



# Apresentação de seminário

Alexandre Ferreira Bilhalva



Benefícios da utilização de um sistema de liberação prolongada de eprinomectina injetável em bovinos de corte

Pelotas, 14 de outubro de 2015

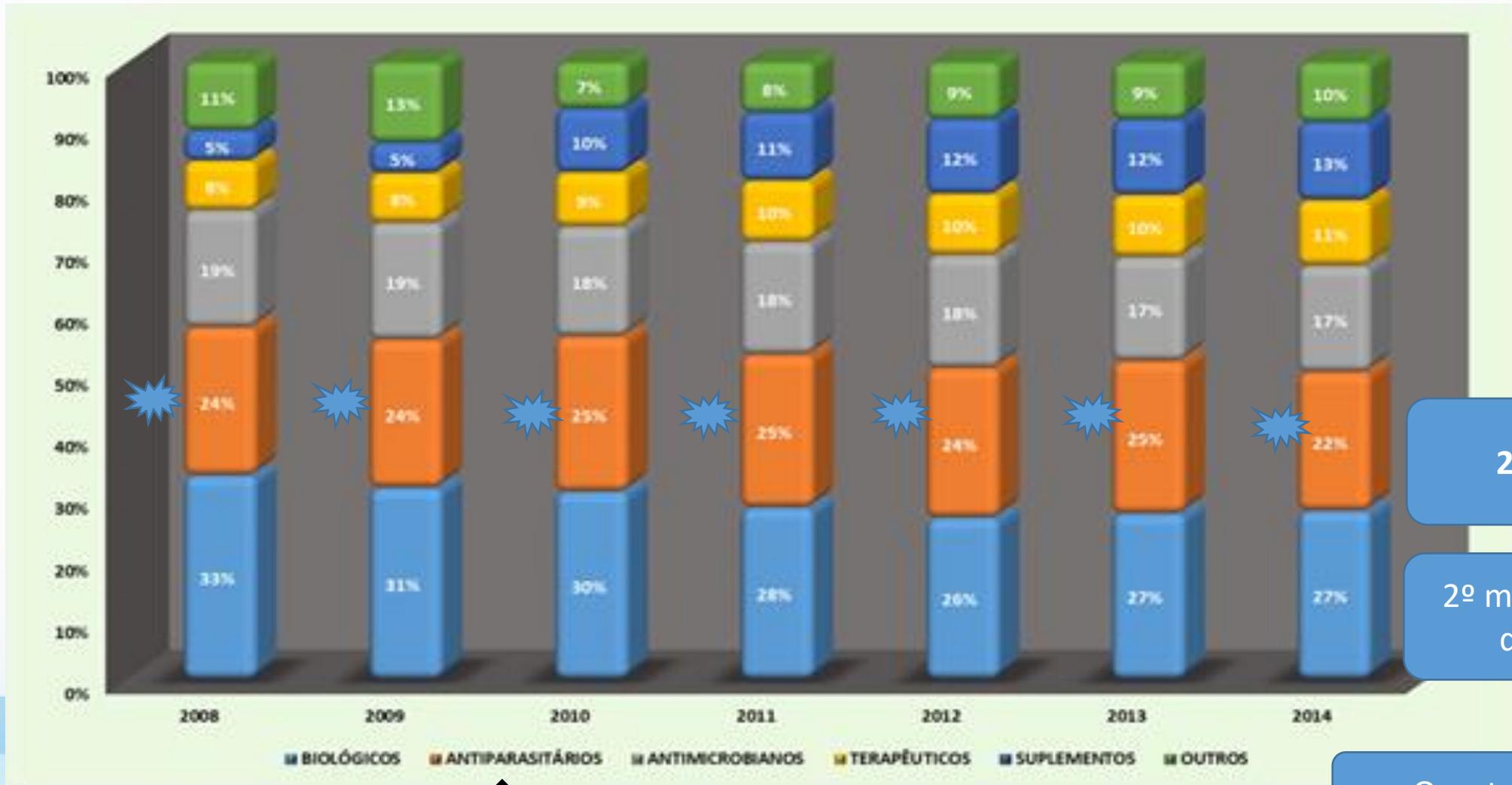
# Sumário



- Proposta;
- Artigo;
- Revista;
- Principais impactos de parasitas;
- Medidas preventivas e terapêuticas;
- Eprinomectina;
- Liberação prolongada;
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão;
- Conclusão.



# Por que parasitologia?

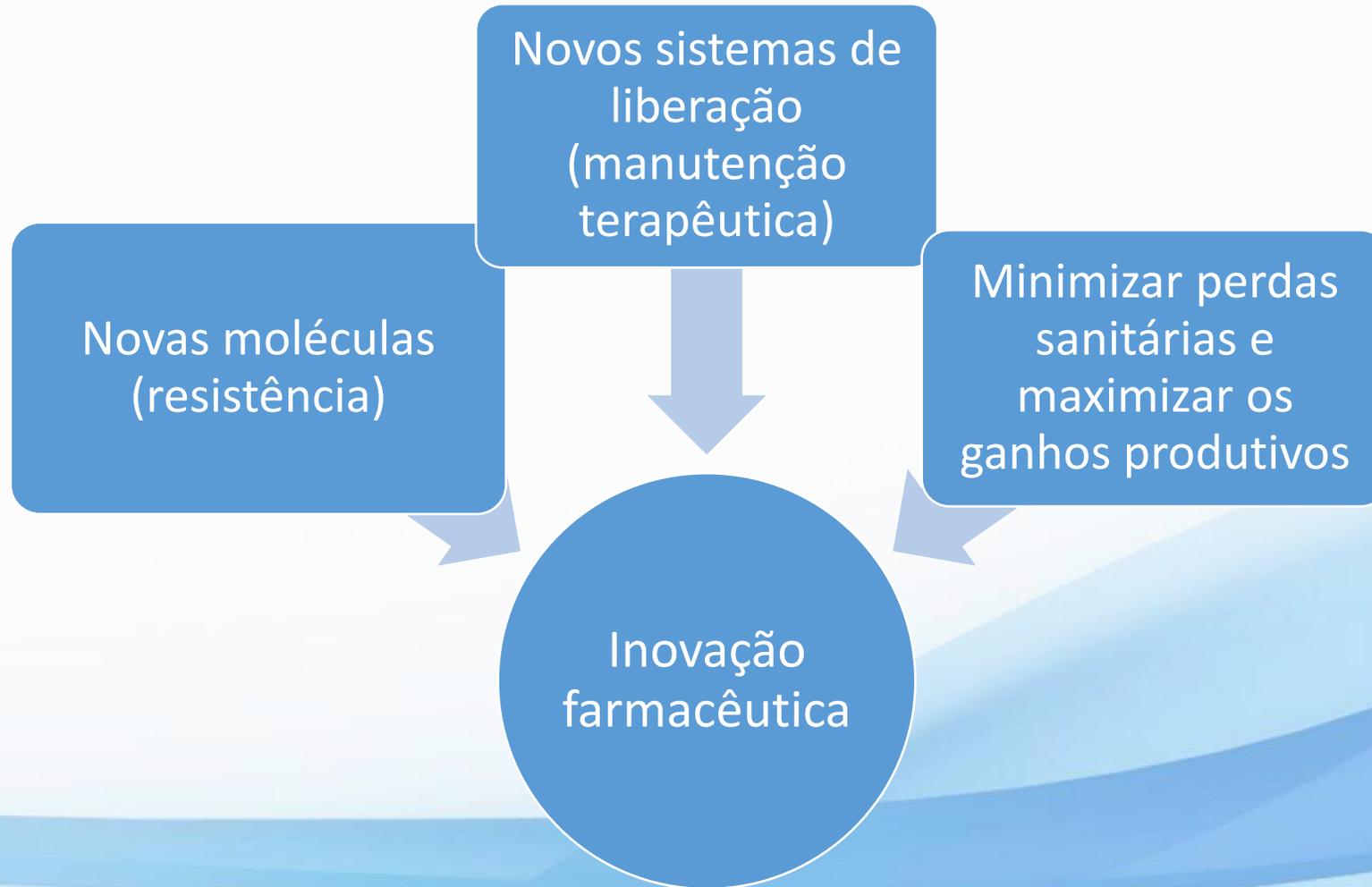


22% - 2014

2º maior mercado do mundo

Oportunidades...

# Busca de novos fármacos e formulações...



# E no NUPEEC?



Inovação  
farmacêutica



Cálcio e  
Fósforo



Novas  
possibilidades...



# Artigo



Veterinary Parasitology 192 (2013) 332–337



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Veterinary Parasitology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vetpar](http://www.elsevier.com/locate/vetpar)



Persistent efficacy and production benefits following use of extended-release injectable eprinomectin in grazing beef cattle under field conditions

B.N. Kunkle<sup>a,\*</sup>, J.C. Williams<sup>b</sup>, E.G. Johnson<sup>c</sup>, B.E. Stromberg<sup>d</sup>, T.A. Yazwinski<sup>e</sup>,  
L.L. Smith<sup>f</sup>, S. Yoon<sup>a</sup>, L.G. Cramer<sup>a</sup>

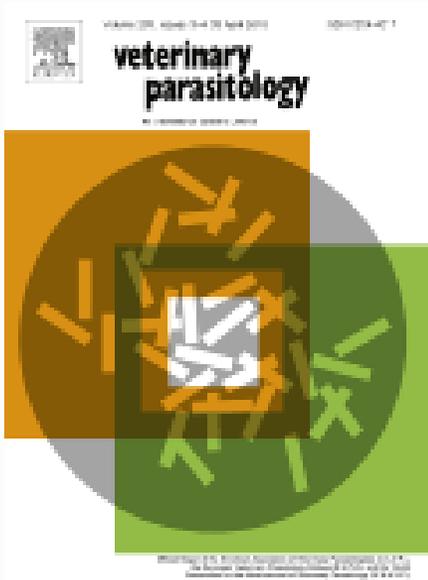
JCR Impact Factor: 2.46

Março de 2013

# Revista



## Veterinary Parasitology



Helmintologia

Entomologia

Protozoologia

Qualis: A1 (Zootecnia e  
Med. Vet)

- Prevenção de doenças;
- Patologia;
- Tratamentos;
- Epidemiologia;
- Controle de parasitas.

# Principais impactos negativos de parasitas em bovinos?



## Produtividade

Composição/qualidade de carcaça

Capacidade reprodutiva

Conversão alimentar

Produção leiteira

Perda de peso



# Ciclo de infecção



- Gado parasitado



Fezes parasitadas



Solo com a presença de ovos e larvas



Perdas produtivas ao longo de mais de uma temporada de pastejo!

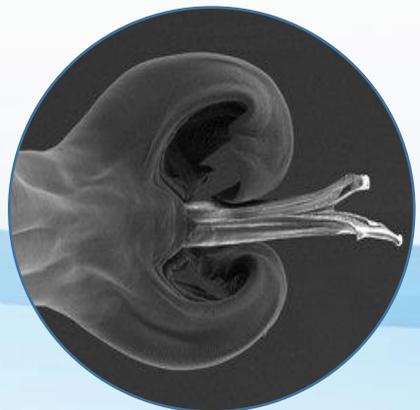
# Medidas preventivas e terapêuticas antihelmínticas

Cronograma das doses, desenv. formulações de longa duração, fármacos eficientes;

Diminuir ao máximo o nível de larvas no solo;

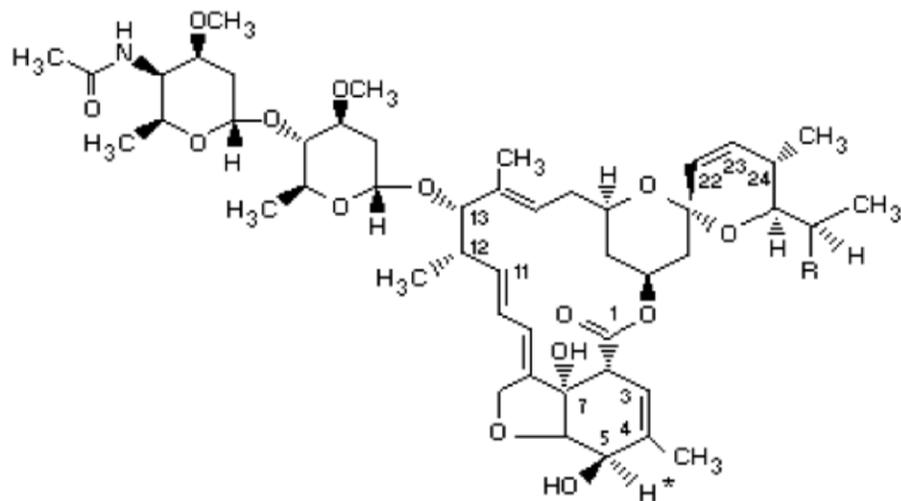
Inibir a reinfecção dos animais;

**Eprinomectina**



# O que é a eprinomectina?

Figure 1. Chemical structure of eprinomectin



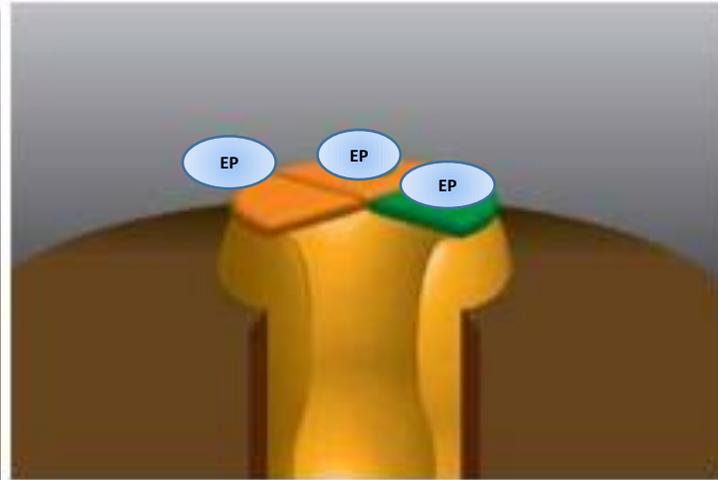
Composto semi-sintético

Lactonas macrocíclicas

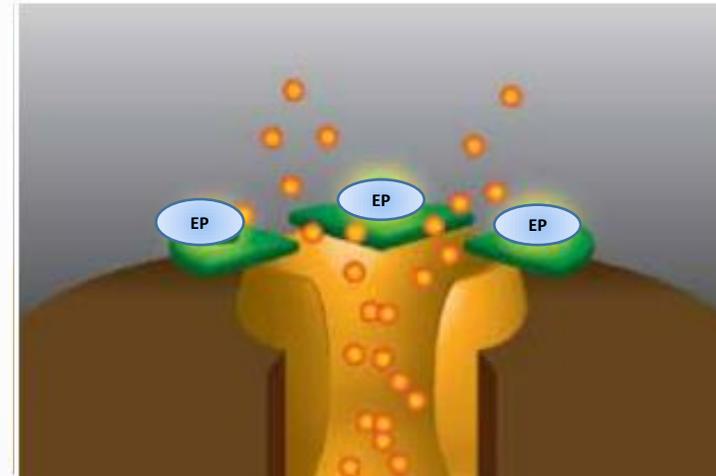
Fármaco de segunda geração  
do grupo das avermectinas

Utilizada como composto  
endectocida para bovinos e  
outras espécies

# Mecanismo de ação - Eprinomectina



A eprinomectina se liga seletivamente e com alta afinidade aos receptores de glutamato.



Com a ligação do fármaco, a membrana se torna hiperpolarizada - interfere na função normal da célula.

# Principais espécies de atuação



## Parasitas gastrointestinais

- *Cooperia oncophora* – Adulto e L4
- *Cooperia punctata*– Adulto e L4
- *Cooperia surnabada*– Adulto e L4
- *Haemonchus placei*– Adulto
- *Oesophagostomum radiatum*– Adulto
- *Ostertagia lyrata*– Adulto
- *Ostertagia ostertagi*– Adulto e L4
- *Trichostrongylus axei*– Adulto e L4
- *Trichostrongylus colubriformis*– Adulto

## Parasitas pulmonares

*Dictyocaulus viviparus*– Adulto

Larva de dípteros

*Hypoderma bovis*

Ácaros

*Sarcoptes scabiei var. bovis*

Atuais produtos no mercado?



Duração +- 28 dias

Aplicação tópica

Eprinomectina

Duração entre 42 – 63 dias

Aplicação subcutânea

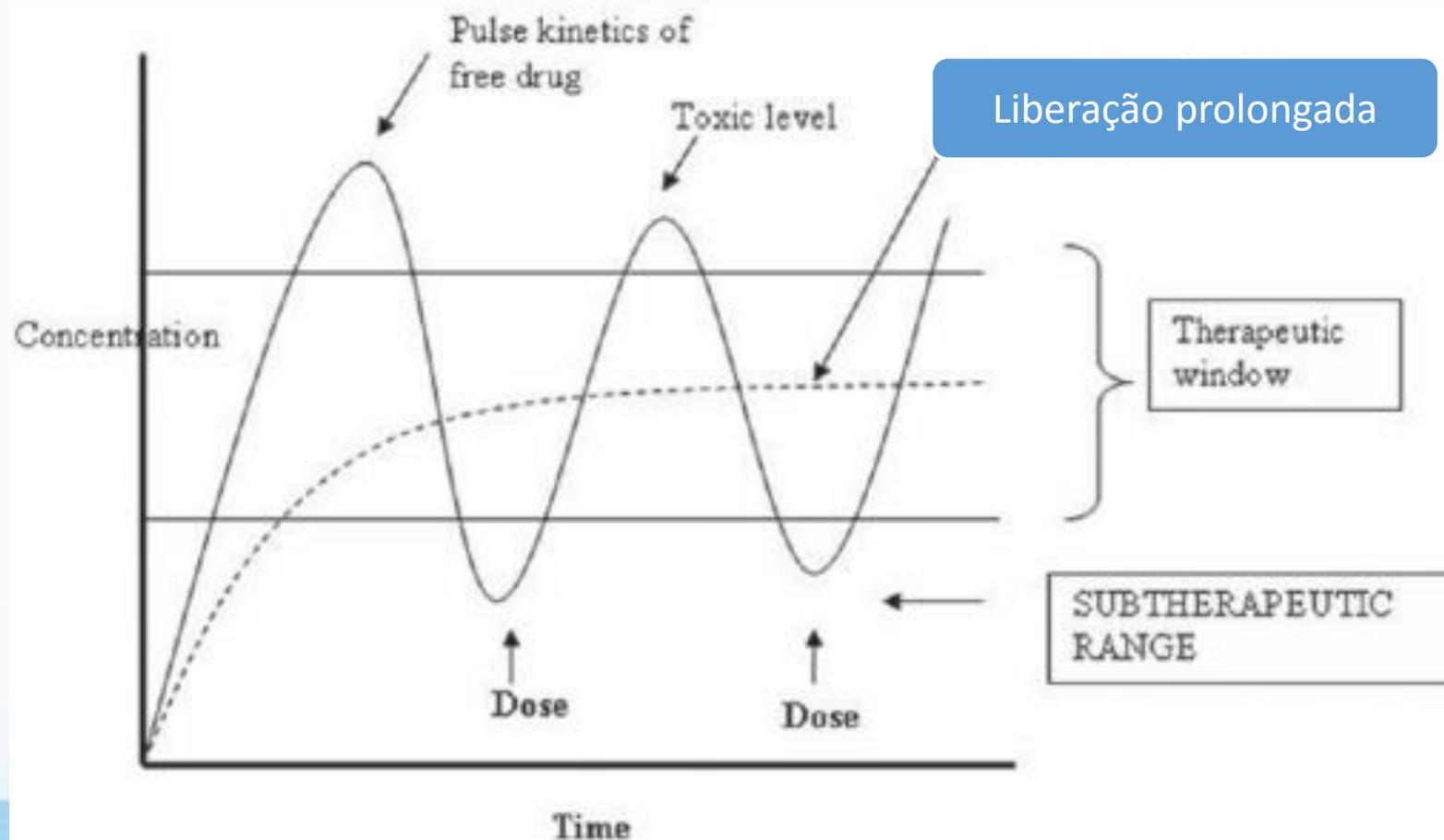
Ivermectina

Duração entre +- 42 dias

Aplicação subcutânea

Abamectina

# Vantagens da liberação prolongada



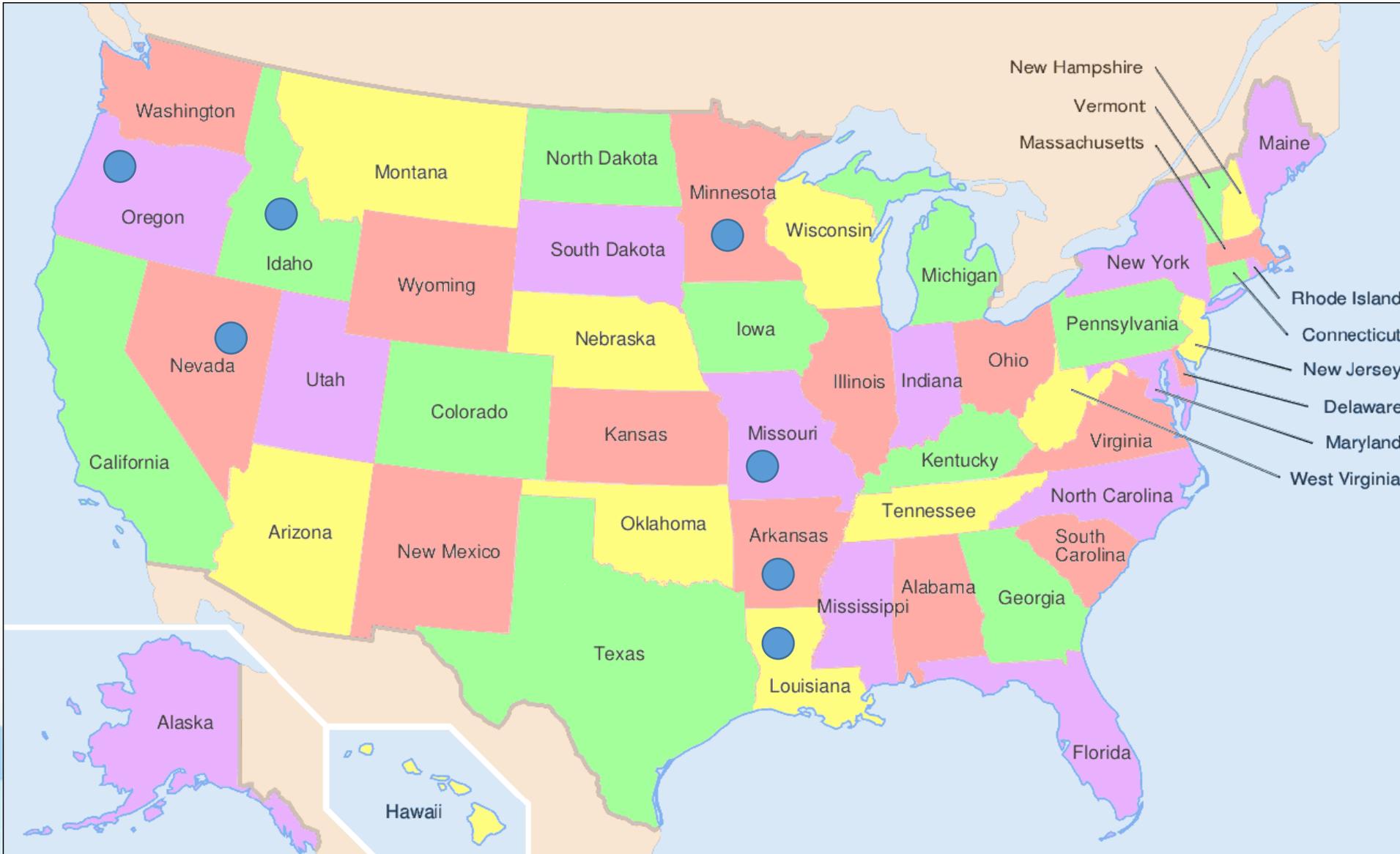
# Objetivo



- Confirmar a eficácia de um composto injetável de liberação prolongada de eprinomectina, em bovinos de corte submetidos a pastejo.



# Metodologia



7 locais - EUA

# Metodologia



475 animais – Angus e raças híbridas de corte



226 fêmeas

249 machos castrados



Peso: 133 – 335 kg (dia: -5 ao dia 0)

Idade: 3 – 12 meses

67 – 68 animais/localidade

Animais naturalmente infectados



Confirmação por  
análise fecal



# Metodologia



50 mg de eprinomectina em um sistema co-solvente com metilpirrolidona (30% v/v), e triacetina (qs)

Formulação (1ml do TRATAMENTO)

50 mg de PLGA (75:25)

Hidroxitolueno butilado – antioxidante (conservante)

Liberação controlada de eprinomectina

# Metodologia

- **PLGA**

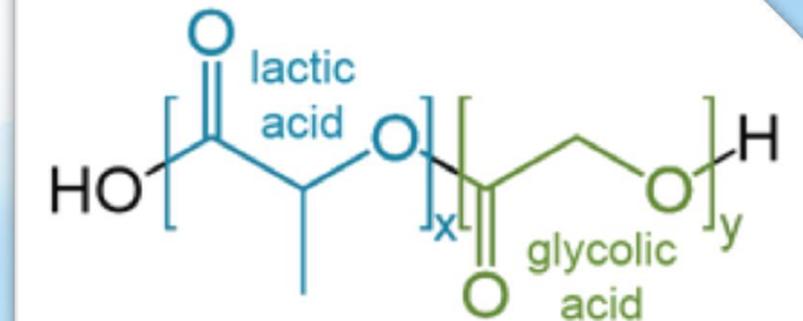


L-ácido láctico-co-ácido glicólico

Biodegradável (hidrólise)

Formação de uma matriz  
polimérica *in vivo*

Atóxico

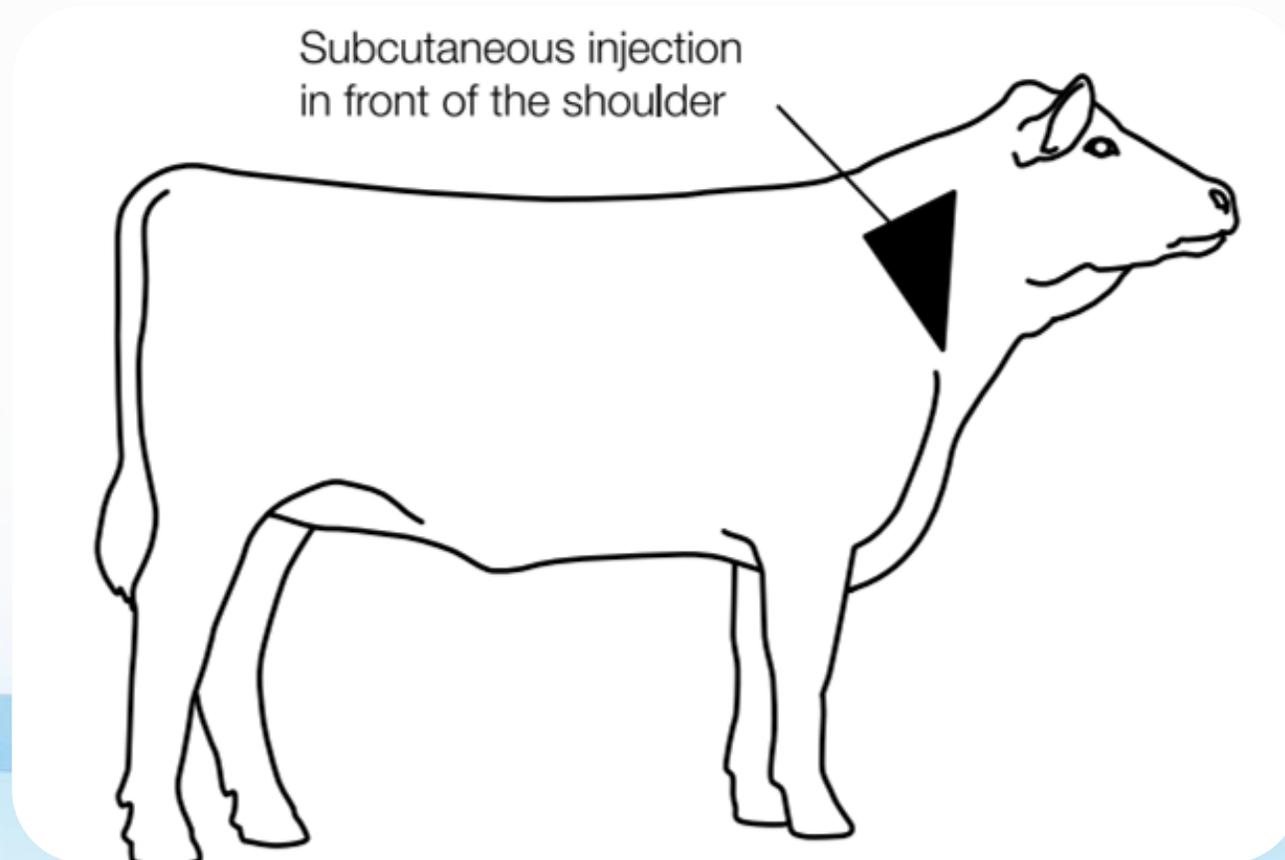


$x$  and  $y$  indicate the number of times each unit repeats.

# Metodologia



## Local, método de aplicação e formação da matriz polimérica



V

Via subcutânea, 1ml/50kg

# Metodologia



- **Delimitação – Blocos randomizados**

Baseado no peso pré-tratamento



Dentro das replicatas cada animal foi randomicamente alocado a um tratamento

3 animais

1 animal

**Total – 17 controles e 51 tratados por propriedade**

Grupo TRATADO- (veículo  
PLGA 75:25 – 1 ml/50 kg)

GRUPO CONTROLE – (veículo  
farmacológico - 1 ml/50 kg)

# Metodologia



- Amostras de fezes foram coletadas antes e após a aplicação para verificação e identificação de parasitas

Antes: entre o dia -5 e 0

Após: dias 28, 56, 84 e 120



Ovos

# Pesagem



- A pesagem foi realizada para formar os grupos do estudo e calcular a dose utilizada para cada animal, e foi feita da seguinte forma:

Antes: entre o dia -5 e 0

Após: dias 28, 56, 84 e 120



Todos os animais foram observados de hora em hora nas primeiras 4h pós- aplicação, e após esse período uma vez ao dia pelo menos

# Método estatístico

Eliminação de ovos

Grupo CONTROLE – veículo farmacológico

Grupo TRATADO – form. liberação prolong.



$$\% \text{ eficácia} = [C - T/C] \times 100$$

**C** – média geométrica do veículo (controle);  
**T** – média geométrica do tratado.

Comparação de grupos:  
Wilcoxon rank sum test.

$$\alpha = 0,05$$

# Resultados

# Resultados



Média geométrica de ovos de parasitas **não foi diferente significativamente ( $p > 0,05$ )** entre os grupos, antes do tratamento

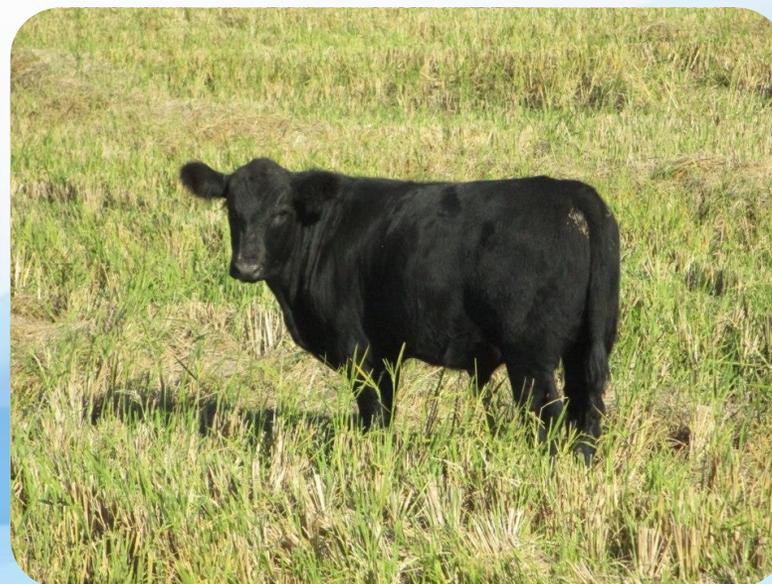
A eficácia na eliminação foi maior ou igual a 91% em todos os períodos.

		Days after treatment			
		28	56	84	120
Louisiana	Control	28 (1.74) [1.0–490.0]	22 (1.60) [3.0–810.0]	14 (1.19) [2.0–233.0]	19 (1.13) [1.7–117.0]
	EpERI	<1 <sup>b</sup> ((1.62) [0.0–65.3])	<1 <sup>b</sup> ((0.90) [0.0–67.0])	<1 <sup>b</sup> ((0.17) [0.0–2.0])	<1 <sup>b</sup> ((0.35) [0.0–9.0])
	Efficacy	98%	98%	>99%	>99%
Arkansas	Control	61 (1.08) [4–224]	191 (1.87) [2–1374]	359 (1.29) [36–3240]	220 (1.52) [10–2278]
	EpERI	<1 <sup>b</sup> ((0.84) [0–18])	1 <sup>b</sup> ((0.90) [0–20])	2 <sup>b</sup> ((1.03) [0–46])	3 <sup>b</sup> ((1.26) [0–518])
	Efficacy	99%	>99%	>99%	98%
Idaho	Control	19 (1.54) [0–110]	14 (1.66) [0–80]	11 (1.28) [0–50]	2 (1.40) [0–30]
	EpERI	0 <sup>b</sup> ((0.34) [0–10])	0 <sup>b</sup> ((0.34) [0–10])	0 <sup>b</sup> (0)	0 <sup>b</sup> (0)
	Efficacy	>99%	>99%	100%	100%
Missouri	Control	42 (1.28) [3.6–320.6]	18 (0.87) [1.4–115.8]	34 (1.15) [1.4–209.8]	21 (1.43) [0.2–104.2]
	EpERI	2 <sup>b</sup> ((0.91) [0.0–27.6])	2 <sup>b</sup> (1.01) [0.0–26.0]	<1 <sup>b</sup> ((0.21) [0.0–1.6])	<1 <sup>b</sup> ((0.46) [0.0–3.6])
	Efficacy	96%	88%	>99%	99%
Minnesota	Control	12 (1.42) [0.0–148.5]	11 (1.21) [1.0–90.5]	8 (1.14) [0.0–44.0]	8 (0.94) [0.0–56.0]
	EpERI	<1 <sup>b</sup> ((0.67) [0.0–12.0])	<1 <sup>b</sup> ((0.97) [0.0–104.5])	<1 <sup>b</sup> ((0.46) [0.0–14.0])	<1 <sup>b</sup> ((0.26) [0.0–3.0])
	Efficacy	96%	93%	99%	99%
Wisconsin	Control	6 (1.32) [0.0–50.4]	3 (1.38) [0.0–52.8]	6 (1.22) [0.0–86.4]	4 (1.12) [0.0–35.6]
	EpERI	<1 <sup>b</sup> ((0.44) [0.0–8.6])	<1 <sup>b</sup> ((0.38) [0.0–8.0])	<1 <sup>b</sup> ((0.24) [0.0–2.6])	0 <sup>b</sup> ((0.12) [0.0–1.2])
	Efficacy	97%	94%	99%	>99%
Oregon	Control	84 (1.56) [0–760]	58 (1.84) [0–590]	19 (2.12) [0–380]	17 (1.40) [0–190]
	EpERI	3 <sup>b</sup> ((1.82) [0–290])	4 <sup>b</sup> ((2.10) [0–440])	2 <sup>b</sup> ((1.63) [0–200])	1 <sup>b</sup> ((1.24) [0–60])
	Efficacy	96%	94%	91%	95%

# Resultados



O peso dos animais **não foi diferente ( $p > 0,05$ )** entre o grupo TRATADO e o CONTROLE, **antes do tratamento**, em nenhuma propriedade.





Study site	Treatment	Weight gain (kg) to study Day 120 <sup>b</sup> Probability <sup>c</sup>
Louisiana <sup>d</sup>	Control <sup>e</sup>	91.9 [36.2%]
	Eprinomectin ERI	122.3 [48.3%] $P < 0.05$
Arkansas <sup>d</sup>	Control	38.0 [22.5%]
	Eprinomectin ERI	57.1 [33.7%] $P < 0.05$
Idaho <sup>d</sup> ←	Control	69.5 [26.3%]
	Eprinomectin ERI	78.1 [29.5%] $P = 0.16$ ←
Missouri	Control	48.5 [26.6%]
	Eprinomectin ERI	72.1 [39.6%] $P < 0.05$
Minnesota <sup>d</sup>	Control	73.4 [34.0%]
	Eprinomectin ERI	79.9 [37.3%] $P < 0.05$
Wisconsin <sup>d</sup>	Control	90.2 [40.7%]
	Eprinomectin ERI	112.2 [50.6%] $P < 0.05$
Oregon <sup>d</sup>	Control	91.8 [45.6%]
	Eprinomectin ERI	121.1 [60.6%] $P < 0.05$

Ganho de peso foi maior no grupo **TRATADO** ( $p < 0,05$ ), até a pesagem do dia 120 em 6 das 7 propriedades

# Discussão



- Maior nível de desafio -> Arkansas e Louisiana;
- Menor nível de desafio -> Minnesota e Wisconsin



*Cooperia e Ostertagia* -> gêneros mais encontrados em todos as propriedades

A capacidade anti-helmíntica da formulação foi evidente em todos os locais de estudo



Média foi do grupo tratado, até a coleta 120 foi  $\geq 95\%$  de redução na contagem de ovos, quando comparado com controle -> **redução nas taxas de contaminação do solo.**

## Ganho de peso

- Ganho de peso médio do grupo tratado com a formulação de liberação prolongada foi **19,91 kg maior que o grupo controle**, demonstrando um grande benefício da formulação nos ganhos de carcaça;



**Resultados ainda melhores**



**Todos** animais tivessem sido injetados –  
**menor infecção do solo**



## Conclusão

A formulação de liberação prolongada de eprinomectina foi de forma segura e eficaz, capaz de tratar e prevenir infecções por endoparasitas, além de aumentar o ganho de peso de bovinos de corte submetidos a pastejo, com apenas uma aplicação.



**Obrigado!**



# Apresentação de seminário

Alexandre Ferreira Bilhalva



Benefícios da utilização de um sistema de liberação prolongada de eprinomectina injetável em bovinos de corte

Pelotas, 14 de outubro de 2015