## UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Tese

Inovação Tecnológica em Fármacos: desenvolvimento de um sistema polimérico biodegradável para prevenção de hipocalcemia em ruminantes.

**Rubens Alves Pereira** 

### **RUBENS ALVES PEREIRA**

Inovação Tecnológica em Fármacos: desenvolvimento de um sistema polimérico biodegradável para prevenção de hipocalcemia em ruminantes.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Sanidade Animal).

### **Orientador:**

Marcio Nunes Corrêa

Co-Orientador (es):

**Eduardo Schmitt** 

Luiz Francisco Machado Pfeifer

Pelotas, 2012

# Banca examinadora: Prof. Dr. Marcio Nunes Corrêa, Universidade Federal de Pelotas (Orientador) Dr. Cássio Cassal Brauner, Universidade Federal de Pelotas Prof. Dr. Francisco Augusto Burkert Del Pino, Universidade Federal de Pelotas Prof. Dra. Viviane Rohrig Rabassa, Universidade Federal de Pelotas Dr. Augusto Schneider, Universidade Federal de Pelotas (Suplente)

### **Agradecimentos**

Em primeiro lugar agradeço à Deus e àqueles que estiveram ao meu lado sempre: meus amados pais e irmãos. Aos primeiros por me permitirem ter chegado até aqui com tanto sacrifício; aos segundos, por sempre acompanharem meus passos, fazendo-me sentir especial.

À minha querida e amada Fabi por me amar e apoiar sempre! Te amo muito e dou graças pela estrutura de suporte mútuo que construímos e que alimentamos constantemente, mesmo que momentaneamente à distância.

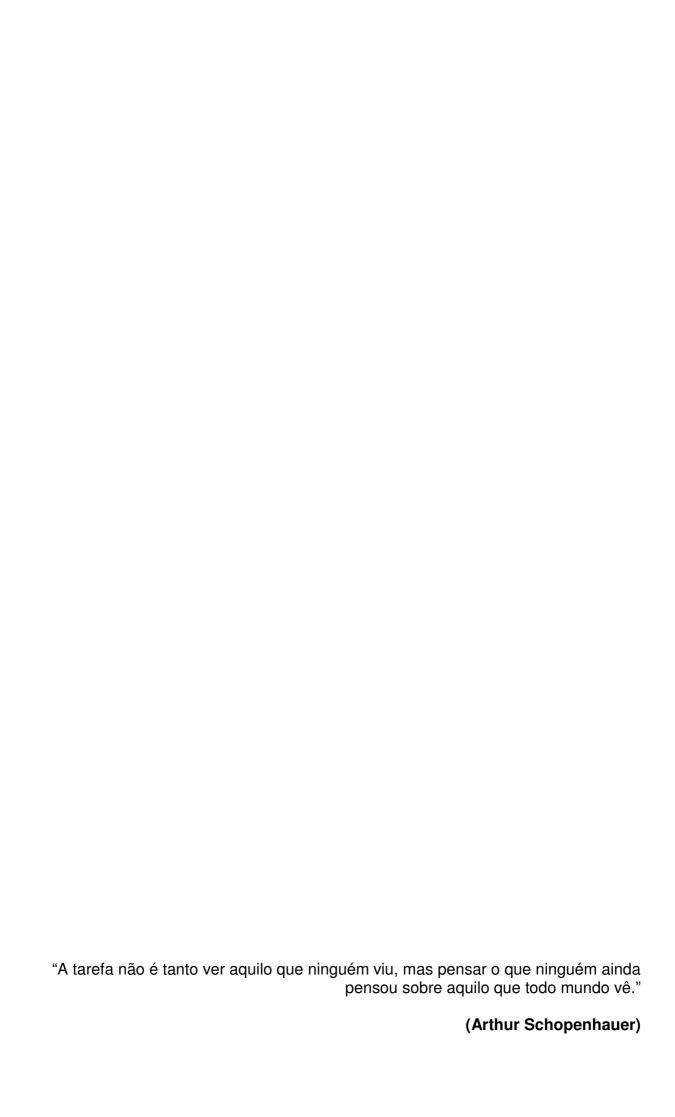
Aos amigos distantes por me fazerem sentir que se passaram dias desde nosso último encontro, ainda que tenham transcorridos anos desde a última despedida.

Aos grandes mestres e meus orientadores Dr. Marcio Nunes Corrêa e Francisco Del Pino que sempre tiveram palavras elogiosas e de incentivo ao meu trabalho. Muito obrigado por terem confiado em mim e acreditado no meu potencial.

Aos Doutores Luiz Pfeifer, Eduardo Schmitt, Augusto Schneider, Viviane Rabassa e Cássio Brauner, pelos grandes ensinamentos e pela amizade.

À família NUPEEC. Obrigado por ter me acolhido e me recebido como parte da família. Aos seus integrantes e alguns já ex-integrantes que foram fundamentais em muitas etapas desta minha caminhada.

Por fim, ao Programa de Pós-graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas pela oportunidade de realizar meu doutorado. Ao CNPq pelo apoio financeiro para a realização deste projeto e à CAPES, pela concessão de bolsa durante o meu doutoramento.



### Resumo

PEREIRA, Rubens Alves. Inovação Tecnológica em Fármacos: desenvolvimento de um sistema polimérico biodegradável para prevenção de hipocalcemia em ruminantes. 2012. 43f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Na produção pecuária, o periparto de vacas e ovelhas é uma fase muito importante, pois é caracterizada por diversas mudanças no metabolismo do animal. Quando os mecanismos homeostáticos de controle não funcionam corretamente, surgem as chamadas "doenças de produção". Uma das mais comuns é a hipocalcemia, a qual pode causar grandes prejuízos até mesmo em sua fase subclínica e, por isso, tem sido alvo de muitos estudos, norteados principalmente pela busca de estratégias de prevenção. Em particular, a administração de complexadores de cálcio no periparto de ruminantes é algo bastante investigado, pois sua utilização no pré-parto pode servir para adaptar o sistema de controle da hipocalcemia. Porém, a administração destas substâncias tem sido feita através da alimentação, da água ou por soluções injetáveis, o que acaba dificultando sua utilização. Para tentar superar estas limitações foi desenvolvido um dispositivo intravaginal, baseada em uma matriz de polímeros biodegradáveis, contendo a impregnação de derivados ácidos complexadores de cálcio. A redução dos níveis de cálcio total e ionizado ao patamar subclínico, pode manter o organismo em alerta para responder melhor às demandas repentinas de cálcio e assim manter sua homeostase durante o pós parto. O dispostivo desenvolvido foi testado através de ensaios clínico-farmacêuticos em ovelhas, os quais demonstraram ser a via vaginal uma alternativa para administração de fármaços e fundamental para o sucesso terapêutico pretendido. O produto desenvolvido apresenta grande potencial para prevenção de hipocalcemia e sua extrapolação para vacas leiteiras requer uma adaptação adequada.

Palavras-chave: Hipocalcemia. Polímero biodegradável. Inovação Farmacêutica.

### **Abstract**

PEREIRA, Rubens Alves. **Pharmaceutical Innovation: development of a biodegradable polymer system for the prevention of hypocalcemia in ruminants.** 2012. 43f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas

In livestock production, the peripartum of cows and sheep is a very important period because it is characterized by several changes in the animals metabolism. When the homeostatic control mechanisms do not work properly, arise the known "production" diseases". One of the most common disease is hypocalcemia, which can cause great economic losses even in its subclinical period and, therefore, has been the focus in studies, mainly guided by the search of prevention strategies. Particularly, the administration of calcium chelators on peripartum of ruminants is quite well investigated for their use in pre-partum, because may of them serve to adapt the control system of hypocalcemia. However, administration of those substances has been used through feed, water or by injection solutions, which makes it difficult to use. Aiming to overcome these limitations we developed an intravaginal device, based on a matrix of biodegradable polymer containing impregnating calcium complexation acid derivatives. The reduction total and ionized calcium level, can keep the alert body to better meet sudden demand of calcium, maintaining your homeostasis during the pospartum. The device for has been tested through clinical trials in sheep, which proved to be an alternative to vaginal administration of drugs and essential to the success desired therapeutic. The product developed has great potential for prevention of hypocalcemia and its extrapolation to dairy cows requires adequate adaptation.

Keywords: Hypocalcemia. Biodegradable polymer. Pharmaceutical innovation.

# CONFIDENCIAL