



FACULDADE PATOS DE MINAS

FARMÁCIA

RAQUEL APARECIDA GONÇALVES

**DESENVOLVIMENTO DE XAMPU DE
CETOCONAZOL PARA USO VETERINÁRIO**

**PATOS DE MINAS
2012**

RAQUEL APARECIDA GONÇALVES

**DESENVOLVIMENTO DE XAMPU DE
CETOCONAZOL PARA USO VETERINÁRIO**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Ms. Lílian de Abreu
Ferreira

**PATOS DE MINAS
2012**

665.585.5 GONÇALVES, Raquel Aparecida
G635d Desenvolvimento de xampu de cetoconazol
para uso veterinário/Raquel Aparecida Gonçalves

Orientadora: Prof^a. Ms. Lílian de Abreu Ferreira.
Patos de Minas: [s.n.],2012
41p.

Artigo de Graduação – Faculdade Patos de
Minas - FPM
Curso de Bacharel em Farmácia

1.Xampu 2.Veterinário 3.Dermatofitose canina
4.Cetoconazol I.Raquel Aparecida Gonçalves
II.Título

Fonte: Faculdade Patos de Minas - FPM. Biblioteca.

RAQUEL APARECIDA GONÇALVES

DESENVOLVIMENTO DE XAMPU DE CETOCONAZOL PARA
USO VETERINÁRIO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em _____ de _____ de 20____, pela
comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof.^aLílian de Abreu Ferreira

Examinador: _____
Patrícia Guimarães Barcelos

Examinador: _____
Yara Martins Rocha

Dedico esse estudo à MALU, que me ensinou a amar e respeitar os animais, e que me mostrou que para um cão, você não precisa ter carrões, grandes casas ou roupas de marcas, um cachorro não importa se você é rico ou pobre, dê seu coração à ele que ele lhe dará o dele. Alguém que passa o dia inteiro esperando por você, merece ser amado incondicionalmente, eles vivem menos por que já nascem sabendo amar de um jeito que levamos a vida inteira para aprender. Nunca abandone seu cãozinho, ele nunca abandonaria você, nunca bata no seu cãozinho, ele não sabe por que apanha. Ser amado por um cão é um privilégio, ninguém é digno de tanto amor assim, a não ser o próprio. Você tem seus amigos, sua vida lá fora, e ele só tem você. A felicidade e a vida de um cão se resumem simplesmente em seu dono.

Desenvolvimento de Xampu de Cetoconazol para uso Veterinário

GONÇALVES, Raquel Aparecida¹
FERREIRA, Lílian de Abreu²

RESUMO

É incontestável o fato de que, na atualidade, a medicina veterinária se constitui em uma das especialidades que mais se expande no setor magistral, transformando-se, em um desafio para os farmacêuticos que pretendem aprender cada vez mais e atuar na área da medicina individualizada para animais. Sabe-se que os veterinários encontram dificuldades na manipulação veterinária por ser uma área em constante desenvolvimento. Uma das principais causas de visitas de cães às clínicas veterinárias são os problemas dermatológicos. A dermatofitose canina é uma infecção fúngica superficial causada por fungos queratinofílicos. O sucesso terapêutico será obtido na utilização da terapia de uso do xampu de cetoconazol. O cetoconazol é um fungistático, mas dependendo da concentração pode ser um fungicida, é fotossensível e facilmente oxidável. Um problema encontrado na manipulação de xampu de cetoconazol é o aparecimento da coloração rósea muito rapidamente, mas o mesmo, não perde sua eficácia devido a mudança de cor. Com diferentes tipos de pêlos, é necessário elaborar uma fórmula de xampu veterinário que não somente trate a doença, mas que cuide do mesmo, promovendo mais brilho e embelezamento, pois o primeiro sinal de uma boa saúde do animal se reflete na pelagem. Ao longo do estudo foi desenvolvido um xampu de cetoconazol veterinário e observado suas características físico-químicas como: pH, viscosidade e estabilidade.

Palavras-chave: xampu, veterinário, dermatofitose canina, cetoconazol.

¹ Aluna do 8º período do Curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas – FPM. E-mail: raquelap.go@hotmail.com

² Orientadora e docente do Curso de Farmácia da FPM. E-mail: lyabreu@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Com a constante evolução da medicina veterinária e a dificuldade de se manipular fórmulas para uso veterinário, o farmacêutico magistral é o profissional que através de suas habilidades e seus conhecimentos é capaz de elaborar formas farmacêuticas para tratar animais de diversas espécies e com diferentes patologias. O desenvolvimento de uma forma farmacêutica para uso veterinário, especialmente em cães, exige do farmacêutico magistral um vasto conhecimento referente à substância medicamentosa, à dermatopatia, o tipo de pelagem do cão e a fórmula especial de xampu base.

O tema escolhido proporciona aos médicos veterinários tranquilidade no ato da prescrição individualizada, maior eficácia no tratamento e segurança para o animal.

Segundo Vieira; Pinheiro (2004), entende-se por produto de uso veterinário, para os fins do Decreto nº.5.053, de 22 de Abril de 2004, toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada, cuja administração se faça de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com alimento, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, inclusive aos aditivos, suplementos, promotores, melhoradores da produção animal, anti-sépticos, desinfetantes de uso ambiental ou em equipamentos e instalações pecuárias, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, e os produtos destinados à higiene e ao embelezamento dos animais.

A necessidade de novos produtos, novos conhecimentos e novas formas farmacêuticas tem aumentado junto aos médicos veterinários, uma vez que a terapêutica veterinária cresce a cada ano que passa. O farmacêutico magistral é inserido, neste contexto, através de suas habilidades e seus conhecimentos a respeito do desenvolvimento farmacotécnico e adequação de formas farmacêuticas para uso veterinário, possibilitando vias alternativas de administração de medicamentos, melhorando a adesão do animal ao tratamento, e facilitando as prescrições por parte dos médicos veterinários (VIEIRA; PINHEIRO, 2004).

Os problemas dermatológicos em cães são reconhecidos como um dos principais motivos de visitas às clínicas veterinárias. Entre as doenças de pele mais

freqüentemente diagnosticadas encontram-se as de origem bacterianas, imunopáticas e endócrinas (NAGATA; SAKAI, 1999; SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1990; WILLESEN, 1992; SCOTT; PARADIS, 1990.) sendo que no Brasil, as parasitárias também estão entre as mais freqüentes (MENESES *et al.*, 2000) entretanto, muitas dermatoses, não-específicas, pruriginosas ou não, são diagnosticadas como micoses com base em evidências clínicas inadequadas (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1990). Entre as micoses que afetam a pele de caninos, as mais comumente encontradas são as causadas por dermatófitos (*Microsporium canis*, *M. gypseum* e *Trichophyton mentagrophytes*) e por leveduras (*Malassezia pachydermatis* e *Cândida albicans*).

A lista de substâncias químicas com ação antifúngica é bastante extensa, mas ainda muito restrita ao ser comparada com o número de drogas antibacterianas disponíveis. Como consequência das infecções por fungos representarem o parasitismo de um organismo eucariótico sobre um outro eucariótico (homem e animal), com diferenças fisiológicas muito pequenas, quando comparado a infecções bacterianas, é necessário que as drogas antifúngicas tenham aplicação clínica adequada, com o mínimo de efeitos colaterais importantes (LACAZ ; NEGRO, 1991).

As drogas antifúngicas exercem ações fungistáticas ou fungicidas, direta ou indiretamente. Os antifúngicos têm características especiais quanto ao mecanismo de ação, via de administração, ação em micoses superficiais e ou sistêmicas, podendo ser classificados com base no sítio-alvo e estrutura química, sendo que estes atuam em sua maioria na membrana celular (LACAZ ; NEGRO, 1991).

O cetoconazol é indicado em uso tópico ou por via oral, tendo amplo potencial terapêutico para o tratamento de infecções micóticas superficiais e sistêmicas (SANDE; MANDELL, 1987; LACAZ; NEGRO, 1991; RICHARDSON; WARNOCK, 1993).

Em geral, formulações de cetoconazol sofrem alteração muito rapidamente sugerindo a formação de produtos de degradação (STAUB *et al.*, 2002; SKIBA *et al.*, 2000; ALLEN; ERICKSON, 1996; THOMA ; KÜBLER, 1996). Segundo Tonessen (2001), fármacos sensíveis à luz podem ser afetados pela luz solar e por fonte de luz artificial.

Um problema encontrado na manipulação do xampu de cetoconazol é que a fórmula adquire coloração rósea muito rapidamente. Para que um xampu exerça seu efeito medicamentoso é essencial que tenha sido bem desenvolvido. Conhecer as propriedades físicas e químicas de uma substância conduz a estudos de formulação bem sucedidos e à obtenção de uma forma farmacêutica estável e eficaz. Além disso, o fármaco e os excipientes devem ser compatíveis uns com os outros para produzir um medicamento estável, eficaz, atrativo, fácil de administrar e seguro (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

O presente trabalho tem como objetivo elaborar uma fórmula de xampu de cetoconazol veterinário que receba a substância medicamentosa e mantenha suas características físico-químicas, sem oxidação e alteração da viscosidade. A coloração rósea no xampu de cetoconazol é normal e não altera sua eficácia, mas a adição de antioxidantes retarda e diminui esta coloração.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho foi utilizada a pesquisa de revisão da literatura, utilizando estudos publicados em artigos científicos e literaturas especializadas sobre o tema; xampu de cetoconazol, fórmulas magistrais de uso veterinário, dermatofitose canina e os tipos de pelagem de cães. A partir desse estudo foi possível desenvolver uma fórmula especial de xampu para uso veterinário.

A fórmula previamente desenvolvida foi manipulada no laboratório de semi-sólidos e líquidos da Farmácia Bioativa. As amostras do xampu de cetoconazol veterinário foram analisadas imediatamente após a manipulação do produto e depois de sete dias, a fim de avaliar suas características físico-químicas, bem como pH, viscosidade e estabilidade.

1- DERMATOFITOSE CANINA

1.1 Etiologia

O dermatófito mais isolado em cães é da espécie *Microsporum canis*, seguido de espécies do gênero *Trichophyton*; o menos freqüente é *M. gypseum*. (MORIELLO, 2004). Estes fungos são filamentosos, alimentam-se da proteína queratina mas não afetam os tecidos vivos. São organismos aeróbios estritos e necessitam de um ambiente quente e úmido para o seu desenvolvimento. Em cultura ou na vida livre não parasitária apresentam estruturas de reprodução sexuada, mas nos hospedeiros reproduzem-se assexuadamente através da produção de esporos, os quais germinam originando um tubo germinativo ou hifa que ao desenvolver formam um conjunto de hifas (MORIELLO, 2004).

1.2 Manifestações Clínicas

De acordo com Moriello (2004), o quadro clínico começa por pequenas lesões circulares de alopecia que se expandem centrifugamente. Ao confluírem com outras lesões circulares, originam “peladas” circulares típicas. Nas “peladas” antigas coexistem pêlos novos no centro da lesão com pelos mortos na periferia devido ao crescimento ativo da infecção. Esta alopecia pode ser focal ou difusa, como resultado da invasão dos pêlos e dos folículos pilosos (foliculite) pelos dermatófitos. Os pêlos restantes surgem partidos ou fracos, ocorrendo também descamação celular e crostas. Embora as dermatofitoses sejam consideradas infecções cutâneas generalizadas, a distribuição das lesões pode ser designada se localizada, quando uma ou poucas lesões estão presentes por todo o corpo do animal. As localizações mais freqüentes das lesões são à volta dos olhos, orelhas, pescoço e extremidades das patas (MORIELLO, 2004).

1.3 Diagnóstico

De acordo com Mueller (2007), a anamnese, os sinais clínicos (ex. pequenas alopecias circulares e circunscritas) e a localização das lesões (peri-oculares, orelhas, pescoço e patas) são as condições necessárias para se fazer um diagnóstico definitivo de dermatofitose.

No que diz respeito a anamnese, cães jovens recentemente adotados provenientes de abrigos e de organizações de proteção aos animais têm maior probabilidade de terem sido infectados quando estavam em contato com outros animais, assim como cães adultos foram expostos a animais vadios (MUELLER, 2007).

Segundo Mueller (2007), os exames complementares utilizados no diagnóstico de dermatofitose são os seguintes:

- 1.Exame físico com radiação ultra-violeta (UV), usando a lâmpada de Wood;
- 2.Exame microscópico direto de pêlos e escamas cutâneas;
- 3.Exame micológico por cultura fúngica e identificação microscópica do agente;
- 4.Exame histológico de uma amostra de pele colhida por biópsia.

1.4 Tratamento e Profilaxia

Embora as dermatofitoses possam resolver-se espontaneamente em cães saudáveis, é correto optar pelo controle dos animais infectados e seus co-habitantes, devido à sua fácil dispersão por todos os membros e espaços de uma casa. Como já citado, as lesões podem ter uma distribuição localizada, mas a infecção cutânea por dermatófitos é considerada generalizada, pois os esporos estão presentes ao longo de toda pelagem. Deste modo, qualquer tratamento tópico antifúngico deve ser sempre utilizado em conjunto com tratamento sistêmico, para evitar o aparecimento de infecções crônicas (MORIELLO, 2004). A eficácia terapêutica depende do diagnóstico correto, do tratamento adequado, das

características das lesões, da sensibilidade do agente aos compostos antifúngicos e do cumprimento das indicações. Em relação ao tratamento dos animais infectados e expostos, o ideal consiste na associação de uma terapêutica local com uma sistêmica.

De acordo com Moriello (2004), antes da aplicação de qualquer tipo de tratamento deve proceder-se ao corte do pêlo em animais com lesões generalizadas ou com pelagem média a comprida. Para este autor, a descontaminação inicial da pelagem através de banho com xampus apropriados é opcional. MacDonald (2006) é um adepto dos banhos nos quais se usam xampus com substâncias antifúngicas.

2 - CETOCONAZOL

O cetoconazol é um fungistático, mas dependendo da concentração pode ser fungicida. Tem atividade *in vitro* contra a maioria dos dermatófitos, como *Blastomices dermatidis*, *Candida sp.*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Pararacocidioides brasiliensis*, *Phialofora sp.*, *Trichophyton sp.*, *Epidermophyton sp.*, e *Microsporum sp.* É ativo também contra *Pityrosporum orbiculare* (antigamente conhecido chamado *Malassezia furfur*) e *Cryptococcus neoformans*. Além de inibir a biossíntese do ergosterol ou outros esteróis, o cetoconazol também inibe a biossíntese de triglicerídios e fosfolipídios por parte dos fungos; ademais, inibe a atividade enzimática oxidativa e peroxidativa, o que resulta na formação intracelular de concentrações tóxicas de peróxido de hidrogênio, o que pode contribuir para a deterioração das organelas subcelulares e necrose celular. (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2010/2011).

2.1 Obtenção

O cetoconazol é um derivado imidazólico com atividade antimicrobiana sintetizado pela primeira vez por pesquisadores da Janssen Indústria Farmacêutica

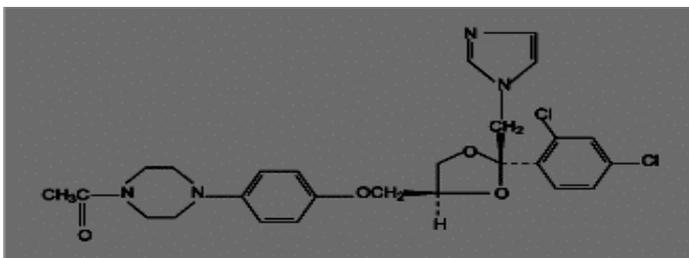
e Química Ltda e introduzido na terapêutica no final dos anos 70 (PROENÇA *et al.*, 2007).

2.2 Características Físico – Químicas

O cetoconazol apresenta-se como pó branco ou quase branco, praticamente insolúvel na água, facilmente solúvel no cloreto de metileno, solúvel no metanol e ligeiramente solúvel no álcool, com ponto de fusão entre 148°C e 152°C. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006).

A estrutura química do fármaco apresenta dois grupos básicos, a piperazina e o imidazol, com valores de pKa de 2,94 e 6,51, respectivamente (Figura 1), (ANTÔNIO, 2007).

FIGURA 1 – Estrutura do cetoconazol



Fonte: Antônio (2007)

O cetoconazol é fotossensível e facilmente oxidável, portanto deve ser armazenado em recipientes hermeticamente fechados, protegidos do ar e da luz, e mantida em temperatura ambiente controlada (inferior a 40°). Paralelamente, a formulação deve conter um sistema antioxidante e ser acondicionada em embalagens hermeticamente fechadas e protegidas da luz (FERREIRA, 2000).

De acordo com Tonessen (2001), fármacos sensíveis à luz podem ser afetados pela luz solar (especialmente radiação ultravioleta) e por fonte de luz artificial (lâmpada fluorescente). A exposição inadequada à luz pode levar à fotodegradação da substância ativa, podendo formar um produto inativo, mas

também pode alterar propriedades físico-químicas, como alteração na coloração do produto.

3 - XAMPU VETERINÁRIO

Muitos produtos da linha cosmética humana são hoje utilizados em cães, sendo que alguns produtos foram modificados para atender às exigências de cada animal (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985).

Os xampus são preparações cosméticas com a finalidade de higienização através da eliminação da oleosidade, células epidérmicas descamativas, resíduos e sujidade do meio ambiente (KEDE; SABATOVICH, 2004). Os xampus devem oferecer à pelagem, brilho, maciez e fácil penteabilidade (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985).

Os xampus devem apresentar algumas propriedades como: pH fisiológico levemente ácido; boa detergência; espuma abundante; não irritante aos olhos, nem mucosas; não deixar resíduo pegajoso; fornecer brilho; facilitar o pentear; inocuidade toxicológica e ser econômico (KEDE ; SABATOVICH, 2004).

Um xampu atualmente é um produto apresentado sob a forma de líquido transparente ou opaco, de creme ou de espuma sob pressão, medicamentoso ou não e formulado a partir de substâncias tensoativas (STULZER; TAGLIARI; FERREIRA,2005).

3.1 Pêlos dos cães

A pele dos animais domésticos é recoberta por pêlos. Eles são distribuídos em várias densidades na superfície da pele, mas estão ausentes no focinho, coxins plantares e junções muco cutâneas (KRAL; SCHWARTZMAN, 1964). Os pêlos são filamentos flexíveis, elásticos e cornificados. Eles apresentam uma fração livre – pedículo piloso e uma fração proximal – raiz (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985). Os

pelos são estruturas filiformes, constituídas por células queratinizadas (SAMPAIO; RIVITTI, 2001).

3.1.2 Tipos de pelagem canina

Os tipos de pêlos dos cães podem ser divididos em normais, curtos e longos.

Pelagem normal: Compõe-se de pêlos primários (pêlos protetores comuns e cerdas) e pêlos secundários (pêlos finos ou sub pêlos). Uma grande proporção dos pêlos é do tipo secundário (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985).

Pelagem curta: A cobertura curta pode ser classificada como espessa ou fina. Esse tipo de pelagem apresenta um intenso crescimento de pêlos primários. O desenvolvimento dos pêlos secundários é muito menos significativo. O peso total dos pêlos é menor que na pelagem normal (em especial, os pêlos secundários curtos são mais leves e menos numerosos). Esse tipo de pelagem apresenta o maior número de pêlos por unidade de área. Os pêlos secundários são numerosos e bem desenvolvidos, e os pêlos primários têm dimensões reduzidas, se comparadas com as da pelagem normal (SCOTT ; MILLER; GRIFFIN, 1995).

Pelagem longa: A pelagem longa também pode ser subdivida em dois grupos: a cobertura longa de pêlos finos e a cobertura lanosa, ou longa de pêlos espessos. Essa pelagem tem mais peso por unidade de área que as pelagens normais, exceto nas raças miniatura, quando o peso poderá ser menor, pois os pêlos são mais finos. Os pêlos secundários compõem 70% do peso total dessas coberturas, e 80% do número de pêlos. Como pêlos secundários eles são relativamente espessos e amedulares (MULLER; KIRK; SCOTT, 1985).

3.2 Componentes utilizados na fabricação de um xampu veterinário

3.2.1 Detergentes

Os detergentes também conhecidos como surfactantes, são substâncias que apresentam uma parte lipofílica que é atraída pelo óleo e uma parte hidrofílica que é atraída pela água. O componente lipofílico adere à gordura e o componente hidrofílico permite que a água leve a gordura (DRAELOS, 1999). A porção hidrofílica da molécula é representada por um grupo polar, como por exemplo os sulfatos, enquanto a porção lipofílica é representada por um grupo apolar, como por exemplo os hidrocarbonetos (BLOCK, 2001).

3.2.2 Tensoativos utilizados em xampus

Em xampus podem ser utilizados os tensoativos aniônicos, não-iônicos e anfóteros (DRAELOS, 1999).

3.2.2.1 Tensoativos Aniônicos

Os tensoativos aniônicos, também chamados de tensoativos primários, apresentam grupo polar hidrofílico carregado negativamente em solução aquosa (DRAELOS, 1999). Apresenta função de limpeza e formação de espuma (KLEIN, 2004). As concentrações utilizadas de tensoativos aniônicos variam entre 10 a 20% em xampus para cães (MULLER; KIRK ; ESCOTT, 1985).

3.2.2.2 Tensoativos Não-Iônicos

Os tensoativos não-iônicos, também chamados de tensoativos secundários, não apresentam grupo polar. São os tensoativos mais brandos de todos e são usados em combinação com tensoativos iônicos como auxiliares (DRAELOS, 1999). Apresentam função de limpeza, formação de espuma e redução de irritação (KLEIN, 2004). As concentrações utilizadas de tensoativos não-iônicos são superiores a 25% da concentração de tensoativo aniônico (SAMPAIO ; RIVITTI, 2001).

3.2.2.3 Tensoativos Anfóteros

Os tensoativos anfóteros, também chamados de tensoativos secundários, contém tanto um grupo aniônico quanto um catiônico, tal que se comportam como aniônicos em valores de pH mais alto. O grupo de hidrocarbonetos adquire carga negativa em pH alcalino (WILKINSON; MOORE, 1990). Apresenta função condicionante (KLEIN, 2004).

As concentrações utilizadas de tensoativos anfóteros são normalmente entre 2 a 5%, sendo que seu uso em excesso pode causar ultracondicionamento do pelo (KLEIN, 2004).

3.2.3 Agentes condicionantes

Os condicionadores dão manuseio, brilho e propriedades antiestáticas ao pelo. Geralmente são utilizados os ácidos graxos, ésteres graxos, óleos vegetais, óleos minerais ou umectantes (DRAELOS, 1999). A concentração usual varia entre 0,1 a 1% em xampus, oferecendo maciez e penteabilidade (KEDE; SABATOVICH, 2004).

3.2.4 Espessantes

São matérias primas essenciais para aumentar a viscosidade de formulações. Estas matérias primas podem ser divididas em espessantes hidrofílicos e lipofílicos (RIBEIRO, 2010).

Os espessantes hidrofílicos que podem ser utilizados em formulações orgânicas são os amidos naturais, gomas, pectina, carragenas e argilas.

Nos espessantes lipofílicos podem ser aplicadas as manteigas, ceras naturais, ácido esteárico de origem vegetal, alcoóis graxos cetílico, cetoestearílico, berrênico e monoestearato de glicerila (RIBEIRO, 2009).

Os espessantes são normalmente hidrossolúveis e agem como auxiliares dos emulsificantes, aumentando a viscosidade da fase externa evitando possível

coalescência. Os espessantes são utilizados em formulações de xampus em concentração em torno de 3%.

3.2.5 Umectantes

Umectantes são matérias primas higroscópicas utilizadas em formulações cosméticas como hidratante para a pele ou com a finalidade de reter água nas mesmas, impedindo a desestabilização (RIBEIRO, 2010). Os umectantes são utilizados em xampus com função solubilizante em concentrações em torno de 5% (KEDE; SABATOVICH, 2004).

3.2.6 Agentes conservantes

Os conservantes são utilizados nas formulações para evitar sua deterioração, isto é, prolongar sua vida comercial, e também para proteger o consumidor da possibilidade de infecções (WILKINSON ; MOORE, 1990).

Alguns fatores devem ser observados no momento da escolha de um conservante, tais como: apresentar largo espectro de atividade, em larga faixa de pH, durante a meia vida do produto; ser efetivo sobre cepas específicas, assim como sobre organismos da flora natural; distribuir-se uniformemente nos sistemas emulsionados; ser compatível com componentes da fórmula, sem interferir com a cor, ou fragrância do produto ou da embalagem primária; ser atóxico e não irritante e apresentar custo acessível (PINTO, 2003). Deve-se observar possíveis incompatibilidades dos conservantes com tensoativos e sua segurança toxicológica (SILVA; SOARES, 1996). Os conservantes são utilizados na concentração de 1% (KEDE, 2004).

3.2.7 Agentes sequestrantes

Os agentes sequestrantes são utilizados para eliminar íons metálicos que se depositam na haste do pêlo dando-lhe aspecto sem vida e fosco (KEDE, 2004).

Essas substâncias quelam íons como cálcio e magnésio retirando partículas e posterior deposição. Em regiões onde a água é alcalina pode ocorrer formação de película contribuindo para prurido na pele do animal (DRAELOS, 1999).

Os agentes quelantes são utilizados em xampus em concentrações em torno de 0,2% para aplicação em água dura (WILKINSON; MOORE, 1990).

3.2.8 Agentes acidulantes

Os agentes acidulantes são utilizados em formulações de xampu com finalidade de manter o pH dentro da faixa de atividade máxima do princípio ativo utilizado na fórmula (WILKINSON; MOORE, 1990).

3.2.9 Fragrância

As fragrâncias são formadas de substâncias químicas aromáticas (notas aromáticas) e são importantes nas formulações cosméticas de xampus pelo efeito psicológico que podem provocar no consumidor, além de mascarar odores de certas matérias primas, tornando o produto final mais aceitável (RIBEIRO, 2010).

As fragrâncias deverão adequar-se ao tipo de formulação proposta, não podendo ser alergênicas, fototóxicas, instáveis ou de difícil manipulação (SILVA; SOARES, 1996). É importante que as fragrâncias sejam pré-solubilizadas em algum tensoativo para garantir a boa transparência da mistura (KLEIN, 2004). As concentrações podem variar dentre 0,2% a 0,8% (CULVER; PARK, 2005).

3.2.10 Corante

Corantes são substâncias puras ou compostas de origem orgânica ou inorgânica e suas misturas. São destinadas a colorir a massa, próprias à finalidade a que se destinam, obedecendo às especificações de identidade e pureza estabelecidas pelos órgãos internacionais de referência (BRASIL, 1996).

3.2.11 Veículo

A água é a principal matéria prima utilizada na fabricação de cosméticos sendo importante na fabricação de emulsões, como solubilizantes de certos princípios ativos, podendo chegar a 80% na composição de muitos produtos (GONÇALVES, 2007).

A água é uma substância muito reativa, podendo causar oxidação de metais, decomposição de matéria prima animal e vegetal. Apresenta também outras reações, como redução, condensação e hidrólise (WILKINSON; MOORE, 1990).

Existem várias classificações de água, dentre elas podemos citar: água bacteriostática para injeção, água purificada, água potável, água estéril para inalação, água estéril para injeção e água estéril para irrigação (PRISTA *et al.*, 2008).

A água empregada como veículo na produção de cosméticos é a purificada, sendo obtida a partir da água potável através do processo de destilação ou osmose reversa (GONÇALVES, 2007).

3.3 Escolha da Embalagem

A escolha de uma embalagem deve seguir algumas normas, tais como: Devem ser produzidas com métodos que preservem o meio ambiente; não devem conter em sua composição substâncias tóxicas ou nocivas ao homem, animal e ao ambiente; devem ser funcionais e econômicas; devem minimizar a quantidade de material utilizado e devem utilizar plástico biodegradável, e quando possível materiais biodegradáveis ou degradáveis (RIBEIRO, 2009).

4- TRABALHO EXPERIMENTAL

Foi desenvolvido um protocolo farmacotécnico a fim de testar diferentes formulações, que receberam o nome de piloto 1 e piloto 2, como mostra a tabela1.

Tabela 1: Protocolo de Desenvolvimento Farmacotécnico

| | |
|----------------------------------|--|
| PRODUTO: Cetoconazol 2% | |
| FORMA FARMACÊUTICA: Xampu | |
| DATA | ATIVIDADES REALIZADAS |
| 09/2012 | Pesquisa das formulações de xampu disponíveis no mercado para cães. |
| | Pesquisa de formulações de xampu de cetoconazol e xampu veterinário, disponíveis em artigos científicos. |
| | Estudo individualizado dos componentes da formulação. |
| | Revisão bibliográfica sobre os excipientes disponíveis e elaboração do piloto a ser testado. |
| | Solicitação das matérias-primas necessárias para a fabricação do xampu. |
| | |
| 10/2012 | Manipulação de 100mL dos pilotos à serem testados. |
| | Solicitação de matérias-primas conforme necessidade. |
| | Avaliação do pH, viscosidade, aparência e cor dos pilotos. |
| | Conclusão dos testes. |

Fonte: Arquivo pessoal

4.1 Fórmulas desenvolvidas

| Piloto 1 | Piloto 2 |
|---|--|
| EDTA dissódico - 0,10% | EDTA dissódico - 0,10% |
| BHT - 0,10% | BHT - 0,10% |
| Lauril éter sulfato de sódio - 10,00% | Lauril éter sulfato de sódio - 25,00% |
| Lauril éter sulfossuccinato de sódio - 15,00% | Dietanolamina de ácido graxo de coco - 4,00% |
| Dietanolamina de ácido graxo de coco - 4,00% | Plantarem (1200) - 6,00% |
| Plantarem (1200) - 6,00% | Cocoamidopropilbetaína - 5,00% |
| Cocoamidopropilbetaína - 5,00% | Base perolada - 2,00% |
| Base perolada - 2,00% | Cetoconazol - 2,00% |
| Cetoconazol - 2,00% | Ácido cítrico - 1,00% |
| Ácido cítrico - 1,00% | Propilenoglicol - 2,00% |
| Propilenoglicol - 2,00% | Solução de parabenos - 1,00% |
| Solução de parabenos - 1,00% | Água destilada q.s.p. 100,00mL |
| Água destilada q.s.p. 100,00mL | Corante vermelho - 0,0002% (solução a 1%) |
| Corante vermelho - 0,0002% (solução a 1%) | Essência de Algas Marinhas - 0,1% |
| Essência de Algas Marinhas - 0,1% | Solução NaOH 10% qsp pH – 6,00 |
| Solução NaOH 10% qsp pH – 6,00 | |

Fonte: Arquivo pessoal

4.2 Descrição dos componentes utilizados no desenvolvimento do xampu de cetoconazol veterinário

4.2.1 EDTA Dissódico:

Descrição: Pó cristalino branco, de sabor salino fraco.

Solubilidade: Solúvel em água

Função farmacotécnica: Quelante, Adjuvante.

Conservação: Em recipiente bem fechado, para proteger da umidade (PARFITT, 2002).

4.2.2 BHT:

Descrição : Sólido cristalino branco com um fraco odor.

Solubilidade: Facilmente solúvel em álcool.

Função Farmacotécnica: Antioxidante, Adjuvante.

Conservação: Em recipiente bem fechado, para proteger da luz e umidade (PARFITT, 2002).

4.2.3 Lauril Éter Sulfato de Sódio:

Descrição: Líquido incolor de baixa viscosidade.

Solubilidade: Solúvel em água.

Função farmacotécnica: Tensoativo, detergente (formador de espuma).

Conservação: Em recipiente bem fechado (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.4 Lauril Éter Sulfossicinato de Sódio:

Descrição: Líquido incolor levemente amarelado.

Solubilidade: Solúvel em água.

Função farmacotécnica: Tensoativo, espuma, limpeza.

Conservação: Em recipiente bem fechado (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.5 Dietanolamina de Ácidos Graxos de Coco:

Descrição: Líquido oleoso, viscoso amarelo claro que espessa e turva com o frio.

Função farmacotécnica: Emulgente e espessante (estabilizador de espuma) .

Sinônimo: Comperlan-KD.

Solubilidade: Solúvel em água.

Conservação: Conservar em recipiente bem fechado (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.6 LaurilPoliglicose (Plantaren 1200):

Descrição: Líquido viscoso branco amarelado.

Função farmacotécnica: Tensoativo não-iônico.

Solubilidade: Solúvel em água.

Conservação: Em recipiente bem fechado (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.7 Cocoamidopropilbetaína (Deyton KB):

Descrição: Líquido amarelo claro.

Função farmacotécnica: Tensoativo anfótero.

Solubilidade: Solúvel em água.

Conservação: Em recipiente bem fechado (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.8 Perolizante:

Descrição: Tensoativo para xampus perolados.

Função farmacotécnica: Agente modificador de caractere organoléptico.

Solubilidade: Solúvel em água.

Conservação: Em recipiente bem fechado (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.9 Cetoconazol:

Descrição: Pó branco ou quase branco.

Função Farmacotécnica: Antifúngico.

Solubilidade: Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, etanol, e cloreto de metileno.

Conservação: Armazenar em embalagem hermeticamente fechada e manter ao abrigo da luz (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006).

4.2.10 Ácido Cítrico:

Descrição: Cristais incolores e translúcidos, ou pó cristalino; branco; inodoro; de sabor ácido e eflorescente ao ar seco.

Solubilidade: Dissolve-se em 0,5 parte de água, em 2 partes de álcool, em 2 partes de glicerina e em 44 partes de éter.

Função farmacotécnica: Acidulante.

Conservação: Em recipiente bem fechado (BATISTUZZO;ETO; ITAYA, 2006).

4.2.11 Propilenoglicol:

Descrição: Líquido viscoso, límpido e incolor, com fraco sabor característico e praticamente inodoro; higroscópico.

Função farmacotécnica: Umectante e agente solubilizante.

Solubilidade: Miscível com água, etanol 96%, acetona, clorofórmio e éter. Miscível com diversos óleos essenciais, mas imiscível com óleos fixos.

Conservação: Em recipiente bem fechado, protegido da umidade (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

4.2.12 Metilparabeno:

Descrição: Cristais incolores ou pó fino, branco, praticamente inodoro, ou quase insípido, produzindo leve sensação ardente na boca e língua, seguida de entorpecimento.

Função farmacotécnica: Adjuvante / conservante (antifúngico).

Solubilidade: Solúvel em 500 partes de água, 20 partes de água fervente, 3,5 partes de álcool, 3 partes de acetona, 40 partes de óleos vegetais quentes, 60 partes de glicerol quente.

Conservação: Em recipiente bem fechado (KIBBE, 2000).

4.2.13 Propilparabeno:

Descrição: Pequenos cristais incolores ou pó microcristalino, branco, praticamente inodoro, quase insípido, produzindo leve sensação ardente na boca e língua, seguida de entorpecimento.

Solubilidade: Miscível em 2.000 partes água, levemente solúvel em água quente, em 3,5 partes de etanol 96%, 3 partes de acetona. Miscível com 140 partes de óleos fixos e 140 partes de glicerol.

Função farmacotécnica: Adjuvante / conservante (antifúngico).

Conservação: Em recipiente bem fechado, para proteger da umidade (KIBBE, 2000).

4.2.14 Água destilada:

Descrição: Líquido incolor, límpido, inodoro e insípido.

Função farmacotécnica: Veículo.

Conservação: Deve ser conservada em recipientes bem fechados (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006).

4.2.15 Hidróxido de sódio:

Descrição: Massa dura, de estrutura cristalina, branca, sob a forma de pedaços, lentilhas e bastonetes.

Solubilidade: Solúvel em água.

Função farmacotécnica: Agente alcalinizante.

Conservação: Em recipiente bem fechado, para proteger da umidade e do dióxido de carbono (KIBBE, 2000).

4.2.16 Corante Vermelho:

Descrição: Pó cristalino vermelho.

Solubilidade: Solúvel em água, álcool e propilenoglicol.

Função farmacotécnica: Doador de coloração.

Conservação: Em recipiente bem fechado ao abrigo da luz (KIBBE, 2000).

4.2.17 Essência de Algas Marinhas:

Descrição: Líquido transparente.

Solubilidade: Solúvel em dipropilenoglicol.

Função farmacotécnica: Mascarador de odores.

Conservação: Manter hermeticamente fechado ao abrigo da luz (KIBBE, 2000).

4.3 Materiais e equipamentos:

Os seguintes materiais e equipamentos foram utilizados:

- ✓ 01 balança semi-analítica
- ✓ Algodão e álcool a 70°
- ✓ Álcool 96°
- ✓ 04 béqueres de vidro de 10 mL
- ✓ 03 béqueres de vidro de 50 mL
- ✓ 03 vidros de relógio
- ✓ 01 gral de porcelana com pistilo
- ✓ 01 proveta de vidro de 100 mL
- ✓ 03 espátulas metálicas
- ✓ Fitas para medir pH
- ✓ 04 bastões de vidro
- ✓ 01 espátula de plástico do tipo “pão-duro”
- ✓ 01 cálice de vidro de 125mL
- ✓ Papel impermeável para pesagem
- ✓ Banho-maria
- ✓ 01 termômetro
- ✓ 01 espátula de plástico
- ✓ Soluções de ácido cítrico e de NaOH a 10% para ajuste de pH;

- ✓ 01 frasco plástico de polietileno branco opaco para envase;
- ✓ Equipamentos de proteção individual: máscara, touca, luvas e jaleco.

4.4 Procedimento farmacotécnico piloto 1 – lote 01

1-Realizar a desinfecção de toda a vidraria necessária à manipulação utilizando-se algodão embebido em álcool a 70%;

2-Medir aproximadamente 52,5mL de água destilada em uma proveta de vidro de 100mL e transferir parte da água (aproximadamente 20 mL) para o cálice de vidro;

3-Em um papel de pesagem e com o auxílio de uma espátula de metal, pesar 0,10g de EDTA e transferir para o cálice contendo a água. Agitar com um bastão de vidro até a completa solubilização do EDTA;

4-Em um béquer de vidro de 50mL, pesar 25,00g de lauril éter sulfato de sódio e transferir para o cálice. Homogeneizar com o auxílio de uma espátula de plástico;

5-Em um béquer de vidro de 50mL, pesar 10,00g de lauril éter sulfossicinato de sódio e transferir para o cálice. Homogeneizar com auxílio de uma espátula de plástico tomando-se cuidado de evitar a formação excessiva de espuma.

6-Pesar 4,00g de dietanolamina de ácido graxo de coco em um vidro de relógio e transferir para o cálice com o auxílio de uma espátula de plástico do tipo “pão-duro”. Homogeneizar com uma espátula de plástico. Se houver um aumento intenso da viscosidade, ir acrescentando um pouco de água entre a adição dos tensoativos ao cálice;

7-Pesar 6,00g de Plantarem em um béquer de vidro de 50mL com o auxílio de uma espátula de metal e aquecer em banho-maria (aproximadamente 50°C);

8-Transferir o Plantarem fundido para o cálice contendo a preparação e homogeneizar com o auxílio de uma espátula de plástico;

9-Pesar 5,00g de cocoamidopropilbetaína em um béquer de vidro de 10mL com o auxílio de um bastão de vidro e transferir para o cálice. Homogeneizar;

10-Em um vidro de relógio e com o auxílio de uma espátula de metal, pesar 2,00g de perolizante e transferir para o cálice. Homogeneizar com uma espátula de plástico;

11-Pesar 1,00g de ácido cítrico em um béquer de vidro de 10 mL com o auxílio de uma espátula de metal;

12-Solubilizar o ácido cítrico em um pouco de água destilada (aproximadamente 10 mL), agitando com um bastão de vidro;

13-Pesar 2,00g de cetoconazol e transferir para o béquer contendo o ácido cítrico solubilizado;

14-Transferir o ácido cítrico solubilizado mais cetoconazol para o cálice e homogeneizar com o auxílio de uma espátula de plástico;

15-Em um vidro relógio pesar 0,10g de BHT, transferir para um béquer e solubilizar em qsp de álcool 96°; misturando com auxílio de um bastão, transferir para o cálice;
;

16-Adicionar 30 gotas da solução de parabenos à preparação (30 gotas equivalem a 1,00g de solução) e homogeneizar com uma espátula de plástico;

17-Acrescentar 0,0002g de corante vermelho e 0,1mL de essência de algas.

18-Verificar o pH final da preparação (deve estar entre 6,00 – 6,5) utilizando-se fitas para medir pH ou o potenciômetro de bancada;

19-Se necessário, corrigir o pH da formulação utilizando-se gotas da solução de ácido cítrico (caso o pH esteja elevado) ou da solução de NaOH (caso o pH esteja ácido);

20-Homogeneizar com uma espátula de plástico;

21-Completar o volume da preparação para 100,00mL com água destilada, homogeneizar e aguardar alguns minutos a espuma abaixar, se necessário completar o volume novamente até completar 100mL.

22-Envasar o xampu em um frasco de polietileno branco opaco com o auxílio de uma espátula de plástico do tipo “pão-duro”;

23-Rotular o frasco com as seguintes informações: nome da formulação, data da fabricação e prazo de validade.

4.5 Procedimento farmacotécnico piloto 2 – lote 02

1-Realizar a desinfecção de toda a vidraria necessária à manipulação utilizando-se algodão embebido em álcool a 70%;

2-Medir aproximadamente 52,5mL de água destilada em uma proveta de vidro de 100mL e transferir parte da água (aproximadamente 20 mL) para o cálice de vidro;

3-Em um papel de pesagem e com o auxílio de uma espátula de metal, pesar 0,10g de EDTA e transferir para o cálice contendo a água. Agitar com um bastão de vidro até a completa solubilização do EDTA;

4-Em um béquer de vidro de 50mL, pesar 25,00g de lauril éter sulfato de sódio e transferir para o cálice. Homogeneizar com o auxílio de uma espátula de plástico;

5-Pesar 4,00g de dietanolamina de ácido graxo de coco em um vidro de relógio e transferir para o cálice com o auxílio de uma espátula de plástico do tipo “pão-duro”. Homogeneizar com uma espátula de plástico. Se houver um aumento intenso da viscosidade, ir acrescentando um pouco de água entre a adição dos tensoativos ao cálice;

6-Pesar 6,00g de Plantarem em um béquer de vidro de 50mL com o auxílio de uma espátula de metal e aquecer em banho-maria (aproximadamente 50°C);

7-Transferir o Plantarem fundido para o cálice contendo a preparação e homogeneizar com o auxílio de uma espátula de plástico;

8-Pesar 5,00g de cocoamidopropilbetaína em um béquer de vidro de 10mL com o auxílio de um bastão de vidro e transferir para o cálice. Homogeneizar;

9-Em um vidro de relógio e com o auxílio de uma espátula de metal, pesar 2,00g de perolizante e transferir para o cálice. Homogeneizar com uma espátula de plástico;

10-Pesar 1,00g de ácido cítrico em um béquer de vidro de 10 mL com o auxílio de uma espátula de metal;

11-Solubilizar o ácido cítrico em um pouco de água destilada (aproximadamente 10 mL), agitando com um bastão de vidro;

12-Pesar 2,00g de cetoconazol e transferir para o béquer contendo o ácido cítrico solubilizado;

13-Transferir o ácido cítrico solubilizado mais cetoconazol para o cálice e homogeneizar com o auxílio de uma espátula de plástico;

14-Em um vidro relógio pesar 0,10g de BHT, transferir para um béquer e solubilizar em qsp de álcool 96°; misturando com auxílio de um bastão, transferir para o cálice;

15-Adicionar 30 gotas da solução de parabenos à preparação (30 gotas equivalem a 1,00g de solução) e homogeneizar com uma espátula de plástico;

16-Acrescentar 0,0002g de corante vermelho e 0,1mL de essência de algas.

17-Verificar o pH final da preparação (deve está entre 6,00 – 6,5) utilizando-se fitas para medir pH ou o potenciômetro de bancada;

18-Se necessário, corrigir o pH da formulação utilizando-se gotas da solução de ácido cítrico (caso o pH esteja elevado) ou da solução de NaOH (caso o pH esteja ácido);

19-Homogeneizar com uma espátula de plástico;

20-Completar o volume da preparação para 100,00mL com água destilada, homogeneizar e aguardar alguns minutos a espuma abaixar, se necessário completar o volume novamente até completar 100mL.

21-Envasar o xampu em um frasco de polietileno branco opaco com o auxílio de uma espátula de plástico do tipo “pão-duro”;

22-Rotular o frasco com as seguintes informações: nome da formulação, data da fabricação e prazo de validade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o desenvolvimento farmacotécnico, e a manipulação do xampu piloto 1 observou-se que inicialmente o piloto 1, apresentou uma coloração rósea perolado com pH 6 e baixa viscosidade, portanto não atendeu as exigências do xampu.

Posteriormente foi elaborado um novo piloto - piloto 2, com as seguintes alterações na formulação: retirou-se o Lauril éter sulfossicinato de sódio, e aumentou-se a concentração do Lauril éter sulfato de sódio de 10,00% para 25,00%. O piloto 2, manteve inicialmente uma coloração rósea perolado, pH=6 e consistência adequada ao desejável. Comparando os dois pilotos, o piloto 2 apresentou melhores características físico-químicas, sensoriais e de espuma e sua viscosidade foi satisfatória, sendo então este o escolhido para a realização do teste de estabilidade.

Encontra-se na tabela 2, as descrições de estabilidade do piloto 2 iniciais e após sete dias.

Tabela 2– Protocolo de Estabilidade do Xampu de Cetoconazol Veterinário

| Produto: Cetoconazol 2% Forma Farmacêutica: Xampu | | | | |
|---|------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Lote: Piloto 2 Apresentação: Frasco contendo 100mL | | | | |
| Data da Fabricação: 10/2012 Validade: 4 meses | | | | |
| Conservação: Conservar em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. | | | | |
| ÍTEM | ANÁLISE | ESPECIFICAÇÃO | RESULTADO | |
| | | | INICIAL | 7 DIAS |
| 01 | Aspectos visuais | Líquido consistente perolado | De acordo | De acordo |
| 02 | Cor | Rosa claro | De acordo | De acordo |
| 04 | pH | 6,00 – 6,5 | 6,00 | 6,2 |
| 05 | Densidade | 0,8 – 1,10g/cm ³ | 1,0g/cm ³ | 0,93g/cm ³ |
| 06 | Viscosidade | 800 – 1800 cps | 933 cps | 926 cps |
| 07 | Odor | Odor característico de Algas Marinhas | De acordo | De acordo |

Fonte: Arquivo pessoal

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi exposto, conclui-se que foi possível desenvolver uma formulação que atenda a todas as características desejáveis para um xampu de cetoconazol. Os maiores problemas encontrados durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico foram relacionados ao pH final e à viscosidade da formulação, sendo o último um critério decisivo na escolha do cliente, uma vez que a viscosidade baixa dificulta o uso do xampu, e a alta viscosidade dificulta o espalhamento no pelo do cão. Além disso, a viscosidade é, muitas vezes, determinante na estabilidade do xampu, pois mantém os ativos em solução, e quando for o caso, influencia na estabilidade do aspecto perolado de um xampu.

O pH é outro fator muito importante que deve ser levado em consideração ao desenvolver uma formulação, pois ele também é determinante para a estabilidade e eficácia do princípio ativo.

Depois de dois testes; piloto 1 e piloto 2, observou-se que a segunda formulação; piloto 2, foi a que melhor atendeu as exigências do xampu. A mesma manteve o pH, viscosidade, aparência e cor estáveis. O tratamento da dermatofitose canina é a longo prazo, portanto não foi possível avaliar a ação medicamentosa do xampu no animal.

ABSTRACT

Development Of Ketoconazole Shampoo For Veterinary Use

Undoubtedly the fact that, nowadays, veterinary medicine constitutes one of the fastest growing specialties in the masterful industry, becoming thus a challenge for pharmacists who seeks to learn more and also work in the area of individualized medicine for animals.. We know that veterinarians have difficulties on the veterinary handling for being an area of frequent development. One of the leading causes of visits to the veterinary clinics are skin problems. The canine ringworm is a superficial fungal infection caused by fungi keratinophilic. The therapeutic success will be obtained by the use of ketoconazole shampoo. Ketoconazole is a fungicidal but depending on the concentrations may be a fungicide, it is photosensitive and easily oxidizes. A problem found in the handling of ketoconazole shampoo is the appearance of pink color too quickly, but it does not lose its efficacy due to the color change. With different types of hair it is necessary to establish a veterinary shampoo formula that not only treats the disease but takes care of it, providing more shine and embellishment, as the first sign of good health is reflected on the animal's coat. Throughout the study was developed ketoconazole veterinarian shampoo and were noticed physical and chemical characteristics such as: pH, viscosity and stability.

Keywords: shampoo, veterinarian, canine ringworm ketoconazole.

REFERÊNCIAS

ALLEN, L.V.; ERICKSON, M.A. **Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride and spirinolactone inextemporaneously compounded oral liquids.** *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1996, v. 53, p. 2073-2078.

ANTÔNIO, M.E.C.O. **Permeação cutânea *in vitro* como ferramenta auxiliar para o estudo de formulações semi-sólidas de cetoconazol para aplicações tópicas.** 2007. 147f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – *Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.*

BATISTUZZO, J.A.O. ; ETO, Y. ; ITAYA, M. **Formulário Médico Farmacêutico.** 3.ed.São Paulo, 2006. *Pharmabooks.* p.,670.

BLOCK, S.S. **Disinfection, sterilization and preservation.**5.ed. , 2001. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wikins.* p.1481.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria n 71, de 29 de maio de 1996.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CULVER, A. ; PARK, M. **A essência das fragrâncias.** *Cosmetics&Toiletries*, Edição em português, São Paulo, set/out.2005. n.5, p.50-55.

DRAELOS, Z.D. **Cosméticos em dermatologia.** Rio de Janeiro: *Revinter*, 1999. p.329.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.pt.1, p.VI.5.2, VI.5.3, VI.9.

FERREIRA, A. de O. **Manipulação de Formulações com Cetoconazol: dicas Farmacotécnicas,** 2000. Disponível em <[HTTP://www.ortofarma.com.br](http://www.ortofarma.com.br)> Acesso em 15 de agosto de 2012.

GONÇALVES, S. **Água para cosméticos.** *Cosmetics&Toiletries*. Edição em português, São Paulo, jan/fev.2007. n.1, p.40-46.

KEDE, M.P.V. ; SABATOVICH, O. (Ed.). **Dermatologia Estética.** São Paulo: Atheneu, 2004. p.771.

KIBBE, A.H. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 3r.ed. Washington: *American Pharmaceutical Association*, London, 2000. Pharmaceutical Press. p.665.

KLEIN, K. **Formulação de shampoo: Os fundamentos.** *Cosmetics&Toiletries*, set/out. 2004. Edição em português, SãoPaulo, n.5, p.50-53.

KOROLKOVAS, A. ; FRANÇA, F.F.A.C. **Dicionário Terapêutico Guanabara** 2010/2011.17 ed. , p.18.17.

KRAL, F. ; SCHWARTZMAN, R.M. **Veterinary and comparative dermatology.***Philadelphia: J.B. Lippincott*, 1964. p.444.

LACAZ, C.S. ; NEGRO, G. Drogas antifúngicas. **Terapêutica das micoses.** In: LACAZ, C.S. ; PORTO, E. ; MARTINS, J.E.C. **Micologia médica fungos, actinomicetos e algas de interesse médico.** São Paulo: Savier, 1991. Cap.38: p.616-651.

LACHMAN, L. ; LIEBERMAN, H.A. ; KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** Edição em português. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

MACDONALD, J.M. **Antifungal drug therapy.** In **Proceedings of the 2006 North American Veterinary Conference (NAVC): Small Animal and ExoticsSection** – Orlando, Florida, USA, 2006.

MENESES, A.M.C. ; ARDOSO, M.J.L. ; FRANCO, S.R.V.S ; ABE, K.C.. **Ocorrência das dermatopatias em cães e gatos,** 2000. *Revista Brasileira de Ciência Veterinária*.7 (sulpp).p90.

MORIELLO, K.A. **Superficial mycotic infections.**In K.L. Campbell(Ed.), **Small animal dermatology secrets.**Philadelphia, Pennsylvania, USA: *Hanley&Belfus* 2004,p. 157-169.

MULLER, G.H ; KIRK, R.W ; SCOTT, D.W. **Dermatologia dos pequenos animais.** 3.ed. São Paulo,1985, Manoele, p.935.

MUELLER, R.S. **In-house testing in veterinary dermatology.** *In Proceedings of the 32 World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Congress: Sydney, Australia 2007*, p.19-23.

NAGATA, M. ;SAKAI, T. **Clinical survey of canine dermatosis in Japan.***Journal of the Japan Veterinary Medical Association* 1999. Cap.52: p.775-779

PARFITT, K. **Martindale: the complete drug reference.** 33.ed, 2002. London: Pharmaceutical Press, p.2483.

PINTO, T.J.A. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** 2ed. São Paulo, 2003: Atheneu,.p.325.

PRISTA, L.V.N ; ALVES, A.C. ; MORGADO, R. ; LOBO, J.S. **Tecnologia farmacêutica.** 6ed. Lisboa, 2008. *Fundação Calouste Gulbenkian.* p.1426.

PROENÇA, Karin dos Santos *et al.* **Desenvolvimento de método espectrofotométrico para análise quantitativa de cetoconazol em xampus.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2007. 88(4): p.187-190.

RIBEIRO, C. **Formulação de cosméticos orgânicos.** *Cosmetics&Toiletries*, Edição em português, São Paulo set/out. 2009, n.5, p.56-64.

RIBEIRO,C. **Cosmetologia aplicada a dermoestética.** 2ed. São Paulo, 2010 :Pharmabooks , p.441.

RICHARDSON, M.D. ;WARNOCK, D.W. **Fungal infection – Diagnosis andmanagement.**London: Blackwekk, 1993. Cap.3: Antifungaldrugs: p.17-43.

SAMPAIO, S.A.P. ; RIVITTI, E.A. **Dermatologia.** São Paulo: *Artes Médicas*, 2001. p.1156.

SANDE, M.A. ; MANDELL, F.L. Drogas antimicrobianas – **Drogas anitimicóticas e antivirais.** In: GOODMAN, I. ; GILMAN, A. G. **As bases dermatológicas daterapéutica.** Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. Cap.54: p.799-807.

SCOTT, D.W. ; MILLER, W.H. ; GRIFFIN, C.E. *Muller e Kirk, Dermatologia de pequenos animais.*5.ed.São Paulo,1990. Interlivros, p.1130.

SCOTT, E.W. ; PARADIS, M. 1990. **Asurvey of canine and feline kin disordersseen in a university practice.** Small Animal Clinic, University of Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec, (1987 – 1988). *Canadian Veterinary Journal.*Cap.31: p.830-835.

SILVA, E. ; SOARES, I. **Tecnologia de emulsões.** *Cosmetics&Toiletries*, Edição em português, São Paulo, set/out.1996. n.5, p.37-45.

SKIBA, M. ; SKIBA-LAHIANI, M. ; MARCHAIS, H. ; DUCLOS, R. ; ARNAUD, P. **Stability assessment of Ketoconazole in aqueous formulations.***Int. J. Pharm.*2000 , v. 198, p.1-6.

STAUB, I. ; ADAMS, A.I.H. ; BERGOLD, A.M. ; FRÖEHLICH, P. **Avaliação daintegridade da fórmula do xampu de cetoconazol.***Infarma*, 2002, v.14, p. 74-76.

STULZER, H.K. ;TAGLIARI, M.P. ; FERREIRA, M.P. **Estabilidade de shampoos contend extratos vegetais.***Cosmetics&Toiletries* mar/abr.2005, Edição em português, São Paulo, n.2, p.77-79.

THE UNITED States Pharmacopeia, 2006: USP 29: **the national formulary**: NF24. Rockville: *United States Pharmacopeial Convention*.

THOMA, K. ; KÜBLER, N. **Unterschung der phtostabilität von antimykotika 1.** Mitteilung: **Phtostabilität von Polyenantibiotika.** *Pharmazie*, 1996, v. 51, p. 885-893.

TONNESSEN, H.H. **Formulation and stability testing of photolabile drugs.***Int. J.Pharm.* 2001,v. 225, p.1-14.

VIEIRA, F. ; PINHEIRO, V. **Formulário Veterinário Farmacêutico.** São Paulo: *Pharmabooks*, 2004, p.417.

WILLEENSE, T. **Un enfoque diagnóstico del perro y el gato com prurito.** *Whaltan Internacional Focus.* . 1992. Cap.2: p.2.

WILKINSON, J.B. ; MOORE, R.J. **Cosmetologia de Harry.** Madrid: *Díaz deSantos*, 1990. p.10.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pela vida ,pela oportunidade aos estudos e pelo amparo nos momentos de desespero.

À MALU, minha cachorra de estimação, que me ensinou à amar e respeitar os animais incondicionalmente e que torna meus dias mais alegres e bonitos.

À minha orientadora Lílian de Abreu Ferreira, pelo aprendizado e apoio durante a realização deste artigo.

À professora Yara Martins , meu eterno agradecimento pelo aprendizado, carinho e atenção, que com muita paciência , foi fundamental nos momentos em que mais tive dúvidas.

Aos colegas de trabalho da Farmácia Bioativa pelo incentivo.

À farmacêutica Sileima Silva Fernandes, pelos conhecimentos e pela oportunidade de realizar o desenvolvimento farmacotécnico do xampu no laboratório da Farmácia Bioativa.