



Universidade Federal de Pelotas
Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária



**BIODISPONIBILIDADE RELATIVA DE CÁLCIO
ORAL A PARTIR DE FORMIATO, CITRATO E
CARBONATO DE CÁLCIO**

Fernando Guimarães e Guilherme Voss

Pelotas, maio de 2014



Orientadores: Josiane Feijó e Rafael Prietsch



PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS



0022-3565/05/3133-1217-1222\$20.00

THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS

Copyright © 2005 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

JPET 313:1217-1222, 2005

Vol. 313, No. 3

81893/1199547

Printed in U.S.A.

Relative Bioavailability of Calcium from Calcium Formate, Calcium Citrate, and Calcium Carbonate

Robert P. Hanzlik, Stephen C. Fowler, and Daniel H. Fisher

Departments of Medicinal Chemistry (R.P.H.) and Pharmacology and Toxicology (S.C.F.), University of Kansas, Lawrence, Kansas; and AAI Development Services, Shawnee, Kansas (D.H.F.)

Received December 17, 2004; accepted February 18, 2005

FATOR DE IMPACTO: 3,89

- Local: Bagé – RS
- Orientação: Med.Vet. Cristiano Nunes Rosa



Análises sorológicas (PPT, fibrinogênio)



Contagem diferencial de leucócitos



Eritrograma e leucograma

Outros (Coproparasitológico)



Análises Bioquímicas

- Glicose
- Uréia
- **Fosfatase alcalina**
- **Cálcio total**
- etc



CÁLCIO



IMPORTÂNCIA NO METABOLISMO?

1,5 % do peso corporal
 99 %= ossos
 1 %= fluidos corporais

Cálcio Total
 mg/dL

40% ligado
 às proteínas

60%

10% Complexado

50 % Ca^{+2}



Valores de referência de cálcio

Humanos

Vaca leiteira

9-11 mg/dL

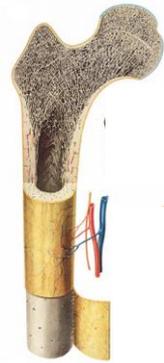
8-12 mg/dL



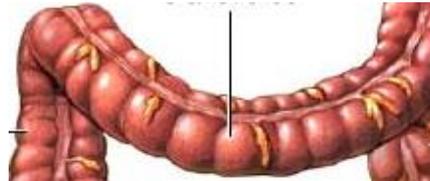
HOMEOSTASE DO CÁLCIO

QUAIS HORMÔNIOS?

↓ Ca



Ação osteoclástica

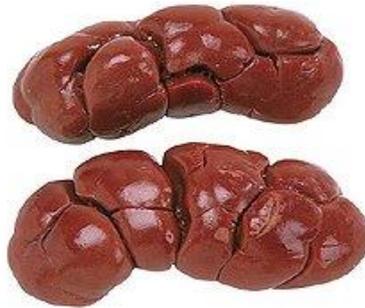
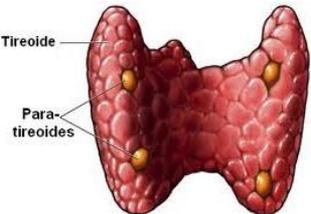


↓ 1,25 (OH)₂ D₃

↑ 25 (OH) D₃

↑ 1,25 (OH)₂ D₃ (calcitriol)

↑ PTH



1 α- hidroxilase

Colecalciferol (pele e dieta)
Vitamina D₃

TH ↑ Calcitonina



OSTEOPOROSE



X

E NA VACA LEITEIRA?



- Envelhecimento
- Crônica

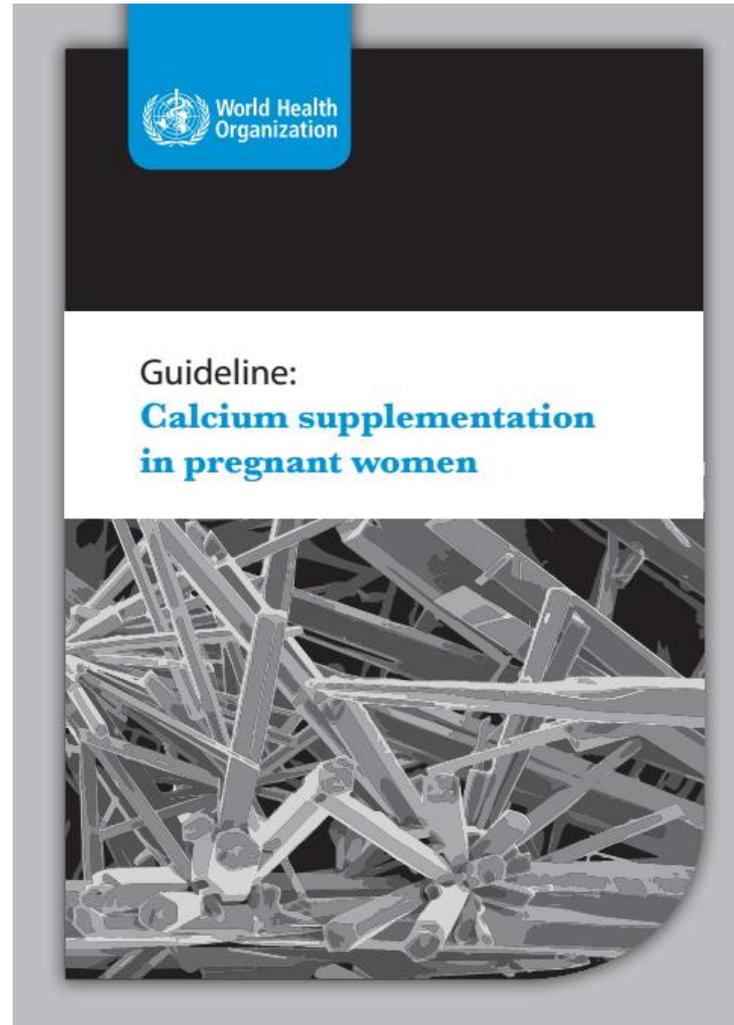
- Periparto
- Transitória

Perda de 9 a 13% de Ca ósseo



HIPOCALCEMIA PUERPERAL

EM HUMANOS

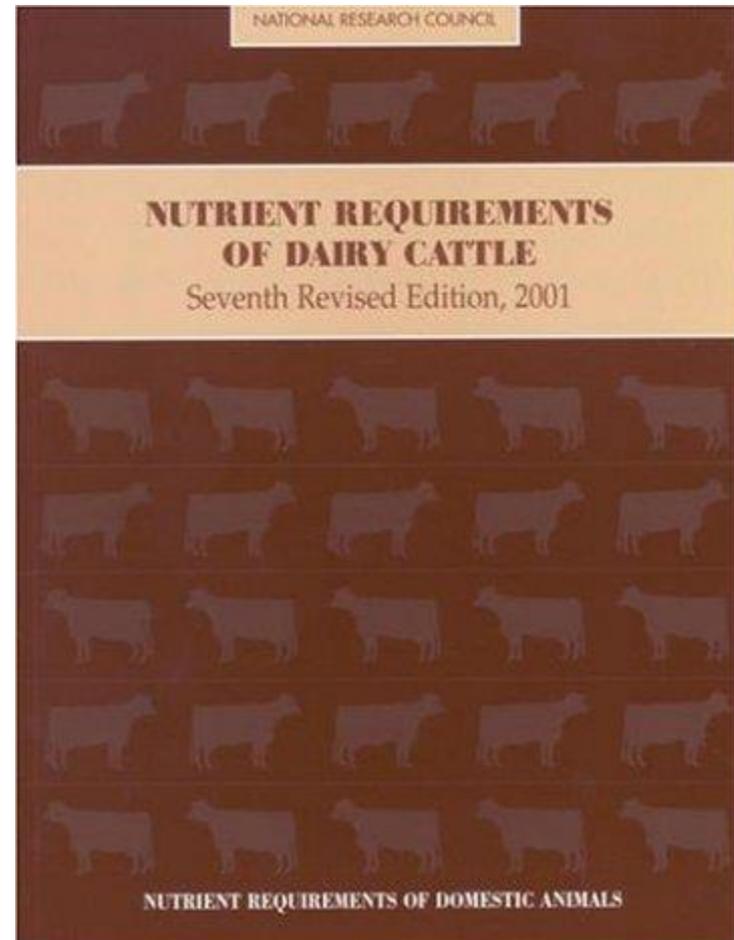


→ *Guideline* lançado em 2013



HIPOCALCEMIA PUERPERAL

EM VACAS LEITEIRAS

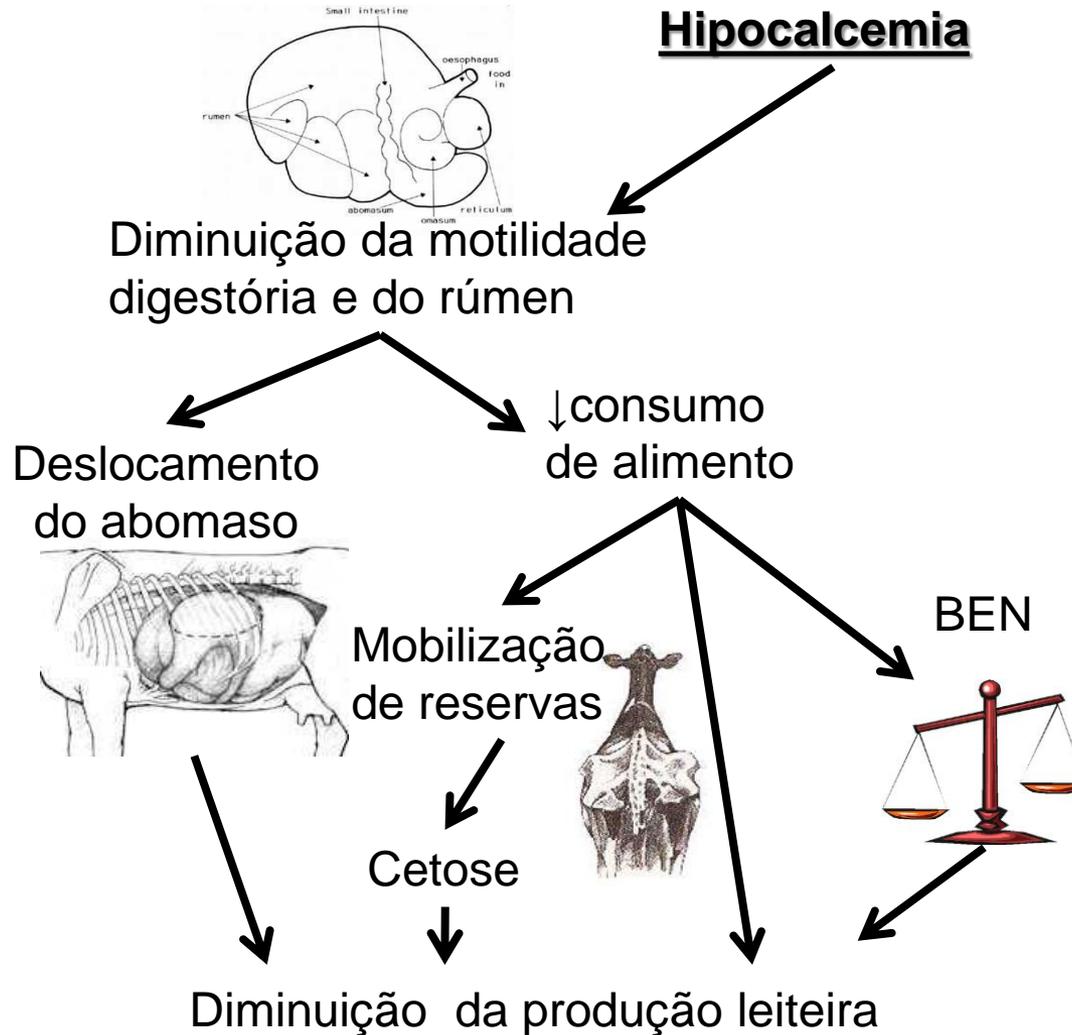


→ NRC (2001)

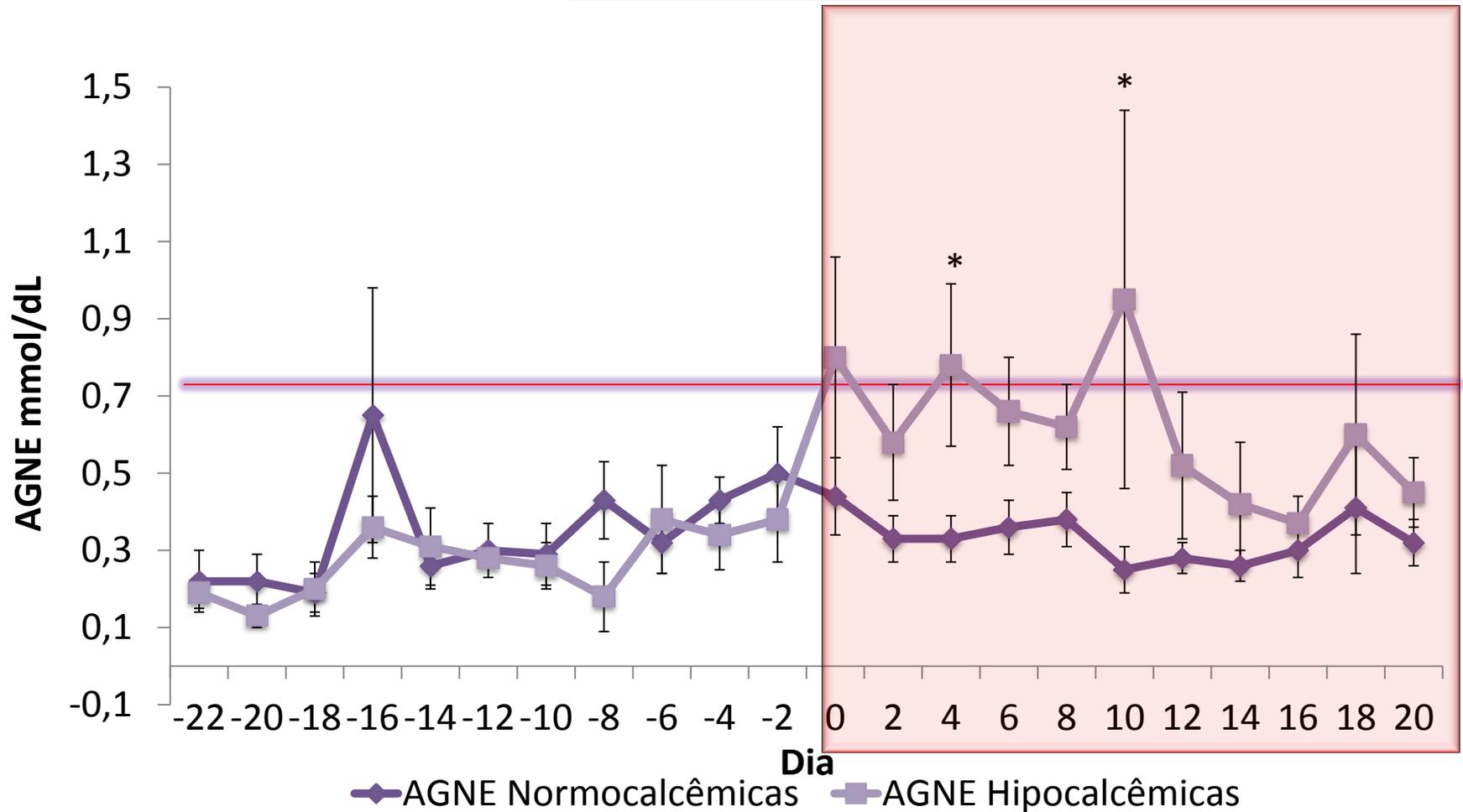


HIPOCALCEMIA PUERPERAL

EM VACAS LEITEIRAS



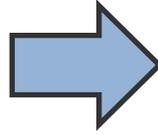
HIPOCALCEMIA PUERPERAL



Concentrações de ácido graxo não esterificado (AGNE) em vacas normo e hipocalcêmicas durante o período de transição. (Schmitt et al., 2008)



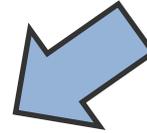
**CONDIÇÃO
HIPOCALCÊMICA**



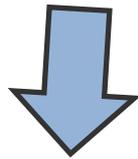
**ESTRATÉGIAS
TERAPÊUTICAS**



**FONTES DE
CÁLCIO VIA
ORAL**



FARMACOCINÉTICA



BIODISPONIBILIDADE





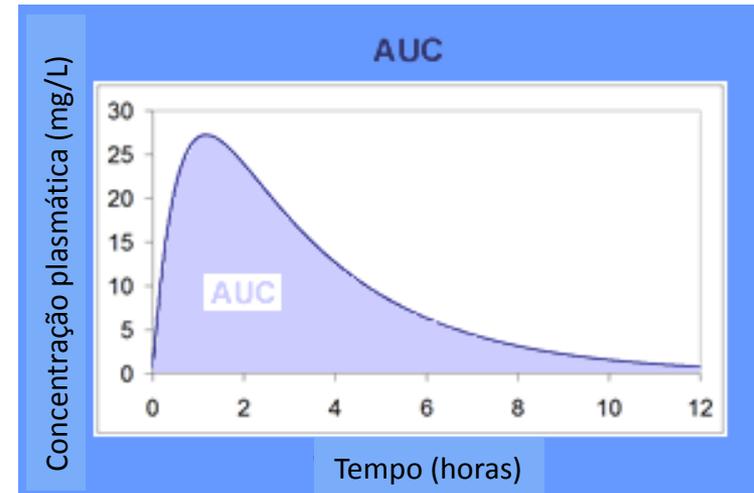
BIODISPONIBILIDADE



**PARÂMETRO
FARMACOCINÉTICO**



ADME



ÁREA SOB A CURVA = CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA x TEMPO

Comparar a biodisponibilidade de dose única por via oral, de formiato, citrato e carbonato de cálcio





- 14 Mulheres saudáveis (19 – 33 anos);
- Dose única de 1200 mg de cálcio;
- Controle: Metilcelulose;
- Duração: 4 dias diferentes;
- Determinação de cálcio total e hormônio da paratireóide intacto (iPTH).



TEMPO
(min)

0

30

60

90

135

180

225

270

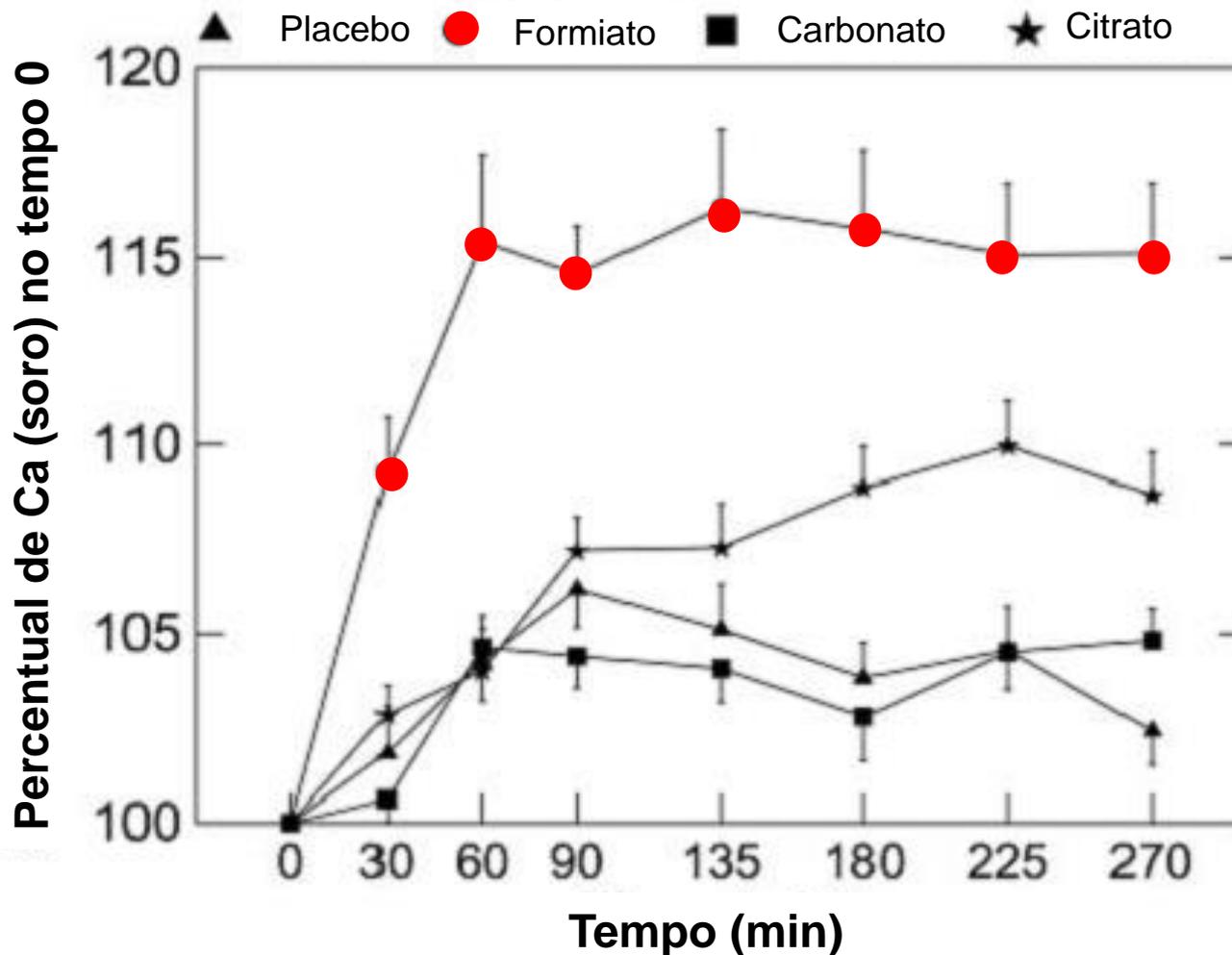


Fig. 1. Mudanças na concentração de Ca no soro após administração de placebo ou 1200 mg de cálcio na forma de carbonato, citrato ou formiato demonstrado como média \pm média desv.pad. ($n = 14$).

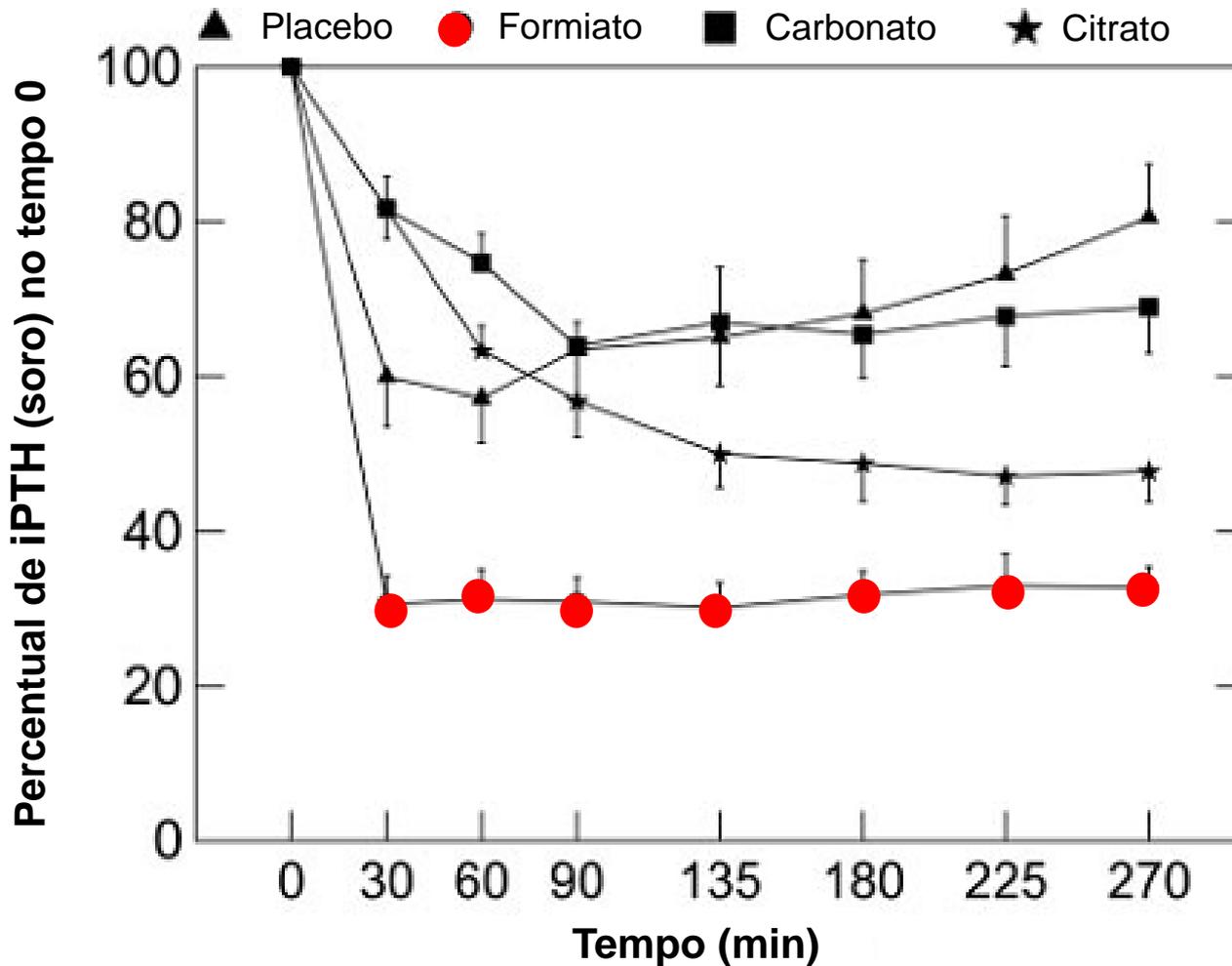


Fig. 2. Mudanças na concentração de iPTH no soro após administração de placebo ou 1200 mg de cálcio na forma de carbonato, citrato ou formiato demonstrado como média \pm média desv.pad. ($n = 14$).

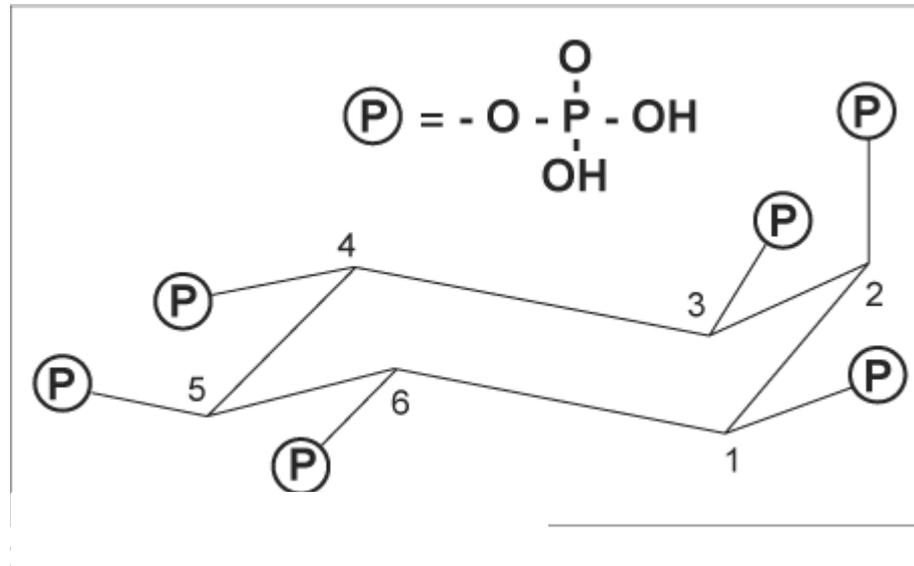
TABELA 1

Valores farmacocinéticos para aumento de Cálcio sérico após administração de Carbonato de Cálcio, Citrato de Cálcio, Formiato de Cálcio ou Placebo

Valores utilizados são a média e o intervalo de confiança de 95%.

	Placebo	Carbonato	Citrato	Formiato
ΔC_{\max} (mg/dl)	0.81 (0.58–1.05)	0.72 (0.56–0.89)	1.11 (0.94–1.29)	2.14 (1.77–2.51)
ΔC_{\max} (%)	8.1 (5.8–10.4)	7.4 (5.6–9.2)	11.6 (9.5–13.6)	21.4 (17.4–25.4)
ΔAUC (mg · min/dl)	107 (59–154)	91 (58–125)	178 (141–214)	373 (308–437)

- Absorção por difusão passiva e transporte ativo;
- Ácido fítico e sua influência na absorção de cálcio;



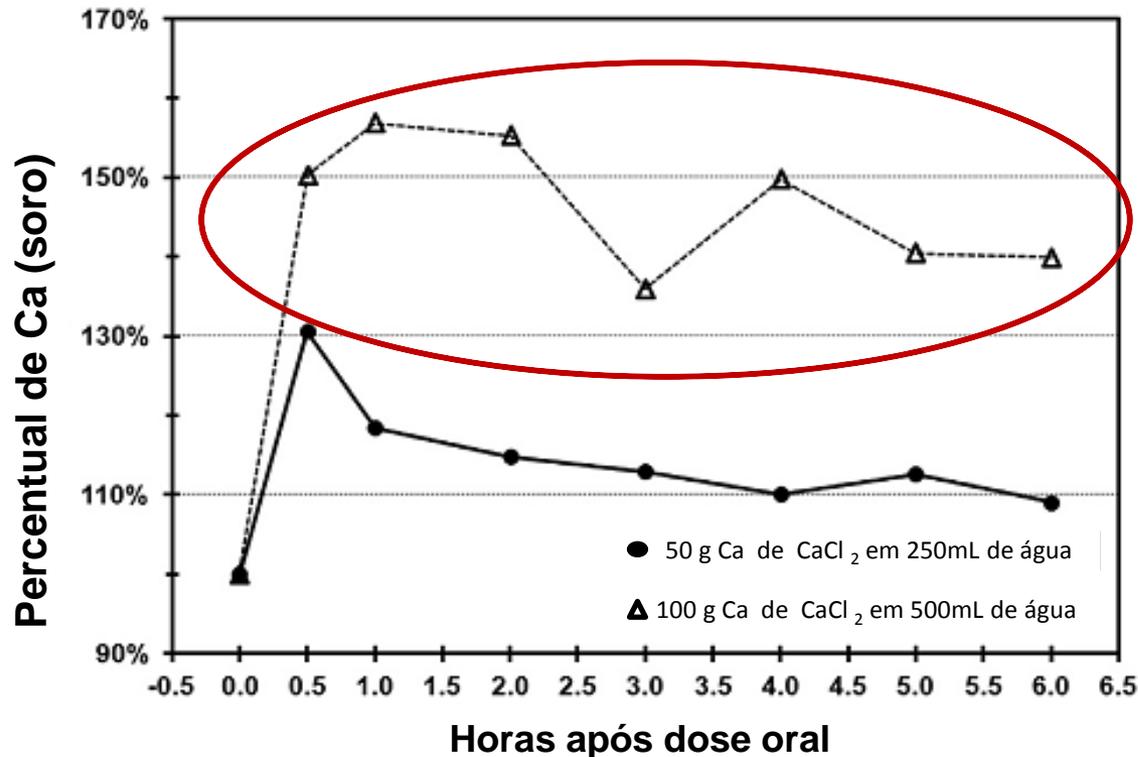
- Concentração sérica de Ca + iPTH = biomarcador farmacodinâmico;

CÁLCIO VIA ORAL EM VACAS LEITEIRAS

CaCl₂



50g



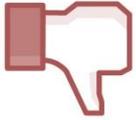
100g



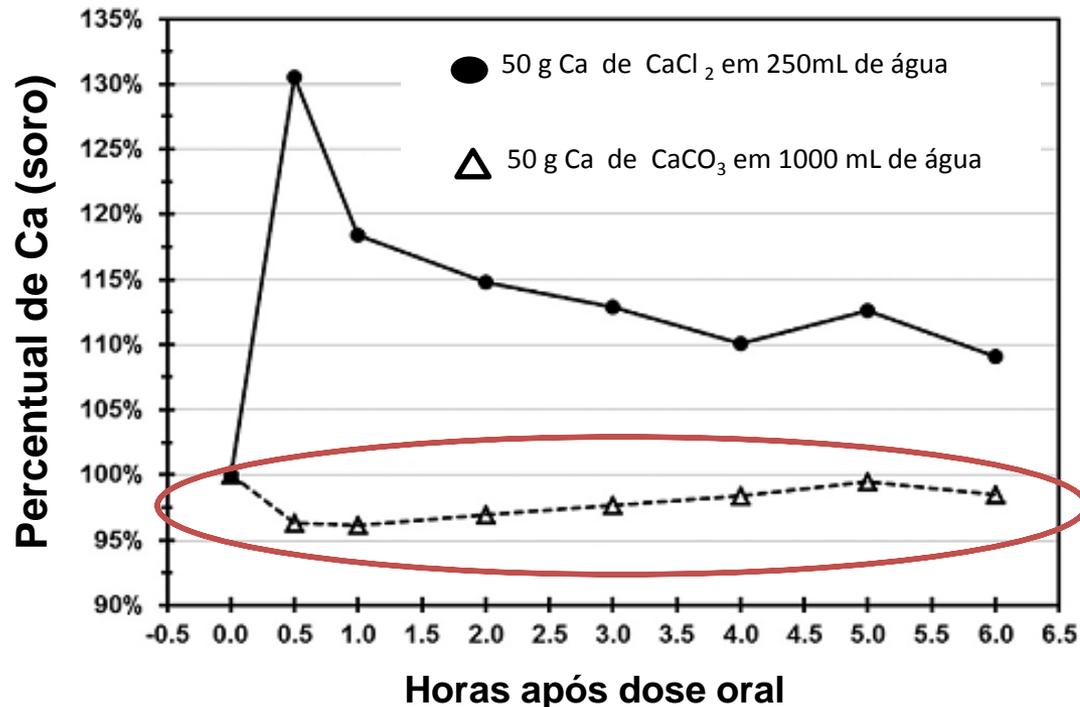
CALCITONINA

Fig. 3. Efeito de duas doses diferentes de cloreto de cálcio oral na concentração total de cálcio, expresso em percentual. Dados são de vacas Jersey não-prenhas e não lactantes ($n = 8$ para dose de 50g e $n = 4$ para a dose de 100g).

CÁLCIO VIA ORAL EM VACAS LEITEIRAS



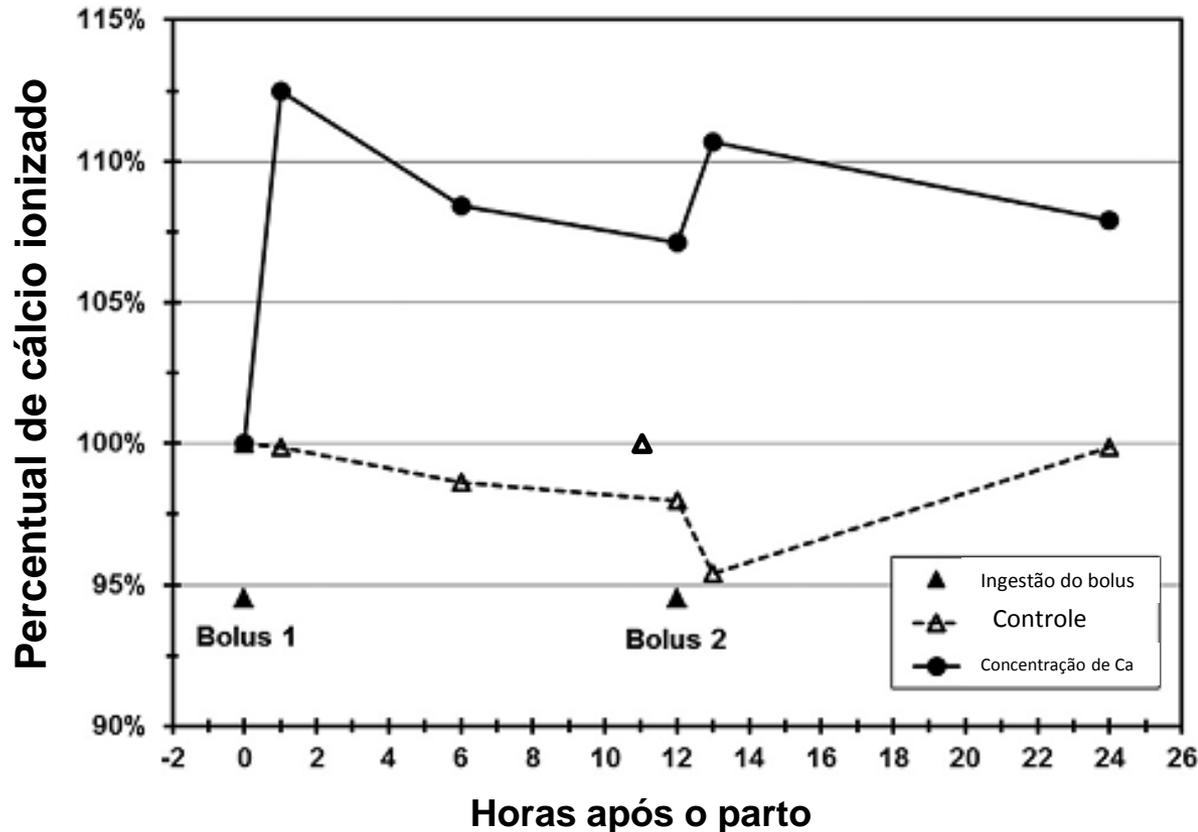
Alcaliniza o sangue



50g

Fig. 4. Efeito de cloreto de cálcio e carbonato de cálcio via oral na concentração total de cálcio plasmático. Dados são de 8 vacas Jersey não-prenhas e não lactantes.

CÁLCIO VIA ORAL EM VACAS LEITEIRAS

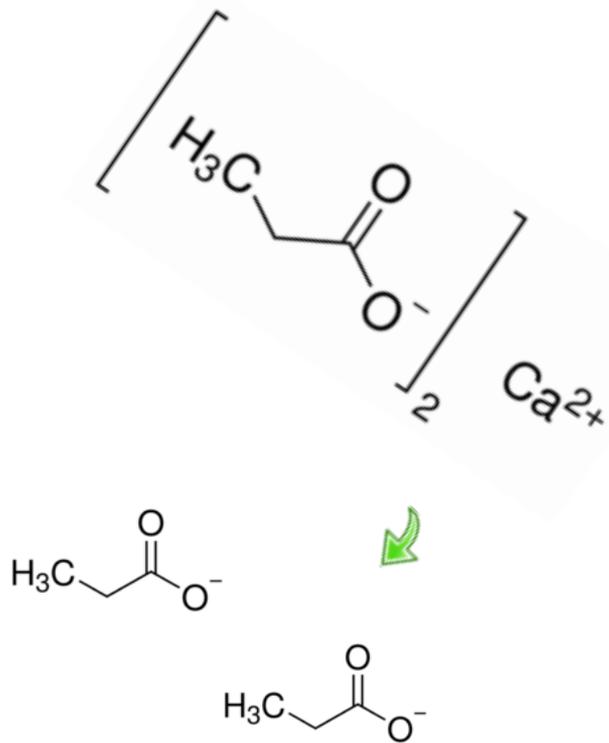


Liberação controlada

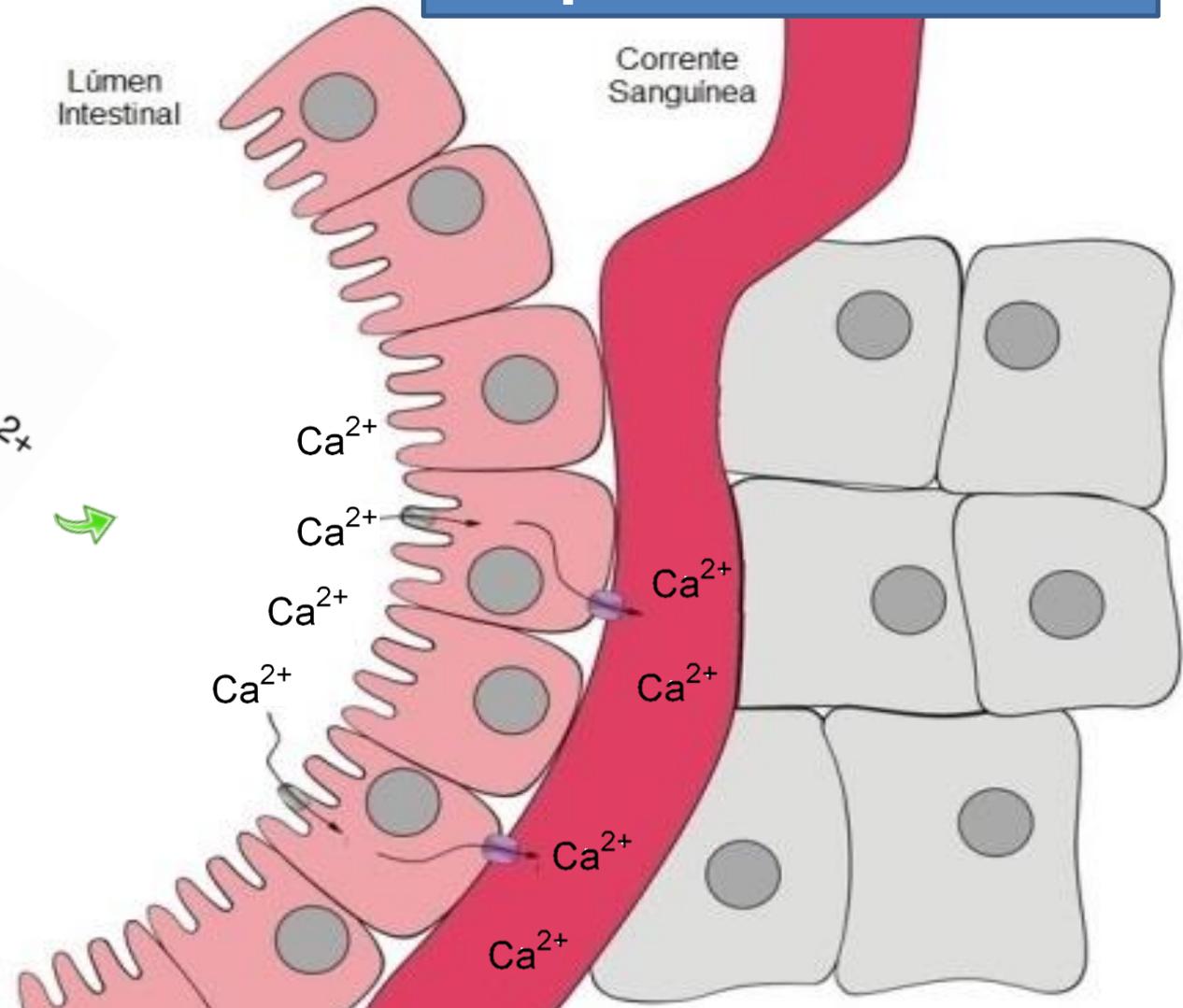
Fig. 5. Efeito da administração de dois bolus oral de cálcio (Bovikalc, Bioehringer Ingelheim Vet-medica) na concentração de cálcio ionizado (percentual). Dados são de 20 vacas Holstein com hipocalcemia puerperal.

CÁLCIO VIA ORAL EM VACAS LEITEIRAS

Propionato de cálcio



Precursor gliconeogênico





CALFORM®

Composição:

11,4% de cálcio (Formiato de cálcio) + 0,1%
magnésio

Lançamento: 2009



CALFORM PLUS®

Composição:

170g Formiato de cálcio + 2,6g magnésio

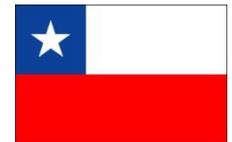
Lançamento: 2009



CALFORM ENERGY®

Composição: 11,2% (Formiato de cálcio) + 0,11% de magnésio + propilenoglicol + ácido propiônico

Lançamento: 2012



CALFON ORAL®

Composição: 170g Formiato de cálcio + 4,2g Cloreto de magnésio

Lançamento: 2013



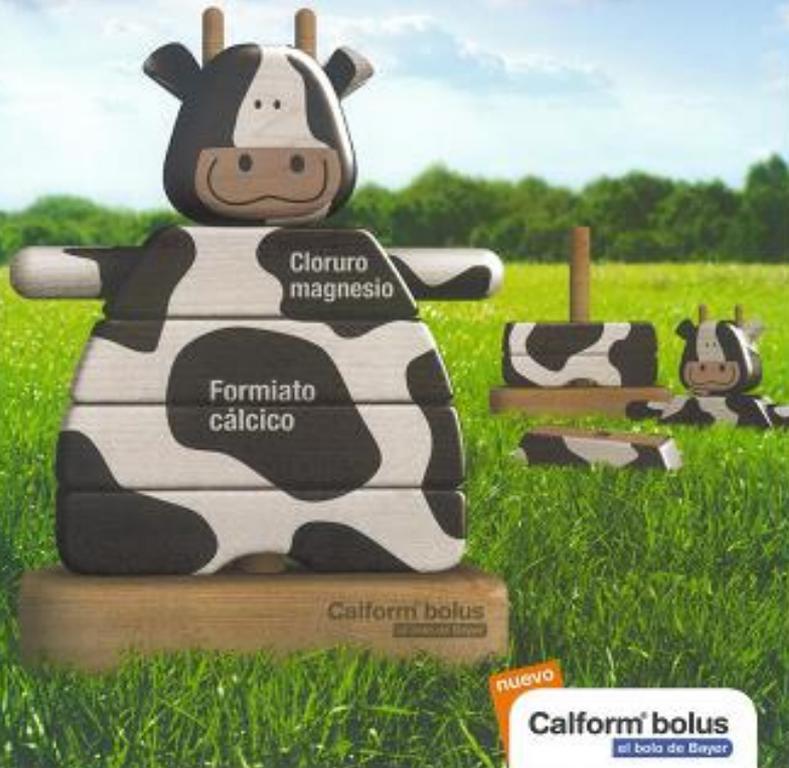
CALFORM PHOSPHOR®

Composição: Formiato de cálcio +
57% Fosfato de cálcio dibásico + 10% Fosfato
de cálcio monobásico

Lançamento: ?



¡Remonta
la hipocalcemia!



CALFORM® BOLUS

Composição:

Formiato de cálcio (44g de Ca) +
Cloreto e óxido de magnésio (6g
de Mg)

Lançamento: 2012





US 20130344005A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
LE JEAN

(10) **Pub. No.:** US 2013/0344005 A1

(43) **Pub. Date:** Dec. 26, 2013

(54) **BOLUS FOR TREATING HYPOCALCAEMIA IN RUMINANTS**

(71) Applicant: **LABORATOIRES ADITEC, Dinard (FR)**

(72) Inventor: **Gilles LE JEAN, Saint Coulomb (FR)**

(21) Appl. No.: 13/923,569

(22) Filed: **Jun. 21, 2013**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jun. 22, 2012 (FR) 1255941

Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 33/10 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
CPC *A61K 33/10* (2006.01); *A61K 33/10* (2006.01)
USPC 424/44;

(57) **ABSTRACT**

The subject of the invention is a veterinary product nutrition product intended in particular for the prevention and treatment of hypocalcaemia in ruminant animals. The product is in the form of a bolus comprising calcium carbonate and calcium formate. Advantageously, two of these boluses are concomitantly administered, one being a rapid-release effervescent bolus and the other being a slow-release bolus.

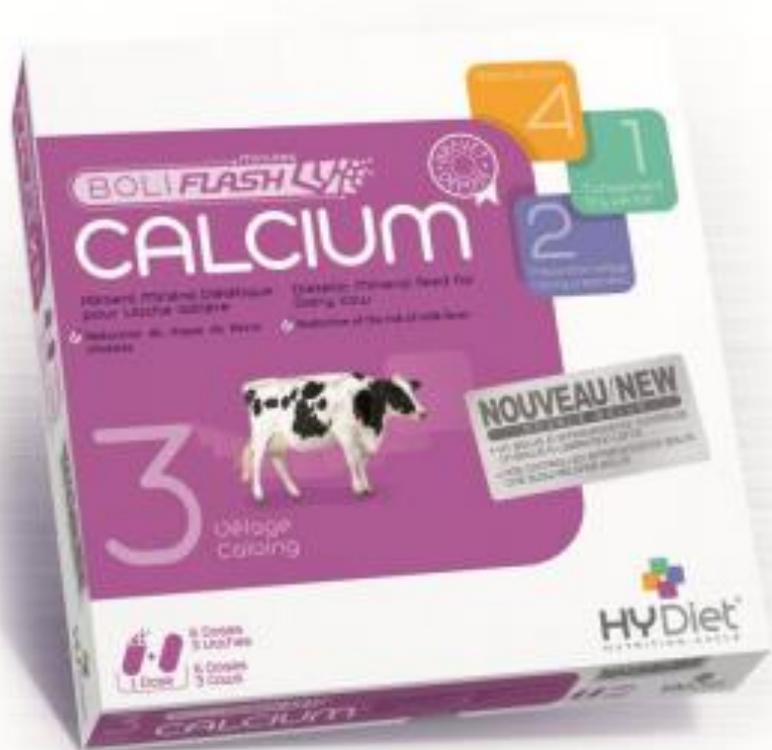


Quatro setores:

- Insumos agrícolas (67%)
- Agroquímicos (16%)
- Alimentos (15%)
- Tecnologia marinha (2%)



BOLIFLASH® CALCIUM
Lançamento: 2014



Ordem: maior para o menor

Bolus efervescente (liberação instantânea)

Composição:

Formiato de cálcio + carbonato de cálcio + sorbitol + estearato de cálcio



Bolus de liberação prolongada

Composição:

Sorbitol + formiato de cálcio + carbonato de cálcio + estearato de cálcio



GRANDE RELEVÂNCIA EM MEDICINA VETERINÁRIA



**SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO
CONTROLADA**

**ESTRATÉGIAS DE
PREVENÇÃO E
TRATAMENTO PARA
HIPOCALCEMIA**

**PROJETOS EM
ANDAMENTO**



POTENCIAL PRODUTO



- O presente estudo demonstrou pela primeira vez que o formiato de Ca foi claramente superior as outras duas fontes de Ca, na habilidade de fornecer-lo para corrente sanguínea e deprimir o iPTH após a concentração oral.

 biodisponibilidade  peso molecular

 solubilidade em pH neutro =

- Formiato de cálcio como potencial alternativa no tratamento de doenças hipocalcêmicas.



TRATAMENTO

X

PREVENÇÃO



nupeec

**OBRIGADO PELA
ATENÇÃO!**

A diminuição dos níveis de cálcio no osso e no soro pode ocasionar uma fragilidade óssea, sendo a osteoporose uma das doenças mais comuns pois cerca de 200 milhões de pessoas sofrem desta enfermidade no mundo. Diante deste problema, estudos têm sido destinados à verificação da biodisponibilidade de sais de cálcio como alternativa de prevenção e tratamento de doenças ósseas, sendo que o objetivo do trabalho foi comparar a biodisponibilidade de cálcio via oral a partir de diferentes fontes, como carbonato de cálcio (CA), citrato de cálcio (CI) e formiato de cálcio (FO). O grupo amostral consistiu de 14 mulheres adultas e saudáveis, entre 14 e 33 anos, não grávidas ou lactantes. Durante os quatro dias do estudo, estes compostos foram oferecidos aleatoriamente entre as mulheres, o controle consistiu de metil celulose. Amostras de sangue foram coletadas antes e após a ingestão, de 30 em 30min até 4,5h, para a verificação da biodisponibilidade de cálcio, estas foram usadas para mensurar o cálcio sérico e o hormônio da paratireoide intacto (iPTH) sendo este hormônio responsável pela mobilização de cálcio do osso para corrente sanguínea. Após a ingestão de FO, houve aumento significativo de 15% ($p < 0,05$) na concentração de cálcio sérico em relação ao tempo 0, e diminuição de 70% de iPTH circulante. Posteriormente a ingestão de CI, houve diferença significativa ($p < 0,05$) na concentração de cálcio, comparado ao CA, nas duas últimas coletas. Este último não teve diferença significativa quando comparado ao controle. Em relação aos dados farmacocinéticos, o FO demonstrou valor duas vezes maior quando comparado ao CI e CA, reiterando sua alta biodisponibilidade. Portanto foi demonstrado que o FO, através da via oral, foi superior ao CI e CA para aumentar a concentração de cálcio sérico, oferecendo vantagens significativas como suplemento deste.