroavermectina-B_{1a} e não mais que 20% de seu homólogo 22,23-di-hidroavermectina-B_{1b}, aproximadamente), conforme Figura 1 (LAING; GILLAN; DEVANEY, 2017; IVERMECTIN, s.d.).

Figura 1. Estrutura da ivermectina e suas isoformas B_{1a} B_{1b}.



Fonte: USP 32, 2014.

A IVM exerce seu efeito antiparasitário por meio da ligação e ativação dos canais de cloreto (Cl⁻) controlados por glutamato (GluCl_s) expressos em neurônios de nematoides e células musculares faríngeas, isso causa um aumento da permeabilidade dos íons cloreto, causando um estado de hiperpolarização e resultando na paralisia e morte do parasita (LAING; GILLAN; DEVANEY, 2017). Foi comercializada pela primeira vez em 1981 pelo laboratório *Merck Sharp & Dohme* como agente antiparasitário e continua sendo muito difundida em todo mundo para o tratamento de parasitoses em bovinos, equinos, suínos, caninos e felinos, principalmente por apresentar grande eficácia, mesmo em doses baixas, expressas em termos de micrograma/quilograma ($\mu\text{g}/\text{kg}$) calculadas em função do peso do animal, isso explica sua elevada margem de segurança. A toxicidade à IVM é rara entre as espécies animais, entretanto algumas raças de cães são susceptíveis ao fármaco, mas, toleram doses de até $50 \mu\text{g}/\text{kg}$, concentração essa 10 vezes maior que a dose terapêutica em cães (GONZÁLEZ CANGA, et al. 2009).

O emprego da IVM em formulações farmacêuticas e veterinárias impõe desafios farmacotécnicos diante de suas características físico-químicas. Em termos de propriedades físicas e solubilidade, de acordo com os apontamentos descritos na Farmacopeia Americana, a IVM é caracterizada como um pó branco ou quase branco, praticamente insolúvel em água ($4 \mu\text{g}/\text{mL}$), comporta-se como uma substância lipofílica que se dissolve na maioria dos solventes orgânicos, portanto, amplamente solúvel em diclorometano e solúvel em etanol. Peso molecular $875 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para IVM B_{1a} e $861 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para IVM B_{1b} (USP 32, 2014). Pontos críticos devem ser trabalhados no desenvolvimento farmacotécnico de formas farmacêuticas contendo IVM principalmente quando se considera o chamado Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB).

Nesta perspectiva é importante destacar que o SCB foi proposto por Amidon e colaboradores (AMIDON, 1995), nesse sistema, os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) são organizados em diferentes classes de acordo com a solubilidade, permeabilidade e dissolução, conforme a forma farmacêutica, sendo: Classe I que compreende os IFAs com alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II que reúne os IFAs com baixa solubilidade e alta permeabilidade; Classe III onde estão os IFAs com alta solubilidade e baixa permeabilidade e, por fim, Classe V que compreende os IFAs baixa alta solubilidade e baixa permeabilidade (ARAÚJO, et al. 2010). Há ainda os fármacos que apresentam características metabolizáveis ou quimicamente instáveis (YU, 2008). A má absorção de fármacos da Classe II, como é o caso da IVM, pode ser superada com tecnologias aplicadas à formulação (YU, 2008).

As formas farmacêuticas orais para uso veterinário apresentam diferentes vantagens que permeiam desde a estabilidade do fármaco à uniformidade e garantia da dose posológica (QUEIROZ; BATITA, 2004). Os tabletes mastigáveis são empregados frequentemente quando se pretende que o insumo farmacêutico tenha uma ação localizada. Também representam uma alternativa para administrar medicamentos, sobretudo, quando o fármaco requer uma dose relativamente grande, a fim de conseguir o efeito terapêutico desejado. Sob o ponto de vista farmacotécnico, é muito propício trazer a definição reportada na Farmacopeia Brasileira que descreve tabletes como forma farmacêutica sólida farmacotecnicamente produzida a partir da moldagem em equipamentos denominados tableteiros (BRASIL, 2019; NIAZI, 2019). Este tipo de forma farmacêutica se desintegra ao entrar em contato com a saliva, somado à pressão mecânica dos dentes, pela mastigação na boca, para favorecer a liberação do fármaco, ou facilitar a ingestão quando o produto apresenta volume elevado (NIAZI, 2019; ALDERBORN, 2005). Os tabletes mastigáveis podem ser úteis para o tratamento das circunstâncias onde se espera um início rápido da ação do ativo (NIAZI, 2019). São caracterizados pela presença de flavorizantes, saporificantes, edulcorantes e aromatizantes, com a finalidade de diferenciar o sabor e aroma favorecendo a administração (FERREIRA; BRANDÃO; POLONINI, 2018). Neste contexto os tabletes mastigáveis estão sendo introduzidos no mercado veterinário para melhorar a aceitação dos medicamentos de uso oral pelos animais e na busca dos melhores resultados terapêuticos (NIAZI, 2019).

Outro ponto interessante a se considerar é que o Ministério da Agricultura, Agropecuária e Abastecimento, conhecido também como MAPA, define um produto magistral veterinário como sendo medicamento preparado na farmácia de manipulação, com a finalidade de atender a uma prescrição médica veterinária, com definição de sua composição, forma farmacêutica, posologia, modo de usar, e ainda, apresentar no rótulo os dizeres “PRODUTO VETERINÁRIO” (BRASIL, 2005). A produção de medicamentos para uso veterinário representa um diferencial no setor farmacêutico e permite consolidar a base do desenvolvimento dos produtos manipulados atendendo as necessidades do setor (BAIRROS et al., 2021; GONÇALVES, 2021). Na produção de medicamentos magistrais, as farmácias adotam procedimentos e técnicas dentro das boas práticas de manipulação e rastreabilidade. Além da transformação de insumos em medicamentos as farmácias ainda respondem pela orientação quanto ao seu uso seguro e racional (FERREIRA; BRANDÃO; POLONINI, 2018). O setor magistral veterinário permite, portanto, o preparo de formulações individualizadas, com doses determinadas de acordo com a espécie do animal, respeitando o porte, peso e raça (BAIRROS et al., 2021; GONÇALVES, 2021, QUEIROZ; BATITA, 2004). Neste interim é imperativo afirmar que a Instrução Normativa nº 11, de 8 de junho de 2005 (BRASIL, 2005) regulamenta as boas práticas de manipulação de produtos veterinários para as farmácias de manipulação.

Animais de estimação, cada vez mais fazem parte da vida das pessoas o que tem aumentado a preocupação com as zoonoses parasitárias, além disso, a expansão do mercado de saúde animal impulsiona o crescimento do setor. Com a indicação da manipulação, prescritores podem optar pela forma farmacêutica de uso veterinário que mais se adeque às necessidades do animal. Diferentes apresentações de uso veterinário contendo IVM, estão disponíveis, sendo mais usadas as formas farmacêuticas para administração oral, por configurar numa via não invasiva, de fácil administração e baixo custo, entretanto, muitos animais podem oferecer resistência à deglutição do medicamento por questões palatáveis e de aroma o que torna um desafio para farmacêuticos formuladores de produtos veterinários. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo envolveu o delineamento farmacotécnico e o controle de qualidade físico-químico de tabletes mastigáveis de IVM, em escala laboratorial, de forma a auxiliar no desenvolvimento de novos produtos veterinários em farmácias de manipulação.

MÉTODOS

Desenvolvimento farmacotécnico

O desenvolvimento farmacotécnico foi realizado no Laboratório de Farmácia Indústria – Universidade São Francisco, São Paulo, Brasil. Todas as matérias-primas foram de grau farmacêutico sendo: ivermectina, proteína de soja, propilenoglicol, butilato de hidroxitolueno (BHT); acetato de tocoferol, óleo de milho; óleo de soja, aroma e carne; sorbato de potássio e crospovidona. Após testes preliminares, foi proposta uma formulação para produção de tabletes mastigáveis de IVM em escala laboratorial. As quantidades dos excipientes assim com o princípio ativo foram estabelecidas de acordo com os experimentos em replicada e emprego de literatura especializada e adaptada a partir de formas farmacêuticas para uso humano (NYAMWEYA; KIMANI; 2020; FERREIRA; BRANDÃO; POLONINI, 2018; SHESKEY; COOK; CABLE, 2017). Foram produzidos lotes de 500g considerando a fórmula em porcentagem (% p/p) para tabletes de aproximadamente 1g (1000mg) sendo: 0,006% de ivermectina (6mg por unidade); 50% de proteína de soja, 10% de propilenoglicol, 0,5% de butilato de hidroxitolueno (BHT); 0,5% de acetato de tocoferol, 10% de óleo de milho; 0,5% de óleo de soja, 15% de aroma e carne; 0,5% de sorbato de potássio e crospovidona quantidade suficiente para completar 100% da formulação.

O procedimento farmacotécnico envolveu a mistura prévia da base dos tabletes constituída pelo aroma de carne, sorbato de potássio, crospovidona e proteína de soja. Paralelamente foi realizada a dispersão por levigação da ivermectina no propilenoglicol, BHT e acetato de tocoferol. Após completa dispersão foram incorporados os óleos vegetais e a seguir misturados na base dos tabletes. A mistura foi homogeneizada, a massa obtida foi transferida para tableteiro com moldes calibrados para perfazer de 1g (1000 mg) do produto. Após a obtenção dos tabletes, os mesmos passaram por processo de secagem, para dar maior consistência. Os tabletes foram acondicionados em um frasco de plástico leitoso lacrado permanecendo no dessecador para dar sequência aos testes de qualidade físico-químicos.

Controle de qualidade

Para avaliação da qualidade do produto obtido, foram adotados procedimentos adaptados da Farmacopeia Americana (USP 32, 2014), Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) e dados da literatura (SHESKEY; COOK; CABLE, 2017). Foram realizados ensaios para a determinação do aspecto, odor, peso-médio, umidade, dimensões, uniformidade de doses unitárias e teor.

Aspecto

Para este teste foram adotados critérios organolépticos subjetivos, neste caso as amostras foram observadas visualmente quanto à forma geométrica, uniformidade de coloração e presença de partículas ou material estranho decorrentes da formulação bem como suas propriedades intrínsecas.

Odor

Para este ensaio também foram adotados critérios subjetivos, por meio do olfato. As amostras foram comparadas com o padrão estabelecido para este fim.

Peso Médio

O ensaio de determinação do peso-médio está descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), que estabelece, para esta finalidade, uma faixa de tolerância de 5% para tabletes que

apresentam o peso-médio acima de 250,0mg. O protocolo farmacopeico recomenda a pesagem de 20 unidades e estabelece tolerância de não mais que duas unidades estejam fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, e ainda prevê que nenhuma poderá estar acima do dobro das porcentagens indicadas. Para este ensaio, além da determinação do peso-médio, foram calculados a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação (%).

Determinação da Umidade

Foi determinada em triplicata a partir do método de titulação de Karl Fisher (KF) (BRASIL, 2019; USP 32, 2014) empregando-se titulador modelo DL 38, Mettler Toledo.

Determinação das dimensões

As dimensões dos tabletes foram obtidas com o auxílio de um paquímetro da marca Digimess, utilizando-se 3 amostras para formulação proposta. Os resultados foram expressos em centímetros por Largura x Comprimento x Altura.

Doseamento

O doseamento foi realizado no produto final utilizando a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) conforme Farmacopeia Americana (USP 32, 2014). Para a fase móvel foram utilizados 530 mL de acetonitrila, 320 mL de metanol e 150 mL de água ultrapurificada. A fase móvel foi degaseificada com o auxílio de vácuo e banho ultrassônico por aproximadamente 5 minutos antes de usar. O Padrão Referência de Trabalho (PRT) foi preparado pesando-se 780 mg (\pm 50 mg) e, a seguir, transferindo-se para balão volumétrico de 50mL do PRT em glicerol formal, dissolveu-se e completou-se o volume com Metanol R. Na preparação das amostras foram pesados 5 tabletes correspondendo 5200 mg (\pm 100 mg). Tomada de ensaio foi transferida para um balão volumétrico âmbar de 100 mL. Adicionou-se aproximadamente 50 mL de Metanol R agitando em ultrassom por 5 minutos ou até a completa dissolução e a solução se tornar clara. Após atingir temperatura ambiente diluiu-se e completou-se o volume com Metanol R. Retirou-se uma alíquota de 15,0 mL sendo transferida para um tubo de centrífuga de 50 mL. Acrescentou-se 5,0 mL de água ultra purificada e extraiu-se com 10 mL de Hexano grau HPLC através da agitação em agitador mecânico por 5 minutos. Após extração, a mistura foi centrifugada por aproximadamente 10 minutos. O sobrenadante foi descartado. Após a extração a amostra foi injetada no Cromatógrafo Waters, Detector 2487 para proceder a análise. As condições cromatográficas foram: Coluna Symmetry C18 250 x 4,6 mm, tamanho da partícula de 5 μ m; detecção UV à 245 nm; volume da Injeção 20 μ L; temperatura 35°C \pm 3 °C; fluxo 1,2 mL/minuto; tempo de corrida 50 minutos. O cálculo para a determinação do teor de IVM total (H₂B_{1a} e H₂B_{1b}) foi baseado na determinação da soma das áreas dos picos de interesse dos componentes H₂B_{1a} e H₂B_{1b}, usados para o cálculo a partir da Equação 1.

$$\% \text{ Ivermectina} = \frac{(\text{Apa}).(\text{Mp}).(\text{P}).(\text{Da}).100}{(\text{App}).(\text{Ma}).(\text{Dp}).(\text{DR})} \quad \text{Equação 1}$$

Onde: Apa = Soma das áreas dos picos H₂B_{1a} e H₂B_{1b} no cromatograma da amostra; App = Média da soma das áreas dos picos H₂B_{1a} e H₂B_{1b} no cromatograma do padrão; Mp = Massa do Padrão de Referência de ivermectina (mg); Ma = Massa da amostra (mg); P = Pureza do Padrão de Referência de ivermectina expressa em decimal; Da = Fator de diluição da amostra = (100).(20/15) = 133; Dp = Fator de diluição do Padrão de ivermectina = 50; DR = Declaração do Rótulo expresso na forma de decimal.

De acordo com as especificações da Farmacopeia Americana (USP 32, 2014), o produto deve conter não menos que 90% e não mais que 110% da quantidade rotulada de componentes de IVM H₂B_{1a} (C₄₈H₇₄O₁₄) mais H₂B_{1b} (C₄₇H₇₂O₁₄) podendo conter antioxidante adequado.

Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias pode ser realizada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo, conforme proposto na Farmacopeia Brasileira (2019). No método variação de peso, a quantidade de fármaco, por unidade, é estimada a partir de cálculos matemáticos, considerando o resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. No método uniformidade de conteúdo são realizados doseamentos individuais do fármaco, presente em cada unidade, para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados. Para este estudo, em função da dose e proporção do fármaco (<25mg ou <25%), foi realizado o método uniformidade de conteúdo empregando-se os mesmos procedimentos adotados para o ensaio de doseamento por CLAE. Calculou-se o teor de ativo em cada unidade. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1 (L1=15), e se estiver dentro de um limite L2 (L2= 25), que corresponde ao desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M (Valor de Referência) utilizado nos cálculos do Valor de Aceitação conforme Equação 2.

$$VA = |M - X_m| + K_s \quad \text{Equação 2}$$

Onde: VA= Valor de Aceitação; X_m: Média dos resultados dos conteúdos individuais, expresso como percentual sobre a quantidade declarada; M: Valor de Referência; K: Constante de aceitabilidade sendo 2,4 para n= 10 e 2,0 para n=30; s: Desvio-padrão dos resultados.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) o Valor de Referência (M) assume diferentes valores de acordo com a quantidade de ativo adicionada pelo fabricante e do resultado médio dos conteúdos. Baseado nos cálculos, nenhum resultado individual deve ser menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$. O produto cumpre ao teste se para as 10 primeiras unidades testadas VA<15.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Antes porém, de apresentar os resultados encontrados, é conveniente discutir sobre a Instrução Normativa nº 11/ 2005 (BRASIL, 2005), que trouxe um marco para o setor, ao aprovar a regulamentação da fiscalização de produtos para uso veterinário, fabricantes e estabelecimentos que comercializam esses produtos. A partir dessa publicação, a farmácia veterinária passou a ser um setor atrativo, em contínuo processo de crescimento e que recebeu normativas específicas para este fim (GONÇALVES, 2021). Apesar de inúmeras fórmulas já estarem desenvolvidas, testadas e aprovadas, a inovação se destaca na manipulação magistral de medicamentos veterinários ou formulações individualizadas, com doses determinadas de acordo com a espécie do animal, seu porte, peso e raça (BAIRROS et al., 2021; GONÇALVES, 2021, QUEIROZ; BATITA, 2004).

Os tabletes mastigáveis configuram uma forma farmacêutica bastante utilizada na prática, viabilizando a administração de substâncias ativas de uso farmacêutico, nutracêutico e veterinário e apresentam vantagens em termos de produção, precisão na dosagem, portabilidade e estabilidade, além disso, facilitam a deglutição, pois o produto é fragmentado em partículas na cavidade oral (NYAMWEYA; KIMANI; 2020). Em relação ao uso veterinário, proporcionam facilidade de administração para animais domésticos e permitem associação do ativo à flavorizantes específicos e excipientes funcionais.

A escolha da IVM teve como base sua ação antiparasitária de amplo espectro. Embora consolidada no mercado farmacêutico, ainda apresenta desafios farmacotécnicos em função de suas características físico-químicas. Dessa forma, pesquisas com enfoque em novas formulações são de grande valia para a otimização das propriedades físico-químicas da molécula, além de garantir mais benefícios na prática clínica. Para este fim os tabletes mastigáveis foram produzidos com o óleo de milho e o óleo de soja que tiveram um papel importante como excipientes de preenchimento (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

A proteína de soja se apresenta como um pó avermelhado, muito utilizada na indústria alimentícia, na fórmula foi escolhida como excipiente de carga além do valor proteico. O propilenoglicol foi empregado como agente de levigação, com a função de dispersar o BHT e a IVM (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). O BHT e acetato de tocoferol fazem parte da composição como antioxidantes, retardando a rancificação de óleos e gorduras, auxiliando na estabilização de diversos tipos de produtos e prevenindo também alterações organolépticas. O aroma de carne foi incorporado como flavorizante, mascarando odor e sabor indesejável, proporcionando palatabilidade, facilitando a administração nos animais (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

O sorbato de potássio é um sal de potássio do ácido sórbico, conservante fungicida e bactericida, inibidor de crescimento de bolores e leveduras, amplamente utilizado como conservante. Crospovidona é um polímero insolúvel, pó branco com pouco odor, praticamente sem sabor e por conta da estrutura, peso molecular, ligamento transversal não pode dissolver-se na água, mas pode fazer sua estrutura de rede expandir e desagregar. Assim, é utilizado como agente de desintegração, em tabletes também atua como agente de aglutinante (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Após manipulação das amostras, seguindo os procedimentos farmacotécnicos para obtenção dos tabletes mastigáveis, as mesmas foram submetidas ao estudo de qualidade. A IVM ainda não está descrita na Farmacopeia Brasileira que também não apresenta uma sessão de monografias oficiais para fármacos e medicamentos de uso veterinário. Assim, os ensaios de qualidade deste estudo foram adaptados da monografia oficial descrita pela Farmacopeia Americana (USP 32, 2014) e métodos gerais descritos na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), considerando as especificações farmacotécnicas estabelecidas para o lote piloto. Embora sejam recomendados ensaios de identidade, pureza, desintegração, dissolução, nem todos foram realizados na prática.

Quanto às propriedades organolépticas os tabletes mastigáveis, estes se apresentaram com aspecto homogêneo, formato retangular, superfície lisa e opaca, coloração marrom avermelhado e odor cárneo. Tais características devem ser consideradas já que o processamento oral do produto torna o mascaramento de sabor e odor uma necessidade para a maioria das formulações (NYAMWEYA; KIMANI; 2020).

Tabletes mastigáveis para cães e gatos devem atender às necessidades sensoriais específicas. Devido às diferenças dietéticas entre as espécies, alguns requisitos sensoriais diferem dos humanos. Cães, por exemplo, tem preferência por proteínas de origem animal. A aceitação voluntária, ou seja, a vontade do animal em consumir livremente o produto, é uma característica desejável e pode exigir uso de palatantes complexos com misturas de proteínas, açúcares e flavorizantes. Formuladores também devem levar em consideração as diferenças entre as espécies e a segurança de excipientes (NYAMWEYA; KIMANI; 2020).

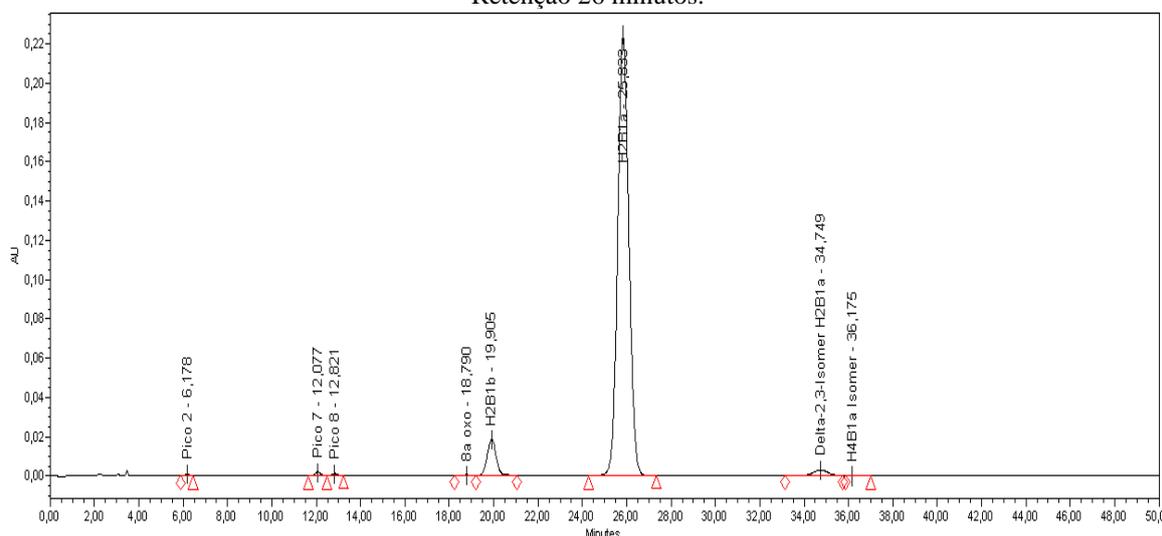
A determinação das dimensões do produto teve como objetivo avaliar desvios no processo produtivo, alterações neste atributo podem repercutir em variações na quantidade de insumo farmacêutico ativo na fórmula final. De acordo com os resultados obtidos, observa-se que as dimensões se mantiveram uniformes dentro dos limites que foram estabelecidos no desenvolvimento farmacotécnico.

No ensaio de umidade foi possível observar que este atributo está dentro do esperado para um limite especificado <6%. Os tabletes apresentaram resultados satisfatórios para o ensaio do peso-médio, estando dentro dos limites superiores e inferiores, tais achados podem ser indicativos de que os procedimentos de produção foram realizados dentro do esperado.

Para a determinação do teor de IVM, foi empregada a CLAE. As corridas foram realizadas em replicatas. Para o cálculo final da determinação do teor, utilizou-se a média das áreas dos padrões

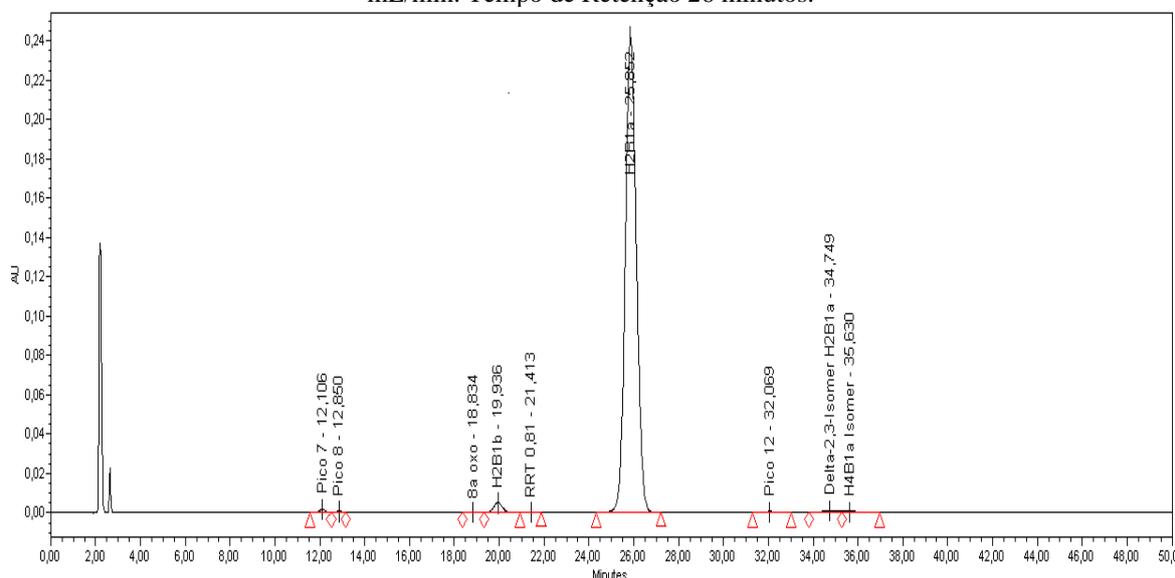
de IVM. Para cada amostra foi utilizada a soma das áreas dos 2 picos de interesse de IVM o H₂B_{1a} e H₂B_{1b}. As Figuras 1 e 2 representam os picos do padrão e da amostra respectivamente. Os resultados revelaram-se dentro dos parâmetros farmacopeicos de no mínimo 90% e no máximo 110% IVM H₂B_{1a} (C₄₈H₇₄O₁₄) mais H₂B_{1b} (C₄₇H₇₂O₁₄).

Figura 1. Cromatograma do padrão de IVM nas seguintes condições cromatográficas: Coluna: Symmetry C18 250 x 4,6 mm, tamanho da partícula de 5 µm. Detecção: UV à 245 nm, Temperatura: 35°C ± 3 °C, Fluxo: 1,2 mL/min. Tempo de Retenção 26 minutos.



Fonte: Próprios autores.

Figura 2. Cromatograma da IVM em tabletes mastigáveis nas seguintes condições cromatográficas: Coluna: Symmetry C18, 250 x 4,6 mm, tamanho da partícula de 5 µm. Detecção: UV à 245 nm, Temperatura: 35°C ± 3 °C, Fluxo: 1,2 mL/min. Tempo de Retenção 26 minutos.



Fonte: Próprios autores.

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) o teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Para este trabalho, optou-se pelo método de uniformidade de conteúdo, pois os tabletes encerram abaixo de 25% de fármaco em cada unidade. Conforme resultados obtidos para cada tablete, foi possível determinar o Valor de Aceitação, que foi < 15. As

amostras encontram-se dentro dos limites especificados, e nenhuma unidade encontrou-se abaixo de 75% ou acima de 125% do teor declarado. Todos os dados obtidos estão consolidados na Tabela 1.

Tabela 1: Resultado da avaliação da qualidade dos tabletes mastigáveis de ivermectina conforme especificações.

Análise	Especificações	Resultados
Aspecto	Aspecto homogêneo, formato retangular, superfície lisa e opaca	Atende ao especificado
Cor	Marrom avermelhado	Atende ao especificado
Odor	Cárneo	Atende ao especificado
Dimensões	Ensaio informativo	1204,7x1203,7x0,706*
Umidade	<6,0 %	5,63 ± CV 1,025%
Peso Médio	PM: Peso Médio Determinado (mg) ± 5%. Pode –se tolerar não mais que 2 unidades fora dos limites; nenhuma acima ou abaixo do dobro das % indicadas. a gramas. Limite inferior: 0,9005g. Limite superior:1,005g	0,9377 g ± CV 1,055%
Uniformidade de doses unitárias	Valor de aceitação (VA) para as 10 primeiras unidades testadas não deve ser maior de L1. Se o valor de aceitação for maior que L1, testar mais 20 unidades e o VA. O produto cumpre ao teste se o VA final calculado para 30 unidades não for maior que L1 e a quantidade de componente ativo para cada unidade esteja entre $[1 \pm L2 \times 0,01)M]$. L1 é 15 e L2 é 25.	VA = 14,9
Doseamento	Contém não menos que 90% e não mais que 110% da quantidade rotulada de componentes de IVM H ₂ B _{1a} (C ₄₈ H ₇₄ O ₁₄) mais H ₂ B _{1b} (C ₄₇ H ₇₂ O ₁₄). Limite inferior: 0,0054g (5,4mg). Limite superior:0,0066g (6,6mg)	99,80% (0,00598 g; 5,98mg)

* Dados expressos em centímetros por Largura x Comprimento x Altura

O desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para uso veterinário requer um exercício multidisciplinar de diferentes áreas do conhecimento do campo veterinário e farmacêutico. Este estudo limitou-se no delineamento farmacotécnico e avaliação da viabilidade de produção de tabletes mastigáveis de IVM para uso veterinário, em farmácia de manipulação, o que permitiu a demonstração de uma nova técnica para a preparação de produtos semelhantes. Apesar do uso generalizado, há poucas publicações abrangentes sobre a produção de tabletes mastigáveis de uso veterinário (NYAMWEYA; KIMANI; 2020). Paralelamente foram realizados ensaios organolépticos, cor, odor, dimensões, umidade, peso-médio, uniformidade de doses unitárias e doseamento, a fim de direcionar o desenvolvimento prático da formulação proposta. Existem melhorias e modificações a serem realizadas e que abrem possibilidades para novos estudos de estabilidade, testes desintegração, dissolução *in vitro* e eficácia clínica.

CONCLUSÃO

Mediante as condições experimentais adotadas neste estudo foi possível produzir tabletes mastigáveis de IVM para uso veterinário, em escala laboratorial. Os ensaios físico-químicos foram úteis na caracterização da formulação. Os resultados encontrados poderão ser utilizados na orientação do desenvolvimento de tabletes mastigáveis, contribuindo na seleção de diferentes ingredientes que possam otimizar as características do produto. A abordagem adotada, além de abrir possibilidades para novas pesquisas, também permitiu a construção de uma base científica no desenvolvimento de preparações magistrais de aplicação no campo veterinário, assim como, na seleção das melhores condições de manipulação, no decorrer do processo produtivo.

REFERÊNCIAS

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.403-43.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ARAÚJO, L. U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010.

BAIROS, A.V. et al. A atuação do farmacêutico na farmácia hospitalar veterinária em território brasileiro. **RevSALUS-Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, v. 3, n. 2, 2021.

BRASIL. Ministério da Agricultura, pecuária e abastecimento. MAPA. **Instrução normativa nº 11, de 8 de junho de 2005**. Dispõe sobre o Decreto-Leiº 467, de 13 de fevereiro de 1969, e o Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, e ainda o que consta dos Processos nos 21000.010657/2003-14 e 21000.000379/2005-41. Disponível em: <
<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=989875967>>. Acessado em 20 jan. 2023.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6.ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.

FERREIRA, A.O.; BRANDÃO, M.A.F.; POLONINI, H.C. **Guia prático da Farmácia Magistral**. 5ª ed., 3 vols., São Paulo: Pharmabooks, 2018.

GONÇALVES, R. Farmácia veterinária é o mais novo GTT do CRF-SP. **Revista do Farmacêutico**, jun-jul-ago, 2021, p. 46-46

GONZÁLEZ CANGA, A. et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. **The Veterinary Journal**, v. 179, n. 1, p. 25-37, 2009.

IVERMECTIN. PubChem, s.d. Disponível em: <
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=ivermectin>>. Acessado em 20 jan. 2023.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin—old drug, new tricks? **Trends in parasitology**, v. 33, n. 6, p. 463-472, 2017.

NIAZI, S. K. **Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Volume One, Compressed Solid Products**. CRC press, 2019.

NYAMWEYA, Nasser; KIMANI, Samantha. Chewable Tablets: A Review of Formulation Considerations. **Pharmaceutical Technology**, v. 44, n.11, p. 38-44, 2020.

QUEIROZ, F.; BATISTA, M. **Manual prático veterinário para manipulação de medicamentos**. São Paulo: TecMedd, 2004, 158p.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.; QUINN, M. **Handbook of pharmaceutical excipients**. Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009. Disponível em: <
<file:///C:/Users/suporte/Downloads/handbook-of-pharmaceutical-excipients-6th-edition.pdf>>. Acessado em 20 jan. 2023.

USP. United States Pharmacopeial. 32^a ed., 2014. Disponível em:
<http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m43740.html>. Acessado em 20
jan. 2023.

YU, Lawrence X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 4, p. 781-791, 2008.

Publicado em 29/05/2023