

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 23/05/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araraquara



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE BIOMATERIAIS E
BIOPROCESSOS
MESTRADO PROFISSIONAL

SANTONES SILVA COSTA

DESENVOLVIMENTO DE NANOFORMULAÇÕES ANTIPARASITÁRIAS
CONTENDO O FÁRMACO FLURALANER PARA USO VETERINÁRIO

ARARAQUARA

2025

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

SANTONES SILVA COSTA

DESENVOLVIMENTO DE NANOFORMULAÇÕES
ANTIPARASITÁRIAS CONTENDO O FÁRMACO FLURALANER
PARA USO VETERINÁRIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos (Mestrado Profissional), Área de Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO LUCAS PRIMO

ARARAQUARA

2025

C837d Costa, Santones Silva.
Desenvolvimento de nanoformulações antiparasitárias contendo o fármaco fluralaner para uso veterinário / Santones Silva Costa. - Araraquara, 2025.
58 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

Orientador: Fernando Lucas Primo.

1. Nanotecnologia. 2. Carrapatos. 3. Antiparasitários. 4. Nanoemulsão. 5. Fluralaner. I. Primo, Fernando Lucas, orient. II. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Vilma Bruna Mastelari Costa - CRB 8/10938

CAPES: 33004030170P0
Esta ficha não pode ser modificada



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Desenvolvimento de nanoformulações antiparasitárias contendo o fármaco Fluralaner para uso veterinário em animais pet

AUTOR: SANTONES SILVA COSTA

ORIENTADOR: FERNANDO LUCAS PRIMO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos, área: Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. FERNANDO LUCAS PRIMO (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do
Campus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. RAFAEL PARANHOS DE MENDONÇA (Participação Virtual)
Universidade de Franca (UNIFRAN)

Prof. Dr. ALVARO DE BAPTISTA NETO (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do
Campus de Araraquara da Unesp

Araraquara, 23 de maio de 2025

Aos meus familiares, em especial aos meus pais que me mostraram o que é ser perseverante com ressignação e amor, minha eterna gratidão e amor. E aos professores do curso pela busca do conhecimento através da ciência e da realização profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, pelo amor, apoio incondicional e incentivo constante ao longo da minha vida e trajetória profissional. Sem vocês, este sonho não teria sido possível.

Sou imensamente grato(a) aos professores que contribuíram diretamente para minha formação e para o desenvolvimento deste trabalho: Professor Dr. Álvaro de Baptista Neto, Professor Dr. Rafael Paranhos cada um, com sua dedicação e conhecimento, foi essencial neste processo.

Aos colegas de jornada, especialmente a todos(as) alunos(as) e membros do grupo de pesquisa GNanoEngineers do Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da FCFAr/UNESP, especialmente a Debora Souza, Matheus Ferreira, Stephanie Rochetti, Fernanda Borges, Guilherme Augusto, Ramon Costa, pelas trocas de experiências, apoio mútuo e pelos momentos de colaboração que tornaram essa caminhada mais leve e enriquecedora.

Um agradecimento muito especial ao meu orientador, Professor Dr. Fernando Lucas Primo, por sua incansável paciência, disponibilidade e orientação cuidadosa. Sua sabedoria e apoio foram fundamentais para que este trabalho pudesse ser concluído com êxito.

A todos(as) do grupo de pesquisa liderado pelo Professor Dr. Cauê Benito Scarim, e seus alunos(as) Ana Luísa Gini e Pamela, do Departamento de Fármacos e Medicamentos da FCFAr/UNESP, pela importante colaboração nos ensaios de HET-CAM, etapa final deste trabalho.

A todos(as) técnicos(as) de laboratório do Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da FCFAr/UNESP pelo suporte nas etapas experimentais.

Sou grato também à estrutura do curso de Pós-Graduação em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia (PPGEBB) oferecido pela Instituição UNESP, cuja metodologia e organização permitiram uma formação sólida e compatível com minha realidade profissional e pelo ambiente de crescimento acadêmico e pessoal.

Agradeço ao grupo de pesquisa em tecnologia farmacêutica do Departamento de Fármacos e Medicamentos da FCFAr/UNESP pela disponibilização do equipamento Zetasizer, fundamental no desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, agradeço à Universidade de Franca (UNIFRAN), pelo suporte institucional, pelas oportunidades oferecidas.

RESUMO

A nanotecnologia tem sido revolucionária em diversas áreas como por exemplo, criação e melhoria de fármacos na área da saúde. Com a nanotecnologia farmacêutica é possível desenvolver nanomateriais classificados como sistemas de liberação controlada para otimização de terapias baseadas na administração sistêmica, tópica ou transdérmica de princípios ativos. Neste contexto, vários medicamentos para uso humano e veterinário estão sendo beneficiados com o seu aprimoramento tecnológico baseado no uso da nanotecnologia para o carreamento de ativos e fármacos tradicionais, resultando em melhorias quanto a segurança, eficácia com redução de dose terapêutica. Assim, este trabalho tem como objetivo a melhoria de medicamentos veterinários na área de saúde animal através do desenvolvimento de um produto inovador contendo o ativo Fluralaner nanoparticulado, um carrapaticida de última geração líder no mercado nacional e internacional. Desta forma, a nova formulação com nanotecnologia pretende possibilitar melhorias tais como diminuição na dosagem e um efeito mais duradouro tornando o tratamento menos tóxico, mais conveniente e barato para seus donos e veterinários. Os resultados obtidos demonstram que foi possível sintetizar a nanoemulsão contendo o ativo Fluralaner em diferentes concentrações (0,1 a 1,0 mg/mL). Para caracterização destes nanomateriais foram realizadas análises de espectroscopia de espalhamento de luz obtendo-se tamanhos médios de partículas < 300 nm. Foi possível também desenvolver e validar um método de quantificação do fármaco por espectroscopia de absorção no UV-vis e, por fim avaliou-se a estabilidade físico-química das formulações. Através do teste HET-CAM (Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane) determinou-se que a solução não é tóxica. Para determinação da eficácia da nanoformulação foi utilizada a técnica TIA (Taxa de Mortalidade para Adultos) com carrapatos adultos. Obteve-se uma taxa de 100% de mortalidade após 15 minutos da aplicação da solução.

Palavras-chave: nanotecnologia; nanoemulsão ; *Fluralaner*; HET-CAM, Carrapatos.

ABSTRACT

Nanotechnology has been revolutionary in several areas, such as the creation and improvement of pharmaceuticals in the health sector. With pharmaceutical nanotechnology, it is possible to develop nanomaterials classified as controlled release systems to optimize therapies based on the systemic, topical or transdermal administration of active ingredients. In this context, several drugs for human and veterinary use are benefiting from their technological improvement based on the use of nanotechnology for the delivery of active ingredients and traditional drugs, resulting in improvements in safety and efficacy with a reduction in therapeutic doses. Thus, this work aims to improve veterinary drugs in the area of animal health through the development of an innovative drug containing the active ingredient Fluralaner nanoparticle, a state-of-the-art tick killer that is a leader in the national and international market. In this way, the new formulation with nanotechnology aims to enable improvements such as a reduction in dosage and a longer-lasting effect, making the treatment less toxic, and more convenient and cheaper for owners and veterinarians. With this objective, we developed a nanoemulsion with the active ingredient fluralaner and present the results of this study of stability and characterization of the drug. The results obtained demonstrate that it was possible to synthesize the nanoemulsion containing the active ingredient Fluralaner in different concentrations (0.1 to 1.0 mg/mL). To characterize these nanomaterials, light scattering spectroscopy analyses were performed, obtaining average particle sizes <300 nm. It was also possible to develop and validate a method of quantifying the drug by UV-vis absorption spectroscopy and, finally, the physicochemical stability of the formulations was evaluated. The HET-CAM test (Hen's Egg Test - Chorioallantoic Membrane) showed that the solution was not toxic.

To determine the efficacy of the nanoformulation, the TIA (Adult Mortality Rate) technique was used on adult ticks. A 100% mortality rate was achieved 15 minutes after application of the solution.

All results were favorable for continuing the studies focusing on the evaluation of the in vitro safety and efficacy of the nanoformulation.

Keywords: nanotechnology; nanoemulsion; Fluralaner; HET-CAM; Ticks.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Nanotecnologia: agregado interdisciplinar de vários campos das ciências biológicas, saúde, naturais e exatas. Fonte: ALVES, 2018.	18
Figura 2 - Principais nanocarreadores dispostos em ordem cronológica. (NLS = nanocarreador lipídico sólido; CLN = carreador lipídico nanoestruturado) Fonte: APOLINÁRIO, 2020.	19
Figura 3 - Representação esquemática de gotícula de nanoemulsão O/A. Fonte: SANGUI and SINGHE, 2012.	20
Figura 4 - Estrutura química do composto Fluralaner, princípio ativo utilizado no processo de nanoemulsificação. Fonte: Autores.	21
Figura 5 - Sistema de equipamentos utilizados na etapa de desenvolvimento das nanoemulsões contendo Fluralaner. Fonte: autores.	24
Figura 6 – Imagem com os grupos experimentais para o experimento de atividade carrapaticida com fêmeas ingurgitadas de <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> . Fonte: autores.	30
Figura 7 - Estudo de estabilidade monitorando-se o tamanho médio de partículas e índice de polidispersão da nanoemulsão contendo 0,1mg/mL de Fluralaner.	33
Figura 8 - Estudo de estabilidade monitorando-se o tamanho médio de partículas e índice de polidispersão da nanoemulsão contendo 0,5mg/mL de Fluralaner.	34
Figura 9 - Estudo de estabilidade monitorando-se o tamanho médio de partículas e índice de polidispersão da nanoemulsão contendo 1,0mg/mL de Fluralaner.	35
Figura 10 - Estudo de estabilidade do potencial Zeta das nanoemulsões contendo o ativo Fluralaner.	37
Figura 11 - Espectros de absorção no UV-Vis de Fluralaner em acetonitrila em diferentes concentrações (0,40 a 0,60 mg/mL).	39
Figura 12 – Curva de correlação para determinação de linearidade entre absorbância(nm) versus concentração(mg/mL) de Fluralaner, $Abs(265nm) = 0,04995 + 7,707 \times \text{concentração}(mg/mL)$ $R^2=95,1$	41
Figura 13 – Curva de distribuição de resíduo correlacionando a absorbância(nm) versus concentração (mg/mL) de Fluralaner.	42

Figura 14 – Curva de correlação de normalidade de resíduo de linearidade da curva de quantificação do Fluralaner.	43
Figura 15 - Espectros de infravermelho (FTIR) para a nanoemulsão vazia (VERMELHO), nanoemulsões com Fluralaner nas concentrações de 0,1mg/mL (AZUL), 0,5mg/mL (AMARELO) e 1,0mg/mL (PRETO) e do ativo Fluralaner sólido (VERDE). ...	45
Figura 16 - Espectros sobrepostos de infravermelho (FTIR) para a nanoemulsão vazia (VERMELHO), nanoemulsões com Fluralaner nas concentrações de 0,1mg/mL (AZUL), 0,5mg/mL (AMARELO) e 1,0mg/mL (PRETO) e do ativo Fluralaner sólido (VERDE). ...	45
Figura 17 - Fotomicrografias tridimensionais obtidas da formulação de nanoemulsão com Fluralaner 1,0mg/mL por Microscopia de Força Atômica – MFA.	46
Figura 18 - (1) Imagens capturadas nos tempos de 0 e 300 segundos, comparando os efeitos nos grupos controle e tratado; (2) Pontuação de irritação observada no ensaio; (3) Taxa de sobrevivência embrionária ao longo dos 600 segundos de experimento.	49
Figura 19 - Imagens capturadas nos tempos de 0 e 300 segundos, comparando os efeitos nos grupos controle e tratado; (2) Pontuação de irritação observada no ensaio; (3) Taxa de sobrevivência embrionária ao longo dos 600 segundos de experimento.	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Preparação e diluições das soluções para leitura da linearidade.	25
Tabela 2 – Valores médios obtidos paras as formulações de Nanoemulsão(NE) Vazia e Nanoemulsão contendo diferentes concentrações de Fluralaner determinados a 25°C.	31
Tabela 3 – Dados de linearidade para a curva de Fluralaner em acetonitrila em diferentes concentrações (0,40 a 0,60 mg/mL equivalentes a 80 a 120%).....	43
Tabela 4 - Resultados da etapa de precisão para o método e quantificação do Fluralaner em nanoemulsões.	44
Tabela 5 - Tabela de resultados TIA obtidos do percentual de mortalidade	48

LISTA DE ABREVIATURAS

DLS - Dynamic Light Scattering – Espalhamento Dinâmico de luz

H₂O – água

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

mg/mL- miligramas/ mililitros

NE - Nanoemulsão

nm - Nanômetros

P.A - princípio ativo

PdI - Índice de polidispersividade

µL- microlitros

IFAs – Insumos Farmacêuticos

SQR - Substância Química de Referência

ICH - International Conference on Harmonisation (Conselho Internacional para Harmonização)

MFA – Microscopia de Força Atômica

HET-CAM (Hen's Egg Test - Chorioallantoic Membrane)

TIA (Taxa de mortalidade para adultos)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1	NANOTECNOLOGIA: CONCEITOS E DEFINIÇÕES.....	16
3.2	PRINCIPAIS APLICAÇÕES.....	16
3.3	NANOTECNOLOGIA E SUAS APLICAÇÕES NA ÁREA FARMACÊUTICA.....	18
3.4	FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS: FLURALANER.....	20
3.5	VIABILIDADE ECONOMICA E ANÁLISE MERCADO.....	22
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1	MATERIAIS.....	23
4.2	PROTOCOLO DE PREPARO DAS NANOEMULSÕES.....	23
4.3	DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ESPECTROANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DO ATIVO: ETAPA DE LINEARIDADE.....	25
4.4	DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULAS PELA TÉCNICA DE ESPALHAMENTO DINÂMICO DE LUZ (DYNAMIC LIGHT SCATTERING – DLS).....	26
4.5	DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE DO NANOMATERIAL.....	26
4.6	ANÁLISE DE INFRAVERMELHO (FTIR-ATR).....	27
4.7	MICROSCOPIA DE FORÇA ATÔMICA – MFA.....	27
4.8	DETERMINAÇÃO DA TOXICIDADE IN VIVO PELA TÉCNICA HET-CAM.....	27
4.9	TESTES DE EFICACIA CARRAPATICIDA (TAXA DE MORTALIDADE PARA ADULTOS-TIA).....	29
4.10	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
5.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOEMULSÕES.....	31
5.2	MONITORAMENTO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA EM FUNÇÃO DO TEMPO.....	32
5.3	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO UV-VISÍVEL: ETAPA DE LINEARIDADE.....	37
5.4	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NO UV-VISÍVEL ETAPA DE PRECISÃO.....	44
5.5	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO (FTIR-ATR – <i>FOURIER TRANSFORM INFRARED</i>).....	44
5.6	MICROSCOPIA DE FORÇA ATÔMICA – MFA.....	46

5.7	ESTUDO DE EFICÁCIA CARRAPATICIDA IN VITRO: TAXA DE MORTALIDADE PARA ADULTOS-TIA	47
5.8	ENSAIO DE SEGURANÇA IN VIVO: TOXICIDADE PELA TÉCNICA HET-CAM.....	48
6	CONCLUSÕES	51
	REFERENCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia aparece como um novo ramo da ciência para obtenção de inovação tecnológica em suas várias áreas tais como engenharia, física, química e farmacêutica possibilitando o desenvolvimento e melhorias de novos processos e aplicações em suas diferentes áreas.

A ideia de nanotecnologia, mais citada no mundo científico, surgiu através do renomado físico Richard Feynman em 1959 em sua palestra "There's Plenty of Room at the Bottom" (em tradução literal “Há muito espaço lá embaixo”, (Feynman, R.P. ,1960) quando citou:

“O que eu quero falar é sobre o problema de manipular e controlar coisas em escala atômica”.

Surgindo então com a ideia de manipulação de materiais na escala nanométrica.

Através desta ideia novos estudos foram desenvolvidos ao longo dos anos em vários campos da ciência, como por exemplo, sendo um ponto crucial no desenvolvimento da microscopia, a invenção do microscópio de tunelamento por varredura (STM - do inglês “Scanning Tunneling Microscope”) pelos cientistas Gerd Binnig e Heinrich Rohrer em 1981 e também alguns anos depois, desenvolveram o microscópio de força atômica (AFM, do inglês “Atomic Force Microscope”), possibilitando a observação do comportamento de vários materiais em escala nanométrica e assim, favorecendo a visão de vários fenômenos físicos e químicos destes materiais observados.

Dentre as áreas de aplicação da nanotecnologia vê-se um grande interesse na área de saúde, especialmente da indústria farmacêutica para desenvolvimento de novos medicamentos e aprimoramento dos medicamentos já existentes com intuito de produzir sistemas terapêuticos mais eficientes.

A inovação ou desenvolvimento destes novos medicamentos através da nanotecnologia, pode ser observada quando produzem efeitos diferenciados, tais como um aumento de sua eficácia através de liberação controlada no organismo ou melhor direcionamento ao seu sítio de atuação diminuindo possíveis efeitos colaterais.

A área de desenvolvimento nanotecnológico farmacêutico é uma porta para o crescimento de pesquisas científicas, contribuindo para pesquisa e soluções inovadoras tanto na iniciativa privada como na pública.

A população brasileira tem a cada ano adquirido mais animais de estimação o que tem impulsionado muito o crescimento econômico do setor farmacêutico veterinário, visto a crescente na busca de cuidados para animais domésticos. Esse crescimento da indústria farmacêutica veterinária para PETs, pode ser exemplificado nos últimos anos pelo aumento no faturamento do mercado PET brasileiro, que cresceu 16,4% em 2022, em relação ao ano anterior, atingindo R\$ 60,2 bilhões, conforme divulgado pelo Instituto Pet Brasil (IPB).

Dados do Instituto Pet Brasil (IPB) também mostram que o faturamento do setor veterinário foi de R\$ 5,9 bilhões (9,9% do mercado Pet como um todo) em 2022, com projeção de alta média de até 16% para os próximos anos, conforme publicação da câmara setorial do Ministério da Agricultura e Pecuária do Brasil, MAPA, 2022.

Diante desses argumentos citados acima o trabalho vem com a proposta de desenvolver um medicamento veterinário inovador para cuidados de PETs, trazendo desenvolvimento científico e tecnológico e com potencial para futuros investimentos em âmbito nacional, como também renovar e aprimorar os medicamentos existentes na área acaricida.

6 CONCLUSÕES

Conforme resultados obteve-se a nanoemulsão com ativo Fluralaner e esta demonstrou-se estável até o momento.

Sendo confirmado a estabilidade da nanoemulsão através dos resultados de tamanho de partícula, Índice de Polidispersão e Potencial Zeta.

Também se realizou o desenvolvimento de uma metodologia conforme a validação parcial apresentada. Esta validação parcial resultou em uma metodologia linear para quantificação do ativo na nanoemulsão e, a partir disto realizou-se a precisão intermediária da nanoemulsão resultando em uma média de recuperação de 84,1%. (excluindo o resultado da amostra 5 que aparentemente sofreu uma interferência em sua preparação).

Através dos espectros obtidos com a espectroscopia de infravermelho juntamente com dados obtidos da análise de Microscopia de Força Atômica pode-se confirmar a formação das nanogótulas características da nanoemulsão, com formato esférico, sem alterações na interface e superfície. Estas análises foram importantes para se atestar tanto a morfologia das nanoestruturas quanto os tamanhos médios que estão de acordo com os estudos prévios de DLS.

Com o conjunto de resultados obtidos até esta etapa, pode-se concluir que obteve-se êxito no desenvolvimento da formulação da nanoemulsão com ativo Fluralaner. Foi estabelecida sua estabilidade através das análises de DLS. Desenvolveu-se um método validado para avaliação e recuperação do ativo após nanoencapsulação.

Este conjunto de dados, complementado através da espectroscopia de infravermelho e a microscopia de força atômica possibilita avaliar a morfologia e estrutura molecular do fármaco, o que comprova o sucesso da nova formulação proposta.

Para conclusão do trabalho foram realizados ensaios de segurança (HET-CAM) no qual se comprovou que a nanoformulação não provoca irritabilidade ou toxicidade que são características do ativo Fluralaner.

Quanto a eficácia *in vitro* (TIA) realizou-se testes comparativos com as nanoformulações desenvolvidas em relação ao ativo com taxa de mortalidade para as 3 concentrações testadas obtendo-se uma média de 96% de eficácia de mortalidade e um rendimento de aproximadamente de 50% em relação ao ativo comercializado. Considerando a formulação com 0,1mg/mL obteve-se uma eficácia *in vitro* duas vezes (2X) maior para a amostra de nanoformulação com uma concentração de fármaco dez vezes (10X) menor

Diante de todos os resultados apresentados no trabalho podemos concluir de forma robusta que todos os objetivos foram alcançados. Foi desenvolvida uma nanoemulsão contendo o fármaco Fluralaner, apresentando estabilidade, segurança, eficácia e inovação com grande potencial para aplicação no mercado industrial veterinário PET e agropecuário brasileiro.

REFERENCIAS

ALLEN Jr, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9.ed.** Porto Alegre: Artmed Editora, 2013.

ALVES, O. L. **Cartilha sobre nanotecnologia.** Brasília: ABDI. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial, 2010.

ALVES, O. L. Nanotecnologia, nanociência e nanomateriais: quando a distância entre presente e futuro não é apenas questão de tempo. **Parcerias estratégicas**, Brasília, v. 9, n. 18, p. 23-40, 2010.

AMANTINO, C. F. *et al.* **Development of 3d skin equivalents for application in photodynamic biostimulation therapy assays using curcumin nanocapsules.** Heliyon, [S.I.], 2024.

ANTON, N.; VANDAMME, T. F. Nano-emulsions and micro-emulsions: Clarifications of the critical differences. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 28, n. 5, p. 978-985, 2011.

APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais 'espaço lá embaixo'. **Química nova**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 212-225, 2020. Disponível em: <https://quimicanova.sbq.org.br/pdf/RV20190374>. Acesso em: 10/04/2025.

AULTON, M. A. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 4 ed. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2016.

AZEVEDO, M. M. M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. In: **Workshop do curso: tópicos especiais em química inorgânica IV - introdução à nanotecnologia: um enfoque químico.** 2002.

BAYKARA, M.Z., SCHWARZ, U.D. Atomic force microscopy: methods and applications, 3th ed., Turkey Elsevier, 2016.

BINNIG, G.; QUATE, C. F.; GERBER, C. Microscópio de força atômica. **Physical Review Letters** , [S.I.], v. 56, n. 9, p. 930, 1986.

CHAUDHARY, P.; MISHRA, M. K. Nanotechnology in food packaging: A review. **Environmental Chemistry Letters**, [S.I.], v. 19, p. 2527–2540, 2021.

DALVI, S. *et al.* Estimation of Fluralaner from Bulk and Dosage Form By Novel RP-HPLC Technique. **International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences**, [S.I.], [s.n.], [s.d.], p 2581-3277.

DURÁN, N.; MARCATO, P. D.; TEIXEIRA, Z. **Nanotecnologia e nanobiotecnologia: conceitos básicos**. Disponível em:

<http://www.cienciaviva.org.br/arquivo/cdebate/012nano/Nano>

[tecnologia_e_Nanobiotecnologia.pdf](#) . Acesso 21 de janeiro de 2018.

DURÁN, N.; MARCATO, P. D.; TEIXEIRA, Z. Nanotecnologia e nanobiotecnologia: conceitos básicos. Laboratório de Química Biológica e Laboratório de Biotecnologia da Universidade Estadual de Campinas. São Paulo, Brasil, 2011.

Entre presente e futuro não é apenas questão de tempo. **Parcerias Estratégicas**, Brasília, v. 9, n. 18, p. 23-40, 2010.

FEYNMAN, R. P. (1960) *There's Plenty of Room at the Bottom*. **Engineering and Science**, Pasadena v. 23, n. 5, p. 22-36, 1960.

FOURIE, J. *et al.* *Efficacy of Fluralaner against D. canis in canine dermatology*. **Journal of Veterinary Dermatology**, [S.I.], v. 26, n. 4, p. 234-240, 2015.

FOURIE, J. J. *et al.* Eficácia do fluralaner administrado por via oral (Bravecto™) ou da imidacloprida/moxidectina aplicada topicamente (Advocate®) contra a demodicose generalizada em cães. **Parasitas & vetores** , [S.I.], v. 8, p. 1-7, 2015.

GASSEL, M. *et al.* The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. **Insect biochemistry and molecular biology**, [S.I.], v. 45, p. 111-124, 2014.

ROHDICH N.; ROEPKE R.K.A.; ZSCHIESCHE E. A randomized, blinded, controlled and multicentered field study comparing the efficacy and safety of BravectoTM (fluralaner) against FrontlineTM (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. **Parasite & Vectors**, [S.I.], v.7, p.83, 2014.

GEIM, A. K.; NOVOSELOV, K. S. The rise of graphene. **Nature Materials**, [S.I.], v. 6, p. 183–191, 2007.

GENNARO, A. R. **Remington, a ciência e a prática da farmácia**. Guanabara Koogan, 2004.

GHOSH, S. *et al.* Applications of silver nanoparticles in everyday life. **Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management**, [S.I.], v. 14, 2020.

GUPTA, A.; ERAL, H. B.; HATTON, T. A.; DOYLE, P. S. Nanoemulsions: Formation, properties and applications. **Soft Matter**, [S.I.], v. 12, p. 2826-2841, 2016

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR RREGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **ICH Harmonised Tripartite Guideline- Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2 (R1)**. 2005.

Instituto Pet Brasil, **Crescimento do varejo pet em 2022 16,4% em um ano de resiliência e desafios para o Setor Pet**. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-setoriais/animais-e-estimacao/2023/36a-ro-25-04-2023/release-faturamento-mercado-pet-2022.pdf>. Acesso em: 10/04/2025.

KESIC, D. Strategic analysis of the world pharmaceutical industry. **Management: Journal of Contemporary Management Issues**, [S.I.], v. 1, n. 14, p.59-76, jan. 2009.

LIU, P. *et al.* Public perceptions and willingness-to-pay for nanopesticides. **Nanomaterials**, [S.I.], v. 12, n. 8, p. 1292, 2022.

LEE, J. H. *et al.* Recent advances in the development of biosensors for diseases diagnosis. **Biosensors and Bioelectronics**, [S.I.], v. 141, 2019.

MCCLEMENTS, D. J. Sistemas de administração oral baseados em nanoemulsão para componentes bioativos lipofílicos: nutracêuticos e fármacos. **Administração terapêutica**, [S.I.], v. 4, n. 7, p. 841-857, 2013.

Mordor intelligence, **Tamanho do mercado de parasiticidas animais**, <https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/veterinary-paraciticides-market>, Acesso em: 10/04/2025.

NASIR, A. *et al.* Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. **Frontiers in Chemistry**, [S.I.], v. 8, 2020.

NOVOSELOV, K. S. *et al.* Graphene: Status and prospects. **Science**, v. 306, n. 5696, p. 666–669, 2012. p.1-7, 2015.

PIMENTEL, L. F. *et al.* **Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da Produto veterinário, um mercado promissor**. <https://abifina.org.br/facto/38/artigos/produto-veterinario-um-mercado-promissor> Acesso em: 10/04/2025.

RAMOS-ZANETTI B.G.; PASA-CRECYNSKI T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, [S.I.], v. 89, n.2, p. 95- 101, 2008.

RAO, C. N. R.; RAO, K. Graphene and nanomaterials: The latest advances and future directions. **Journal of Materials Chemistry A**, [S.I.], v. 9, p. 12310–12325, 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, p.14,25jul. 2017.

ROSSI - BERGMANN, B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 60, n.2, p.54-57, 2008.

ROSSI-BERGMANN, A. **Investimentos em nanotecnologia**: um estudo comparativo entre Brasil, China e Rússia. Brasília: Editora JKL, 2008.

SAHOO, S. K.; PARVEEN, S.; PANDA, J. J. The present and future of nanotechnology in human health care. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, [S.I.], v. 3, p. 20-31, 2007.

SANGHI, R.; SINGH, V. Green chemistry for environmental remediation. John Wiley & Sons, 2012.

SINDAN. Anuário Comac 2022 | Síntese de Indicadores, Disponível em: <https://sindan.org.br/wp-content/uploads/2023/05/Comac-Anuario-2022-vf.pdf> Acesso em: 10/04/2025.

SINDAN. Mercado nacional de produtos veterinários. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-setoriais/animais-e-estimacao/2022/35a-ro-09-11-2022/produtos-veterinarios-mercado-nacional.pdf> Acesso em: 10/04/2025.

SIQUEIRA-MOURA, M. P. *et al.* Validated spectrophotometric and spectrofluorimetric methods for determination of chloroaluminum phthalocyanine in nanocarriers. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, Eschborn, v. 65, n. 1, p. 9-14, 2010.

SOLANS, C.; KUNIEDA, H. **Industrial Applications of Microemulsions**. CRC Press, 1997.

SOPPIMATH, K. S. *et al.* Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of controlled release**, [S.I.], v. 70, n. 1-2, p. 1-20, 2001.

TAKESHI, M.; KIKUCHI, T. Substituted benzamide compound and pesticide. Estados Unidos: EP1731512B1, 03 abr. 2005. Disponível em:
[https://patents.google.com/patent/EP1731512B1/en?q=\(fluralaner\)&oq=fluralaner&sort=old](https://patents.google.com/patent/EP1731512B1/en?q=(fluralaner)&oq=fluralaner&sort=old).
Acesso em: 7 abr. 2025.

TOMALIA, D. A. *et al.* Dendritic nanostructures and their bioapplications. **Chemical Reviews**, Washington, v. 107, p. 1171–1190, 2007.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. United States Pharmacopeia. 24th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000. p. 2149-2163.

UNITED STATES PHARMACOPEIA.USP. United States Pharmacopeia 2014 -1224: transfer of analytical procedures. Rockville U.S.: **Pharmacopeial Convention**, 2014

VALENTINI, S.R.; SOMMER W.A.; MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos. *Arquivos do Mudi*, Maringá, v.11, n. 2, p. 26-31, 2007.