



Catarina Mendes Oliveira

Medicamentos Inovadores em Veterinária

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Mendes Oliveira

Medicamentos Inovadores em Veterinária

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



Eu, Catarina Mendes Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010135677, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

(Catarina Mendes Oliveira)

“Quem tem coragem, é;”

Quem sabe, actua;

Quem acredita, inova.”

Agostinho da Silva

Agradecimentos

A realização desta monografia está incluída na fase final do percurso académico que tenho vindo a realizar ao longo do tempo. Assim, gostava de expressar os meus profundos agradecimentos a todos os que fizeram parte deste e que estiveram ao meu lado nos momentos cruciais da minha vida. Tenho de agradecer em especial:

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por ter tornado possível a minha formação académica.

À Professora Doutora Eugénia Pina, minha orientadora desta monografia, pelo apoio, dedicação incansável e acompanhamento prestados durante a sua realização para que esta se tornasse realidade.

À minha família, por todo o apoio demonstrado, mas em especial aos meus pais, por todos os sacrifícios feitos, por esta oportunidade de estudar, por me auxiliarem em tudo o que podiam e por me ensinarem a ser quem sou.

Ao meu irmão que me incentiva sempre a não desistir e que me auxilia sempre que pode.

Agradeço ao meu avô por todo o carinho dado, apesar de já não estar entre nós e à minha avó que continua a lutar pela felicidade dos netos e bisnetos.

À Rita e à Mafalda por me terem recebido em Coimbra e tornarem uma simples casa na nossa casa, criando-se uma família. Obrigada por me ajudarem a crescer neste período de tempo, pelo apoio e amizade.

À Ana, à Leão e à Tinoco por todos os momentos partilhados, além de horas de estudo na biblioteca e aulas.

A todos, Muito Obrigada!

Índice

Abreviaturas.....	3
Resumo	4
1. Introdução.....	5
2. Desenvolvimento e seleção de medicamentos de uso veterinário	6
2.1. Antibióticos.....	7
2.2. Animais: diferenças fisiológicas e anatômicas.....	7
3. Formulação de formas farmacêuticas	8
4. Preparações para via oral.....	9
4.1. Formas convencionais.....	9
4.1.1 Suspensões.....	9
4.1.2. Comprimidos/ cápsulas.....	9
5. Formas farmacêuticas de libertação modificada-FFLM	9
5.1. Matrizes de libertação	10
5.1.1. Matrizes de libertação imediata	10
5.1.2. Sistemas osmóticos.....	10
5.1.3. Sistemas de reservatório	10
5.2. Sistemas de retenção	10
5.2.1. Sistemas flutuantes	10
5.2.2. Sistemas expansíveis	11
5.2.3. Sistemas muco adesivos.....	11
5.2.4. Sistemas de alta densidade	11
6. Preparações para via parenteral	12
6.1. Vacinação/ Injeções (intravenosa (IV)/ intramuscular (IM) / subcutânea (SC))	12
6.2. Vacinas	13
7. Preparações para via Transdérmica.....	13
8. Preparações para via intravaginal.....	13
9. Preparações para via intramamária (IMM)	14
10. Preparações para uso tópico	15
10.1. Spot on	15
10.2. Spray.....	15
10.3. Colares e brincos.....	15
10.4. Pastas ou géis	15

11. Preparações administradas por outras vias	16
11.1. Via Rectal	16
11.2. Via Auricular.....	16
11.3. Via Nasal.....	16
11.4. Via Oftálmica	16
12. Cosméticos	17
13. Equipamento especializado	17
14. Nanopartículas (NP)	17
14.1. NP poliméricas.....	18
14.2. Nano partículas lipídicas sólidas -SLN.....	18
14.3. Lipossomas	18
14.4. Nanoemulsões	19
14.5. Micelas	19
14.6. Partículas inorgânicas	19
15. Polímeros.....	20
15.1. Polímeros não biodegradáveis.....	20
15.1.1. Polietilenoglicol	20
15.1.2. Poliuretano	20
15.2. Polímeros biodegradáveis.....	20
15.2.1. Quitosano.....	21
16. Formulação com micropartículas.....	21
17. Conclusão.....	22
18. Bibliografia	23

Índice de figuras

Figura 1: RUTS Push Melt.....	10
Figura 2: FFLM (Ivomec [®] , Captec [®] , Time Capsule [®] , ParatectFlex [®]).....	11
Figura 3: Sistemas intravaginais (Esponjas, CIDR B [®] , PRID [®] e EMIDD [®])	14

Índice de tabelas

Tabela 1: Exemplos de estudos de nano partículas para fármacos e vacinas de usos veterinário	19
Tabela 2: Exemplos de Polímeros utilizados em MUV	21

Abreviaturas

AIM- Autorização de introdução no mercado

BD- Biodisponibilidade

CFC- Clorofluorcarbonetos

FDA- *Food and drug administration*

FFLM- Formas farmacêuticas de liberação modificada

HFC- Hidrofluorcarbonetos

IM- Intramuscular

IMM- Via intramamária

IV- Intravenosa

MDI- Inaladores com dispositivo doseador

MUV- Medicamentos de uso veterinário

NP- Nano partículas

PA- Princípio(s) ativo(s)

RAO- Obstrução aérea recorrente

REA- Relação estrutura atividade

RUTS- Sistema de terapêutica no rúmen

SC- Subcutânea

SLN- Nano partículas lipídicas solidas

TGI- Trato gastrointestinal

Resumo

Os animais adquirem cada vez mais importância, quer sejam de criação, quer sejam domésticos; os animais de criação são usados na alimentação humana e exigem precauções; os animais domésticos são tidos como mais um elemento do agregado familiar e é necessário tratá-los para não transmitirem zoonoses ou ficarem doentes.

Existem diferentes fatores a ter em conta nas preparações veterinárias dependendo de cada espécie animal. Existe uma grande diversidade de preparações e formas farmacêuticas, bem como equipamento especializado, para tratar o animal e facilitar a administração de medicamentos.

Ao longo do tempo tem surgido a aplicação de técnicas da indústria farmacêutica de medicamentos para uso humano em medicamentos veterinários, tais como o uso de nanopartículas.

Palavras-Chave: animais, veterinária, via administração, formas farmacêuticas, medicamentos de uso veterinário

Abstract

The animals are becoming increasingly important, whether created, whether domestic; farm animals are used in food and require precautions; domestic animals are taken as another household member and you must treat them not to transmit animal diseases or get sick.

There are various factors take account in veterinary preparations depending on each species. There is a wide variety of preparations and pharmaceutical forms as well specialized equipment for treating animals and facilitate drug administration.

Over time it has been applied techniques of pharmaceutical products for human use in veterinary medicine, such as nanoparticles.

Keywords: animals, veterinary, administration route, pharmaceutical dosage forms of veterinary medicines.

I. Introdução

As preocupações da sociedade com a saúde animal e saúde pública, associadas ao rápido crescimento da agricultura e da economia ambiental promovem novos desafios. A indústria farmacêutica, virada para a veterinária, é por assim dizer o primo pobre daquela, dado que trabalha num ambiente onde tem um orçamento limitado para as diversas espécies e uma população imensa ⁽¹⁾.

A diminuição do agregado familiar, o número elevado de indivíduos que levam uma vida solitária, tem motivado o aumento dos animais de companhia nos domicílios; esta situação proporciona oportunidades de crescimento das companhias farmacêuticas nesta área com retorno do investimento ⁽¹⁾.

Os produtos veterinários devem cumprir os requisitos da autorização de introdução no mercado (AIM), como os destinados ao uso humano, mas requerem também análise dos resíduos e colocam questões de segurança, em especial quando administrados a animais para consumo. Os resíduos nos tecidos devem ser inócuos e para garantir a segurança para o homem, deve definir-se o tempo após a administração de determinado fármaco para evitar a respetiva toxicidade. Estas determinações são necessárias, pois os animais e os produtos oriundos destes vão entrar na cadeia alimentar. Por isso, os fármacos devem gerar o menor número de resíduos nos tecidos, permitindo a segurança do consumidor e não afetando o ambiente ^(2, 3).

Por vezes, ocorre o envenenamento de cães e gatos, por fármacos para uso humano, este pode resultar do uso errado (*off labell*), ou mais frequente da ingestão acidental, quando arrumados inapropriadamente ⁽⁴⁾.

Existem dois grandes mercados para os fármacos veterinários: animais de companhia e animais de criação. O mercado dos animais de companhia difere nos custos e margens associadas ao desenvolvimento de medicamentos que podem ser maiores ^(2, 3, 5).

A preferência do consumidor está no menor número de doses e na mais fácil aplicação. A procura para custos mais baixos, criou o encorajamento de mega explorações. Contudo, a presença de um grande número de animais necessita de controlo apertado, devido ao potencial de infeção por microrganismos ^(1, 5).

Nos últimos anos, o desenvolvimento biotecnológico, levou a novas formas e sistemas de administrar fármacos (muitos baseiam-se nos produzidos na indústria farmacêutica para o homem). Surgiu a libertação modificada para aplicação veterinária com vantagens e benefícios para o utilizador, cujo objetivo é maximizar a terapêutica com o menor número de custos e maior comodidade, na administração ⁽²⁾.

Nanomedicina é uma área em rápida expansão, com um futuro promissor, que já está a invadir o meio veterinário. Alguns dos diferentes sistemas de nanopartículas incluem: lipossomas, micelas, emulsões e partículas inorgânicas, que podem ter/têm aplicações na área veterinária ⁽⁶⁾.

Na medicina veterinária as razões para desenvolver um fármaco na forma prolongada/controlada é diminuir o stress do animal na administração, otimizar a dose e reduzir os custos em tempo e dinheiro; adicionalmente, estas formas podem diminuir a exposição dos humanos aos compostos veterinários ^(1, 2, 7).

Devido ao facto da veterinária ser cada vez mais inovadora, com a transposição de técnicas da indústria farmacêutica para esta área, considera-se oportuno compreender as opções que tem surgido e poderão surgir nos próximos anos. Com o objetivo de conhecer os medicamentos de uso veterinário (MUV), realiza-se a análise das diferenças entre os mercados. Aborda-se, brevemente a questão do uso de antibióticos e algumas das diferenças entre animais, com impacto na administração de medicamentos. Posteriormente é feito o estudo das formas farmacêuticas mais recentes e das diversas formulações/preparações que se podem encontrar no mercado. Procede-se, ainda a uma breve análise sobre as perspectivas futuras e apresenta-se a conclusão sobre esta abordagem aos MUV.

2. Desenvolvimento e seleção de medicamentos de uso veterinário

Aproximadamente 60% do mercado é representado por animais de criação, sendo 40% de animais de companhia. Os animais de criação são aqueles que crescem e originam alimento ou dos quais se obtém produtos como o leite, ovos, entre outros. Incluem ovelhas, vacas, porcos, cabras e aves, mas também peixe e quaisquer outros animais da cadeia alimentar. Entre os animais de companhia estão os cães, gatos e cavalos; outros animais, como pássaros, répteis e coelhos, ainda podem ser considerados animais de companhia, mas são uma pequena fração do mercado ⁽³⁾.

Apesar da maioria das empresas farmacêuticas se preocuparem com a medicina humana, a pesquisa de sistemas veterinários providencia oportunidades na *design* de áreas não acessíveis ao homem. A administração de princípios ativos (PA), juntamente com polímeros tem atraído a atenção de investigadores, bem como o desenvolvimento de vacinas ou outros novos sistemas de transporte de fármacos ⁽³⁾.

A variedade das espécies animais e as diferenças anatómicas e fisiológicas constituem desafios no desenvolvimento de preparações veterinárias. Adicionalmente, as diferenças

regionais, os custos associados com o valor do animal, a extensão do período em que existe libertação de fármaco (às vezes meses) e o facto da carne, ovos, leite ser consumida pelos humanos, são limitações que criam oportunidades de investigação ^(1,7).

Na *design quality* de um fármaco antiparasitário, por exemplo, existem critérios importantes para o desenvolver, pois deseja-se administrar o menor número de vezes possível; deste modo, quantos mais parasitas controlados por um só fármaco e durante mais tempo melhor. Um novo fármaco não pode ser inferior aos que já existem. O mercado é guiado pela qualidade de vida e a perceção que o dono tem do impacto no seu animal e nele próprio ⁽⁵⁾.

Muitas aquisições e fusões tem ocorrido na indústria veterinária que são facilitadas por colaborações, ou acordos com pequenas empresas que têm patentes de determinado produto; melhorar a qualidade destes compostos é relevante para o sucesso, na produção de fármacos com determinado objetivo ^(5,7).

2.1. Antibióticos

O recurso alargado a antibióticos, tornou-se uma séria ameaça à capacidade de tratar doenças e infeções; o uso excessivo nos animais de criação, aumenta o número de resistências, as doenças humanas e prejuízos económicos nos sistemas de saúde. É inevitável reduzir os antibióticos e recorrer a alternativas para controlo de patologias, como a vacinação ⁽⁸⁾.

A saúde e bem-estar, dos animais é uma das maiores preocupações dos seus donos. Para minimizar a morbidade e mortalidade, deve-se implementar boas práticas, que incluem o provimento de comida, água, ventilação, segurança, eliminação de agentes antimicrobianos e parasitas ⁽⁸⁾.

O controlo e tratamento com antibióticos deve ser feito com prudência, o que pode trazer benefícios tais como: reduzir a incidência de infeções e melhorar o tratamento destas, além de vantagens ambientais ⁽¹⁾.

2.2. Animais: diferenças fisiológicas e anatómicas

Existem animais herbívoros, carnívoros ou omnívoros, que apresentam diferentes valores de pH no trato gastrointestinal (TGI). Também ocorre variação nas enzimas microssomais hepáticas, que levam a alterações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Como exemplo: os anti-inflamatórios não esteroides que têm diferente grau de toxicidade, consoante as espécies sejam, ou não sensíveis; o paracetamol, um dos mais utilizados pelo homem é tóxico para cães e gatos, devido a uma ineficiência na metabolização deste ^(10,11).

Para garantir que a medicação é eficaz, deve-se conhecer as propriedades físico-químicas e farmacológicas das substâncias ativas, bem como as características das diferentes espécies permitindo uma posologia correta ^(2, 7, 9).

Nos ruminantes ocorre fermentação bacteriana, nos compartimentos que constituem o estômago composto (rúmen ou pança, retículo, omaso e o abomaso) por ação de enzimas digestivas e bactérias anaeróbias. Quando a forma farmacêutica é solução, devido ao grande volume de líquido do rúmen, o fármaco pode atingir baixas concentrações; outra alteração é a microflora que pode inativar alguns fármacos. O rúmen não é um bom local de absorção, por isso, formulações que permitam retenção por um período longo de tempo são importantes ^(2, 7, 8).

Existem outras diferenças, tais como:

❖ O tipo de pele que é importante para formulações tópicas, em que o cavalo tem glândulas sudoríparas; os cães e gatos transpiram por perfusão; os ruminantes exsudam muitos lípidos pelas glândulas sebáceas; os porcos são diferentes, porque possuem uma espessa camada de queratina, que tem de ser considerada na aplicação tópica ^(4, 12).

❖ A endocrinologia é diferente e como tal, devem-se conhecer essas diferenças para preparar formulações que controlam o estro, produção de leite ou auxiliam no parto ⁽¹²⁾.

❖ Respiração, considerada quando existe terapêutica através da via aérea. Exemplo é a terapia de cavalos distinta da terapêutica das aves, devido às diferenças anatômicas entre estes. As aves por exemplo, possuem pulmões pequenos e sacos de ar ⁽¹²⁾.

❖ Os comportamentos dos animais, como os gatos que são catadores e por isso as substâncias aplicadas topicamente ou colocadas no ambiente podem ser ingeridas por estes ⁽¹²⁾.

3. Formulação de formas farmacêuticas

Ao longo do tempo novas tecnologias surgiram para melhorar a formulação das formas farmacêuticas que atendem ao custo da síntese de fármacos e sua eficácia, à possibilidade de transposição de escala e às condições do processo de preparação ⁽⁵⁾.

A saúde humana e animal são indissociáveis e por esse motivo a preparação de medicamentos na área da veterinária deverá ser um processo com rastreabilidade e responsabilidade técnica nas diferentes etapas de formulação; sendo que o responsável pela produção, precisará de ser um farmacêutico devidamente habilitado ^(13,14).

4. Preparações para via oral

Nos humanos a via oral é a que apresenta a maior aceitação para administração de fármacos. São fáceis de produzir, menos dispendiosos, não existe dor na administração, nem o risco de a agulha induzir uma infeção e são fáceis de administrar o que muitas vezes não acontece em veterinária ⁽¹⁾.

Entre as formas farmacêuticas convencionais podemos referir: suspensões, comprimidos e cápsulas. Estas formulações rapidamente libertam o fármaco para ser absorvido, contrastando com as FFLM, em que ocorre libertação lenta e permitem uma ação mais duradoura ⁽⁷⁾.

4.1. Formas convencionais

4.1.1 Suspensões

Preparações líquidas com PA, apresentam uma rápida absorção e fácil deglutição; o sabor deve ser corrigido de forma a ocorrer adesão do animal à terapêutica. Existem especificidades para cada espécie, por exemplo: pássaros gostam do sabor a frutas, os cães a frutas, doces ou carne, cavalos preferem sabor a maçã. Uma das opções para administrar é através da aplicação na água dos animais com a desvantagem em saber se ingeriu a quantidade necessária para ter efeito terapêutico ⁽¹¹⁾.

Aos gatos a administração através de pasta oral ou géis é melhor, pois não gostam de sabores (exceto peixe ou frango) e é mais fácil de administrar, pelo facto de conter uma pequena seringa, ou tubo para injetar na cavidade oral ^(11, 12).

4.1.2. Comprimidos/ cápsulas

Os comprimidos para os animais têm um volume elevado, ao contrário dos de uso humano, porque se tem de considerar a massa do animal ao qual se está administrar, tornando difícil a respetiva administração ⁽¹²⁾.

5. Formas farmacêuticas de libertação modificada-FFLM

Nos ruminantes, ocorre a libertação de fármaco por períodos até vários meses, com recurso a FFLM ⁽¹⁾.

As FFLM aumentam a adesão à terapêutica (diminuindo a frequência de administração); permitem ainda, minimizar o desconforto, melhorar a segurança e efetividade de alguns PA, pois diminuem as alterações de concentrações plasmáticas e atrasam a libertação do fármaco. Podem estar em produtos formulados com revestimento para evitar irritação

gástrica, ou para sistemas de libertação do fármaco num determinado local ^(1, 3, 15). A tecnologia das FFLM beneficia a prática veterinária; o bem-estar (têm o potencial de reduzir a dor); o controlo da reprodução; e permitem uma poupança económica ⁽¹⁾.

5.1. Matrizes de libertação

As matrizes podem apresentar-se sob vários sistemas de cedência:

5.1.1. Matrizes de libertação imediata

Nestas formas a libertação do fármaco efetua-se de um modo rápido ⁽²⁾.

5.1.2. Sistemas osmóticos

O sistema de terapêutica no rúmen- RUTS *Push Melt* (Figura 1), permite providenciar a libertação controlada de fármaco até um ano nas vacas, ou ovelhas⁽²⁾; apresenta um compartimento com o agente osmótico separado do compartimento onde está o PA que é libertado através de um orifício. Exemplo deste sistema é o Ivomec SR[®] (Figura 2,a) que pode providenciar a libertação de fármaco até 135 dias nas vacas ⁽²⁾.

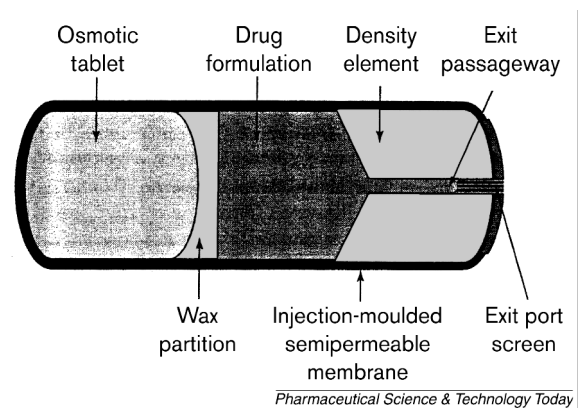


Figura 1: Sistema osmótico RUTS-*Push Melt*, Adaptado da referência (2).

5.1.3. Sistemas de reservatório

A libertação do fármaco solúvel ocorre através de difusão, com abertura de canais na membrana. Este sistema contém uma película, para manter o adesivo coeso em forma de rolo; após a administração e entrada no rúmen desdobra-se, aumenta de dimensão e diminui a probabilidade de regurgitação, como sucede Captec[®] (Figura 2,b) ⁽²⁾.

5.2. Sistemas de retenção

Estes sistemas (bolus ou comprimidos revestidos), permitem uma libertação constante do PA, que leva a resposta uniforme. Os sistemas retentivos gastrointestinais dividem-se em:⁽¹⁾

5.2.1. Sistemas flutuantes

Sistemas flutuantes apresentam a vantagem da retenção gástrica. O fármaco está no núcleo e liberta-se gradualmente do estômago ⁽¹⁾.

5.2.2. Sistemas expansíveis

Os sistemas expansíveis aumentam de tamanho no líquido gástrico e não passam no piloro. Estes sistemas podem ficar retidos no estômago de cães por mais de 24 horas ⁽¹⁾.

5.2.3. Sistemas muco adesivos

Sistemas muco adesivos são formulados para aderir a um alvo no TGI onde libertam o fármaco ⁽¹⁾.

5.2.4. Sistemas de alta densidade

Os sistemas de alta densidade fixam-se no fundo do estômago e retardam a expulsão do medicamento ⁽¹⁾.

Os ruminantes, onde se incluem as ovelhas e vacas, são espécies de muita importância económica. Devido à anatomia específica destes, os medicamentos de longa ação, são desenhados para a libertação até 6 meses ou mais - Sistemas de longa ação no rúmen. Esta ação normalmente é alcançada com recurso a uma formulação de alta densidade, ou a dispositivos expansores que não saem do rúmen com os alimentos ⁽⁷⁾.

Formulações de alta densidade - sais e metais pesados que são incorporados em comprimidos convencionais para assegurar a retenção. Exemplos são Bolus para rúmen-feitos diretamente por compressão de metais sólidos e excipientes de comprimidos, como o Time Capsule[®] (Figura 2,c) que liberta óxido de zinco para tratamento de eczema de ovelhas até 6 semanas. Bolus pulsáteis são utilizados no tratamento de vacas e ovelhas com anti-helmínticos ^(1, 2, 7).

Dispositivos expansores - ParatecFlex[®] bolus (Figura 2,d) - doses profiláticas de anti-helmínticos para prevenir infeções na época dos pastos. Os dispositivos após libertarem o fármaco, ficam permanentemente no rúmen, até ao final da vida do animal, ou são regurgitados em fragmentos ⁽²⁾.

Sistemas de multipartículas revestidas são utilizados, para evitar libertar/degradar o fármaco antes do TGI, devido à flora bacteriana do rúmen ⁽²⁾.



Figura 2: Exemplos de FFLM (Ivomec SR[®], Captac[®], Time Capsule[®], ParatecFlex[®]). Adaptado da referência (7).

Deve-se ter em consideração que o rúmen é um ambiente capaz de provocar abrasão ou erosão em sistemas de fármacos, o que pode ser vantajoso. As FFLM são aplicadas para antiparasitários, inseticidas, suplementos nutricionais, antibióticos, promotores de crescimento ou controlo do estro ^(2,7).

É importante saber se o produto a desenvolver é para animais de companhia, ou de produção, devido à questão do preço. Fator menos importante para os animais de companhia do que para animais de criação, porque os animais domésticos são vistos como parte da família e por isso permitem despender custos mais elevados ^(2,3).

A produção animal beneficia com as FFLM, devido ao número de animais e aos problemas associados à administração, o mercado potencial é enorme. O objetivo é um menor número de administrações e para isso recorre-se as FFLM ^(1,2).

6. Preparações para via parenteral

Devido às limitações que existem da transferência, da terapia oral humana, para os ruminantes e espécies monogástricas a via opcional é a parenteral ⁽¹⁾.

6.1. Vacinação/ Injeções (intravenosa (IV)/ intramuscular (IM) / subcutânea (SC))

Uma grande parte de medicamentos de veterinária de longa ação (implantes e injetáveis) são investigados e comercializados para aplicação com esta via. Estes sistemas podem ser injeções com veículo oleoso, microesferas ou implantes ⁽⁷⁾.

O Ivomec[®] é uma solução de ivermectin para endoparasitas administrada pela via SC. O tempo eficaz com veículo oleoso é superior a 1 mês ^(1,2).

A FDA aprovou o Prohaert[®] para proteção contra parasitas para cães, a aplicação SC deste permite seis meses de duração de terapêutica.

Os implantes injetáveis permitem o controlo do estro e ovulação e obter as características desejadas. Exemplos destes implantes inseridos sobre a pele da orelha são: Syncromate B[®] (implante pequeno comerciável para as vacas), para combater diminuição do perfil de libertação destes surgiu o C. Também surgiu o Compudose[®] (FFLM com silicone que contem estradiol micronizado). Existem ainda os implantes promotores de crescimento como Synovex[®] e Ralgo[®], que contêm esteroides ⁽²⁾.

6.2. Vacinas

Um dos grandes custos para os produtores é a morbidade e mortalidade, causada por infeções que podem ser prevenidas com administração de vacinas, sendo utilizadas as de uma única dose com libertação controlada⁽⁷⁾.

A vacinação pode ser SC ou IM, normalmente a administração de vacinas é por via injetável apesar de existirem variações (via oral, ou aerossol)^(8,9).

A vacinação de animais como método de controlo é um método praticado com sucesso. Os rápidos avanços biotecnológicos permitiram obter vacinas a um custo acessível e desde aí tem-se aumentado o número destas e atualmente, utilizam-se micropartículas ou NP dependendo dos fármacos e respetivas funções⁽¹⁶⁾.

Na atualidade existem também vacinas orais que gozam de vantagens, pois têm impacto no bem-estar dos animais ao eliminar o stress da administração⁽³⁾.

7. Preparações para via Transdérmica

Na medicina veterinária não existem transdérmicos registados, para uso animal e recorre-se aos de uso humano (*off labell*); exemplo são os anti-inflamatórios, contendo fentanil que são utilizados em cães, gatos e cavalos. Este sistema aumentou de popularidade, o problema é a extrapolação da farmacocinética e farmacodinâmica entre espécies⁽⁴⁾.

A maior diferença reside no facto da pele dos animais ser coberta de pêlo, um desafio para aplicação de sistemas adesivos. As vantagens destes sistemas incluem: não serem invasivos; evitarem a via gástrica, diminuírem a degradação do PA e a irritação gástrica^(4,7).

O local de aplicação nos animais deve ser uma área de difícil acesso (atrás do pescoço para os cães e gatos), para reduzir a probabilidade de interferirem ou removerem os transdérmicos⁽⁴⁾.

8. Preparações para via intravaginal

Na administração através da via intravaginal ocorre uma dissolução lenta, mantendo-se a concentração do fármaco por um longo período de tempo, normalmente através da expansão dos dispositivos. Podem permanecer de 7-10 dias a 12 meses. A vantagem é evitar danos na pele e tecidos, associados a uma administração com stress^(2,7).

Os sistemas intravaginais são desenvolvidos com a finalidade de administração de hormonas, para a reprodução no meio veterinário. Como grande parte dos produtos administrados aos animais, não são biodegradáveis, têm de ser removidos, no final do

tratamento, e o processo deve ser não invasivo, simples, rápido e seguro sem danos para o animal⁽⁷⁾.

A cavidade da vagina é diferente em dimensão, dependendo da espécie do animal. A forma mais comum nos animais é em T e Y. Existem vários sistemas intravaginais no mercado como esponjas, CIDR[®] e PRID[®] e EMIDD[®] (Figura 3), estes sistemas permitem uma liberação modificada de fármacos^(2,7).

Esponjas- são cilíndricas e estão impregnadas com várias quantidades de progesterona. Fatores como o diâmetro e densidade têm de ser tidos em conta, devido às características de retenção das esponjas de progesterona. (Figura 3,a) Syncro Part[®] e Syncro Part PMSG[®] são esponjas comerciais para ovelha e vacas respetivamente^(2,3).

O CIDR[®]-sistemas na forma T impregnada de progesterona no silicone. Entre estes sistemas está o CIDR[®] B (vacas) (Figura 3,b) G (ovelhas), G (cabras)^(2,3,7).

PRID[®]-dispositivo Intravaginal liberta progesterona. Foi o primeiro dispositivo, originalmente desenvolvido para as vacas e agora também é utilizado em búfalos e cavalos. Consiste numa matriz de silicone com progesterona micronizada que impregna uma espiral de aço (Figura 3, c)^(2,3).

EMIDD[®]-são constituídos por uma camada externa que protege os componentes eletrónicos que controlam a taxa e o momento de libertação. São capazes de libertar múltiplos fármacos num tempo pré definido (Figura 3,d)^(2,7).

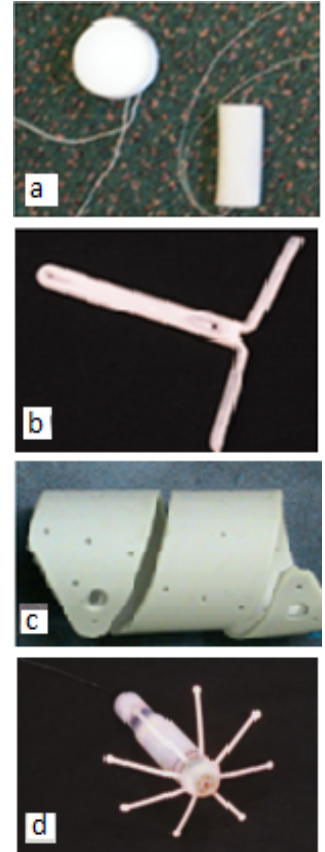


Figura 3: Sistemas intravaginais (Esponjas, CIDR B[®], PRID[®] e EMIDD[®])

Adaptado da referência (7).

9. Preparações para via intramamária (IMM)

O tratamento de mastites (infecção intramamária) devia ser baseado no diagnóstico bacteriológico e seguir *guidelines para* uso de agentes antimicrobianos. A via mais comum de administrar antibióticos contra mastites é pela via IMM, mas pode ser feito através da via sistémica e pela interparenquimatosa (menos usada). A eficácia varia com o microrganismo em questão, mas um dos grandes problemas é a resistência dos estafilococos á penicilina G^(12,17).

O tratamento da mastite durante a lactação não é economicamente viável, porque é dispendioso, pouco eficaz e pode criar irritação do úbere. Nas vacas secas a vantagem é prevenir infecções e não existe contaminação do leite^(12, 17).

Deve-se ter em conta o impacto na saúde pública, porque as vacas produzem leite para consumo humano e o antibiótico pode acumular-se no leite ou no tecido do úbere⁽¹⁷⁾.

10. Preparações para uso tópico

10.1. Spot on

Este sistema consiste numa base oleosa (contém ácidos gordos) num pequeno volume, administrado sobre o dorso do animal; é distribuído na epiderme, liberta o fármaco, e previne dos parasitas pelo menos durante um mês. Exemplos são o Frontline[®] e Advantage[®], antiparasitários para animais de companhia. A ação é mais curta, quando eliminados pelos animais ou pela chuva^(1, 2, 12, 18).

10.2. Spray

Para pulverização, o *spray* é uma forma de controlar ectoparasitas, pode servir também para pulverizar o úbere de forma a prevenir mastites (quando pulverizam com uma solução antisséptica que previne irritações e disseminação de infecções)⁽¹²⁾.

10.3. Colares e brincos

Colares- o modo mais tradicional de controlar ectoparasitas nos animais de companhia. Ocorre a incorporação do PA numa matriz plástica e o fármaco migra para a superfície eliminando parasitas^(1, 2, 12, 19).

Brincos -controlam insetos e ectoparasitas e por isso, são muito importantes na criação de gado. Os insetos podem afetar a produção de leite e ganho de peso. A dose mais comum a utilizar é para controlar infestações e ectoparasitas; o PA liberta-se até vários meses. O fármaco é transferido para o organismo do animal pelo movimento das orelhas, da cabeça sobre ele próprio ou sobre outros animais^(1, 19).

10.4. Pastas ou géis

Aplicações de uso tópico que são aplicados diretamente na mucosa oral, são usadas para tratar o desenvolvimento de periodontites e gengivites. Para prevenir ou retardar doenças que possam advir dessas, a clorhexidina demonstrou-se eficaz quando aplicada localmente.

O Stomadhex[®], por exemplo é um comprimido muco adesivo que permanece na mucosa oral após hidratação, que é antimicrobiano, anti-inflamatório e ajuda na regeneração e tem propriedades antifúngicas, retardando o aparecimento de placa bacteriana ^(1, 2).

I I. Preparações administradas por outras vias

I I.1. Via Rectal

A ação tem efeito local e é raramente utilizada ⁽¹²⁾.

I I.2. Via Auricular

As preparações para esta via são soluções, suspensões, pomadas ou pós, para aplicar na parte externa do ouvido, removedores de cera ou tratam outras afeções locais ⁽¹²⁾.

I I.3. Via Nasal

A profundidade de penetração na mucosa nasal depende do tamanho da partícula. Podem-se administrar vacinas através desta via e *sprays* dispersores para inoculação a um grande número de animais, simultaneamente ⁽¹²⁾.

A obstrução aérea recorrente (RAO) é uma doença respiratória dos cavalos. Acredita-se que é uma reação alérgica a poeiras (semelhante à asma humana). Nos equinos vários aerossóis têm sido utilizados para o tratamento, nomeadamente, inaladores com dispositivo doseador (MDI) que são efetivos e associados a poucos efeitos secundários. Este tipo de terapia requer um dispositivo especializado para otimizar a entrega de fármaco nos pulmões. Existem dispositivos para entregar a dose correta de fármaco. A percentagem de fármaco depositado nos pulmões, varia com o tipo de propelente a que se recorre. Existem dispositivos que não necessitam de máscara como o Aerohippus[®], com propelente hidrofluorcarbonetos (HFC), e o Equine haler[®], com fluticasona e (Clorofluorcarbonetos) CFC como propelente ⁽²⁰⁾.

I I.4. Via Oftálmica

Algumas infeções requerem uso de um antibiótico oftálmico. No Entanto, a aplicação deste pode levar a lacrimejar o que diminui a biodisponibilidade (BD) do fármaco. As formas farmacêuticas para esta via de administração devem aumentar o tempo de contato do fármaco com a conjuntiva, assegurando um tratamento eficaz. Os sistemas para uso

oftálmico estão impregnados com fármaco e apresentam uma consistência pouco viscosa, para aplicação ocular, já foram desenvolvidos para o tratamento em bovinos e cães ⁽²⁾.

12. Cosméticos

Os cosméticos destinam-se a aplicação local, de forma a manter a pele e pêlos saudáveis. Podem ser shampoos (destinam-se a limpeza) que se dividem em transparentes, ou opacos; são característicos de cada tipo de pêlo (considerando oleosidade, textura) e também podem ser usados amaciadores para dar suavidade e facilitar a escovagem ⁽¹¹⁾.

13. Equipamento especializado

Os animais não têm a capacidade de se autoadministrarem. A necessidade de administração dos medicamentos corretamente levou ao desenvolvimento de equipamento especializado de forma a ser mais rápido, seguro e eficaz; com recurso a aplicadores que permitem a administração do medicamento ao animal (como seringas e pistolas (*Balling gun*®)); ou podem medir a quantidade a aplicar no local, inserir e administrar essa quantidade necessária ^(7,12).

Existem vários exemplos de aplicadores, aos quais se pode recorrer para administração intravaginal e para aplicar os medicamentos nos locais adequados ⁽⁷⁾.

14. Nanopartículas (NP)

NP são definidas como estruturas ordenadas com diâmetro inferior a 1000 nm e com propriedades específicas, devido ao tamanho reduzido.

O uso de agentes farmacológicos é limitado devido à baixa biodisponibilidade e aos efeitos secundários. Desta forma, sistemas de entrega NP são estudados, para ultrapassar estes problemas e melhorar a ação terapêutica e o perfil de segurança ⁽⁶⁾.

As NP melhoram a terapêutica porque utiliza-se fármacos (que seriam insolúveis ou instáveis) e aumentam a concentração no local de ação. O desenvolvimento destas, para animais de estimação e de criação, é uma oportunidade real. Estas têm aplicação no desenvolvimento de injetáveis para libertação controlada. Apesar de serem quase proibitivas pelo preço que apresentam na veterinária. Atualmente, já existem algumas formulações com NP no mercado veterinário. Isto porque, acontece um *scale up* da produção e um aumento da comercialização que permite que se tornem mais acessíveis ^(6, 21).

Apesar de tudo, as NP necessitam de controlo nos animais, porque podem provocar resíduos em produtos alimentares ou contaminar o ambiente ⁽⁶⁾.

O potencial das NP depende da composição química, da carga, tamanho e forma destas; uma das maiores preocupações são as NP não biodegradáveis, em especial as NP inorgânicas, que levam a um maior número de efeitos adversos e têm maior potencial de acumulação. A avaliação da segurança de NP, requer estudos. O aumento do uso comercial e industrial, resulta em acumulação no ambiente que pode ter um impacto significativo em espécies veterinárias, especialmente nos peixes ⁽⁶⁾.

Existem NP adjuvantes, que permitem administração de uma menor dose, ou numa via conveniente para provocar uma resposta específica. É o caso da via nasal para melhorar imunidade da mucosa. Estes adjuvantes de NP aumentam a imunogenicidade e são aprovados para uso veterinário ⁽⁶⁾.

Formulação de Nanopartículas:

14.1. NP poliméricas

São preparadas combinando a substância com o polímero. As características de superfície, a morfologia, a composição, compatibilidade e a degradação destas, permitem que sejam toleradas e otimize a entrega de fármaco. As limitações são a toxicidade, os métodos de *scale up* e a necessidade de um material biossolúvel ⁽⁶⁾.

14.2. Nano partículas lipídicas sólidas -SLN

Compostos por lípidos sólidos a temperatura ambiente, estabilizadas com surfactante e suspensas em solução aquosa. O fármaco é dissolvido ou disperso no lípido, sendo uma vantagem sobre as anteriores, porque permitem ter uma maior concentração de fármaco e podem ser administrados por várias vias (oral, tópica e IV) ⁽⁶⁾.

Os fármacos hidrofóbicos são estáveis na matriz lipídica (protege fármacos sensíveis ao ambiente externo) e tem uma toxicidade mínima. Não utilizam solventes orgânicos na preparação, e tem fácil transposição de escala. Admitem uma libertação controlada de várias semanas ⁽⁶⁾.

14.3. Lipossomas

Os lipossomas consistem em vesículas nas quais o núcleo aquoso é encapsulado com camadas fosfolipídicas. Estes são sistemas flexíveis, pois podem transportar tanto partículas lipofílicas como hidrofílicas; são utilizados para aplicações tópicas; IV e IM; mas, são

facilmente degradados no TGI. Como se trata de partículas biodegradáveis, a toxicidade não é um problema ⁽⁶⁾.

Existem vários lipossomas no mercado e múltiplos estudos sobre a aplicação na veterinária; o uso destes tem-se revelado difícil, devido aos problemas de estabilidade, nas técnicas de fabrico e custo, embora nos últimos anos o *scale up* permitiu que se tornassem viáveis na veterinária ⁽⁶⁾.

14.4. Nanoemulsões

As nanoemulsões são obtidas pela dispersão da fase oleosa na aquosa, onde as gotas dispersas são estabilizadas com um surfactante. As vantagens destas incluem: baixo custo, boa estabilidade e proteção do PA ⁽⁶⁾.

14.5. Micelas

As micelas apresentam uma estrutura caracterizada por um núcleo hidrofóbico com uma membrana hidrofílica. São muito solúveis, podem armazenar substâncias hidrofóbicas, têm baixa toxicidade e são versáteis para sistemas de libertação de fármacos para além de poderem ser facilmente preparadas ⁽⁶⁾.

14.6. Partículas inorgânicas

Apresentam um bom potencial como transportadores (para fármacos e vacinas) ⁽⁶⁾.

As propriedades dos nanomateriais estão relacionadas com a estabilidade e as propriedades reativas; possibilitam a aplicação na *design* na formulação ⁽⁶⁾.

Tabela 1: Exemplos de estudos de nanopartículas para fármacos e vacinas de usos veterinário. ⁽⁶⁾

Espécie animal	NP	Agente transportar	Função	Existe benefício no uso NP
Gatos	Nanoemulsão	Propofenol	Anestesia	X
Porcos	Lipossomas	Alfa tocoferol	Suplemento de vitamina E	✓
Bovinos	Niossomas	Flurbiprofeno	Anestesia	✓
Aves	Micelas	Vírus da doença de Newcastle atenuado	Tratamento da doença de Newcastle	✓

Adaptado da referência (6).

15. Polímeros

A versatilidade química dos polímeros e o desenvolvimento de estratégias de libertação do fármaco possibilitam novos medicamentos ⁽³⁾.

Devido ao valor comercial dos animais de criação, os fármacos, polímeros, e excipientes da formulação, devem ser acessíveis, para serem comercializados. Atualmente já existe alguns fármacos que são produzidos com polímeros biocompatíveis, inertes, aprovados pelas autoridades regulamentares ⁽³⁾.

15.1. Polímeros não biodegradáveis

Obtidos pela via sintética, muitos dos sistemas são feitos com silicone. Os fatores que influenciam a escolha do polímero, nos sistemas veterinários, são: a facilidade de fabrico, o baixo custo, os registos internacionais, estabilidade, compatibilidade com o fármaco, e características de libertação. Os sistemas são preparados para otimizar a libertação de fármaco, para uma espécie que pode não ser efetivo noutra espécie ⁽³⁾.

15.1.1. Polietilenoglicol

Aumenta o tempo de circulação e tem interesse para formulações de uso oral ⁽³⁾.

15.1.2. Poliuretano

Um dos exemplos é o sistema Duros[®] (consiste num cilindro com uma membrana semipermeável), onde os agentes osmóticos controlam a libertação de fármaco. Este tipo de tecnologia foi desenvolvido para uso humano, mas pode ser extrapolado para diferentes espécies⁽³⁾.

15.2. Polímeros biodegradáveis

O sistema de libertação de fármaco recorre à erosão e não é necessário, após o período de tratamento remover o dispositivo. Existem vários exemplos que assumem este mecanismo e podem ser administrados pela via SC ou IM. Polímeros biodegradáveis estão em grande percentagem nas formas farmacêuticas para a regulação do estro ⁽³⁾.

As preocupações com os custos limitam o sucesso dos produtos, problemas relacionados com inflamação da zona de injeção, reprodutibilidade da libertação de fármaco e *scale up*, são considerados na sua produção ⁽³⁾.

15.2.1. Quitosano

O quitosano é um dos polímeros mais utilizados. Apresenta vantagens como a estabilidade, biocompatibilidade e a biodegradação. A regeneração tecidual, efeitos antimicrobianos, o potencial para fármacos e vacinas, nas espécies veterinárias torna-o interessante ⁽³⁾.

Na última década, o uso de polímeros para administração farmacêutica aumentou a sua importância. A versatilidade química permite a formulação de agentes terapêuticos ⁽³⁾.

Tabela 2: Polímeros utilizados em MUV

Polímeros utilizados em MUV ⁽³⁾				
	Sistema de libertação	PA	Espécie alvo	No mercado
Polímero não biodegradável				
Silicone	PRID®	Progesterona	Vacas e novilhas	✓
Poliuretano	Progespon® (esponja intravaginal)	Progesterona	Ovinos e caprinos	✓
Polietileno glicol	Synulox bolus®	Amoxicilina, ácido clavulânico	Bezerros	✓
Polímero biodegradável				
Quitosano	Micropartículas	Herpesvirus bovino	Gado bovino	X
	Grânulos e gaze para tratamento de feridas- Celox Veterinary®		Animais de companhia, entre outros com hemorragias	✓

Adaptado da referência (3).

16. Formulação com micropartículas

As micropartículas apresentam dimensões inferiores a 200 µm. As microcápsulas apresentam um núcleo e uma membrana biodegradável. Existem medicamentos veterinários que utilizam formulações com microsferas, por exemplo para a administração de vitamina B12, progesterona, estradiol e ivermectin ^(1,2).

Microesferas são utilizadas para: antibióticos, controlo do estro e tratamento de mastites. Os peixes em aquacultura demonstram uma diminuição da reprodução e para colmatar este problema, já foram formuladas microesferas que ajudam a induzir a ovulação ⁽²⁾.

17. Conclusão

Nos últimos anos tem ocorrido mudanças significativas na indústria veterinária pelas aquisições fusões e contratos feitos pelas grandes indústrias farmacêuticas. Os investimentos devem gerar retorno e a indústria farmacêutica não é exceção. Quanto maior o valor previsto para um mercado, maior o investimento e o risco que se corre.

A Veterinária, é uma área da medicina com oportunidades que está aberta à inovação. A necessidade de novos sistemas prende-se com vários fatores como: aumentar a BD, permitir um produto de diferenciação (para maior adesão), ou garantir a segurança do medicamento; apresenta uma legislação específica, especialmente nos produtos para animais de criação, devido a entrada destes na cadeia alimentar.

Existe um número de fatores a ter em conta para um novo medicamento: económicos, as exigências da sociedade e o mercado para os novos produtos. A comercialização de preparações para uso veterinário está relacionada com a prevenção de patologias, controlo da saúde animal, fertilidade, promoção de crescimento e suplementação alimentar.

Os MUV inovadores que estão a surgir têm por base as FFLM, NP, polímeros e recurso a micropartículas. No futuro provavelmente, mais tecnologias da indústria farmacêutica de medicamentos de uso humano serão adaptados à veterinária.

O farmacêutico como especialista do MUV, deve saber que cada via de administração exige diferentes formas farmacêuticas e ter conhecimento das novas estratégias e formulações que estão disponíveis, de forma a exercer um papel ativo na defesa da saúde animal, humana e ambiental.

18. Bibliografia

1. RATHBONE, Michael J.; MARTINEZ, Marilyn N. - Modified release drug delivery in veterinary medicine. *Drug Discovery Today*. (2002) 823–829.
2. ROTHEN-WEINHOLD, Alexandra; GURNY, Robert; DAHN, Michel - Formulation and technology aspects of controlled drug delivery in animals. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. . (2000) 222–231.
3. BERMUDEZ, J. M. *et al.* - Challenges and opportunities in polymer technology applied to veterinary medicine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. (2014) 105–24.
4. MILLS, P. C.; CROSS, S. E. - Transdermal drug delivery: basic principles for the veterinarian. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. . (2006) 218–33.
5. WOODS, Debra J.; KNAUER, Christopher S. - Discovery of veterinary antiparasitic agents in the 21st century: a view from industry. *International journal for parasitology* (2010) 1177–81.
6. UNDERWOOD, C.; EPS, A. W. VAN - Nanomedicine and veterinary science: the reality and the practicality. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 193:1 (2012) 12–23.
7. RATHBONE, Michael John - Delivering drugs to farmed animals using controlled release science and technology. *International e-Journal of Science, Medicine & Education*. 6:Suppl 1 (2012) 118–128.
8. KOLOTILIN, Igor *et al.* - Plant-based solutions for veterinary immunotherapeutics and prophylactics. *Veterinary research*. (2014) 117.
9. ADAMS, H. Richard - farmacologia e terapêutica em veterinária. 8ª ed. Rio de Janeiro : Koogan, Guarabare, 2003.
10. CORTINOVIS, Cristina; PIZZO, Fabiola; CALONI, Francesca - Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. (2015) 52.
11. VIEIRA, Fabiana Campanati; PINHEIRO, Vanessa Alves - Formulário Veterinário Farmacêutico. 1ª ed. São Paulo : Pharmabooks, livraria LMC, 2004.
12. BLODINGER, Jack - Formulation of Veterinary Dosage Forms, 1983.
13. ROF114 - JAN/MAR 2015 - atual. *Bastónário reuniu com a ministra da agricultura e do mar-OF quer maior rigor na regulamentação do circuito dos medicamentos veterinários*. 2015. [acedido a 1/09/2015]. Disponível em <http://rof.ordemfarmaceuticos.pt/rof114/index.html#21>.

14. ROFI15 - ABR/JUN 2015-*atual, Bastonário recebido pelo sec. de estadoda alimentação e da investigação alimentar*,. 2015. [acedido a 1/09/2015]. Disponível em: <http://rof.ordemfarmaceuticos.pt/rofi15/files/assets/basic-html/index.html#50>

15. MARTINEZ, Marilyn N.; LINDQUIST, Danielle; MODRIC, Sanja - Terminology challenges: defining modified release dosage forms in veterinary medicine. *Journal of pharmaceutical sciences*. (2010) 3281–90.

16. GERDTS, Volker *et al.* - Carrier molecules for use in veterinary vaccines. *Vaccine*. (2013) 596–602.

17. PYÖRÄLÄ, S. - Treatment of mastitis during lactation. *Irish veterinary journal*. (2009) S40–44.

18. BLASKOVIC, M. *et al.* - The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. (2014) 39–43.

19. (*Note for Guidance on Quality of Modified Release Dosage forms for Veterinary Use -pdf*, [acedido a 24/04/2015] disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientificguideline/2009/10/WC500004463.pdf .

20. BERTIN, F. R.; IVESTER, K. M.; COUËTIL, L. L. - Comparative efficacy of inhaled albuterol between two hand-held delivery devices in horses with recurrent airway obstruction. *Equine veterinary journal*. (2011) 393–8.

21. VANDAMME, Thierry F.; ANTON, Nicolas - Low-energy nanoemulsification to design veterinary controlled drug delivery devices. *International journal of nanomedicine*. (2010) 867–73.

Capa adaptada de:

MERCK animal health Email [acedido a 8/09/2015] disponível em: <http://p8tre.emv3.com/LP/EUY9RjUePL5>.

Medicarewire, [acedido a 8/09/2015] disponível em: <http://medicarewire.com/blog/what-to-do-when-your-medicare-drug-plan-doesnt-cover-your-prescription/#.VfOusxFVikp>.