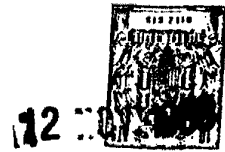


360168



MEMORIA DESCRIPTIVA

por

una Patente de Invención
por veinte años en España,

a favor de

THE UPJOHN COMPANY
(sociedad USA)

residente en

Kalamazoo, Michigan (USA)
301 Henrietta Street

por:

"/ PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA RACION ORAL PARA
CONTROLAR LA POBLACION DE PLAGAS DE ANIMALES VER-
TEBRADOS".

- - - -

INVENTORES: Gilbert Arthur Youngdale y Ronald James Eric-
sson, ambos de nacionalidad norteamericana.

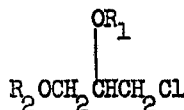
- - - -

PRIORIDAD: Solicitud Patente USA Serial nº 682.609 del día
13 de Noviembre de 1967
Solicitud Patente USA Serial nº 764.914 del día
3 de Octubre de 1968.

- - - -

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Preparaciones farmacéuticas en formas posológicas compuestas esencialmente de vehículos compatibles farmacéuticamente aceptables, orales e inyectables, preparados con una cantidad eficaz para prevenir la fecundación por mamíferos macho, sexualmente maduros, tanto animal como humano, de un compuesto de la fórmula



en donde R₁ es hidrógeno o un radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono inclusive, y R₂ es seleccionado del grupo compuesto de hidrógeno, un radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono inclusive, un radical alquilo de 1 a 16 átomos de carbono inclusive, un radical alquenilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive, y un radical alquinilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive. Métodos para prevenir la fecundación por mamíferos machos que consiste en administrar en forma sistémica a mamíferos machos sexualmente maduros una cantidad eficaz para prevenir la fecundación de un compuesto como el descrito, preparado adecuadamente en una forma posológica de una preparación farmacéutica.



BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas y métodos para uso de los mismos. Las preparaciones farmacéuticas se preparan con vehículos orales e inyectables para obtener cápsulas - tanto duras como blandas, elixires, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes e inyectables. Las preparaciones contienen una cantidad eficaz del ingrediente activo esencial como el aquí descrito para llevar acción aproximadamente antifertilizante a mamíferos, sea humano o animal, por ejemplo, monos, ratas, marmotas (hamsters) y cobayos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA:

Las preparaciones farmacéuticas se preparan con vehículos orales e inyectables adecuados para obtener las formas posológicas antedichas. Las cápsulas para uso oral son cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda, conteniendo el ingrediente activo solo o mezclado con un medio oleoso comestible, por ejemplo aceite de semillas de algodón, aceite de maní y aceite mineral. Se formulan elixires y jarabes con edulcorantes adecuados, por ejemplo, sacarina, ciclamato y sacarosa y diluentes tales como etanol, glicerol y sorbitol. Pueden contener un demulcente y son preferiblemente aromatizados y coloreados para proporcionar preparaciones oralmente aceptables. Ventajosamente contienen un preservativo adecuado tal como metil- o propilparabeno. Emulsiones adecuadas para uso oral son los tipos oleosos y acuosos. También, el ingrediente activo esencial puede estar en la forma de un líquido insoluble en agua que



se dispersa en bases de emulsión. Las emulsiones contienen agentes emulsificantes tales como goma arábiga y tragacanto y surfactantes, por ejemplo, polisorbato 80 y poloxalcol. Soluciones de los compuestos hidrosolubles se preparan por simple mezcla con agua que ventajosamente tiene un preservativo tal como metil- o propilparabeno. -
5 Las dispersiones oleosas contienen el ingrediente activo esencial y pueden incluir un demulcente, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginato, polivinilpirrolidona, junto con un agente dispersante tal - como lecitina. Las dispersiones también contienen preservativos adecuados, por ejemplo, propilparabeno. Formas posológicas para uso inyectable son soluciones estériles, el compuesto puro en forma estéril y emulsiones estériles. Tales preparaciones para uso inyectable deben ser estériles y deben contener agentes bacteriostáticos y pre-
10 servativos, de acuerdo con la materia.

15 Cualquier forma específica para dosificar mamíferos machos, ya sea humano o animal, por ejemplo, monos, ratas, cobayos y marmotas, contiene una cantidad eficaz para la acción antifertilizante de un compuesto de la fórmula:



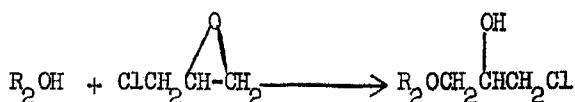
en donde R₁ es hidrógeno o un radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono inclusive, y R₂ es seleccionado del grupo compuesto de hidrógeno, un radical acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono inclusive,
25 un radical alquilo de 1 a 16 átomos de carbono inclusive, un radi-



cal alqueniilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive, y un radical -
alquinilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive.

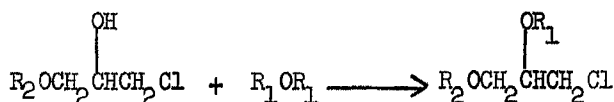
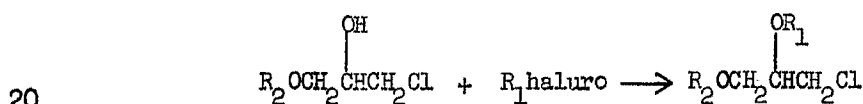
El compuesto de la fórmula precedente en el que tanto R₁
como R₂ son hidrógeno, es un diol, es decir, 3-cloro-1,2-propanodiol.

5 El procedimiento general para la preparación de los com-
puestos que son éteres de alcoholes secundarios consiste en la re-
acción de un alcohol con una epiclohidrina con o sin la presencia
de un catalizador ácido. El catalizador ácido es cloruro de alumi-
nio, cloruro estannico, trifluoruro de boro, ácido sulfúrico, ácido
10 bórico, ácido fosfórico u otro ácido fuerte.



En esta ecuación R₂ es alquilo, alqueniilo o alquinilo como
se definió anteriormente.

15 La preparación de ésteres es bien conocida en la materia.
Por ejemplo, un éter de alcohol secundario se hace reaccionar con
un anhídrido de ácido o un haluro de ácido, por ejemplo, bromuro o
cloruro.



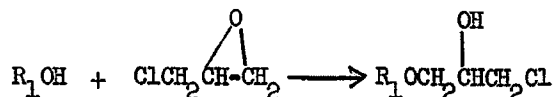
En estas ecuaciones R₂ es alquilo, alqueniilo o alquinilo

25



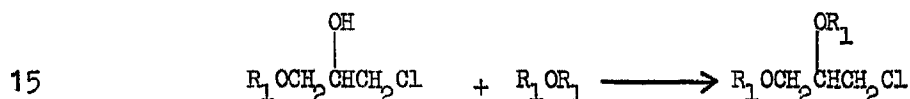
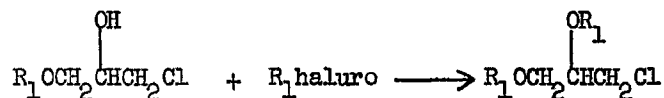
como se definió anteriormente y R₁ es acilo de 2 a 18 átomos de - carbono, inclusive. Estos ésteres en los que R₁ es formilo pueden prepararse haciendo reaccionar el éter de alcohol secundario ante- dicho con anhídrido fórmico acético.

5 Para la preparación de ésteres de alcoholes primarios, un ácido carboxílico se hace reaccionar con epiclohidrina.



En esta ecuación R₁ es acilo como se definió anteriormente.

10 Para di-ésteres este producto se hace reaccionar con un anhi- drido de ácido o haluro de ácido, por ejemplo, bromuro o cloruro.



En estas ecuaciones R₁ es acilo de 2 a 18 átomos de carbo- no, inclusive. Este grupo hidroxilo libre de los ésteres de alco- hol primario anteriores de la fórmula



pueden formilarse haciendo reaccionar el éster del alcohol prima- rio con anhídrido fórmico acético. Las mitades acilo en el produc- to di-éster pueden ser iguales o diferentes, dependiendo de los reactivos empleados en particular.



Los di-ésteres también pueden prepararse haciendo reaccionar 3-cloro-1,2-propanodiol con un anhídrido de ácido R_1OR_1 o un haluro de ácido R_1 haluro en el que R_1 es acilo de 2 a 18 átomos de carbono, inclusive, o con anhídrido fórmico acético.

5 Los compuestos se purifican por destilación o columna cromatográfica sobre sílica gel o por una combinación de ambos. Muchos de los compuestos, intermediarios y miembros representativos de los mismos son conocidos en la literatura química y patentaria. Los otros pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos.

10 Los grupos alquilo antedichos de 1 a 16 átomos de carbono inclusive, son por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, pentilo, 2-metilbutilo, hexilo, heptilo, octilo (1 a 8 átomos de carbono), tetradecilo, pentadecilo, cetilo y los otros dentro del grupo conocido en la materia. Los radicales acilo de un ácido hidrocarburo carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono inclusive, son por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, iso-
15 butirilo, valerilo, isovalerilo, caproilo (2 a 6 átomos de carbono), decanoilo, undecanoilo, lauroilo, (2 a 12 átomos de carbono) formilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo y estearoilo, los otros dentro del
20 grupo conocido en la materia y acrililoilo y benzoilo. Radicales alquenoilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive, son por ejemplo, alilo, butenilo, pentenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo y los otros dentro del grupo conocidos en la materia. Radicales alquinoilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive, son por ejemplo,
25 propargilo, butinilo, pentinilo, tetradecinilo, pentadecinilo, hexa-



1968

2444A

decinilo y los otros dentro del grupo conocidos en la materia.

Las formas posológicas orales, hasta aquí descritas, contienen de unos 0.25 g. a unos 2.5 g. del ingrediente activo esencial por dosis unitaria, pero no se limita a estas cantidades, ya que en

5 tales límites se incluye, por ejemplo, 0.5 g., 1 g. y 2 g. Formas líquidas estériles para la administración inyectable contienen de unos 25% a unos 100% del ingrediente activo esencial, pero no se limitan a estas cantidades ya que incluyen dentro de este límite, por ejemplo, 30%, 40% y 60%. Formas posológicas orales líquidas

10 contienen de unos 5% a 100% del ingrediente activo esencial, pero no se limitan a esas cantidades ya que dentro de estos límites se encuentran por ejemplo, 10%, 15%, 50% y 75%. Estas formas posológicas proporcionan generalmente un margen de posología del ingrediente activo esencial de unos 0.25 g. a unos 2.5 g. por día. Las

15 dosis orales y parenterales diarias son aproximadamente iguales, excepto para las formas posológicas parenterales sostenidas que contienen de unos 0.25 g. a aproximadamente 1 g. del ingrediente activo esencial por ml. y se administran una vez por mes intramuscularmente. Las formas orales y parenterales usuales se administran una vez por

20 día. Otros ingredientes que sin embargo no son esenciales a la presente invención, son por ejemplo, un agente progestacional tal como acetato de medroxiprogesterona o melengestrol, administrados en el régimen posológico usual para tal ingrediente activo.

Las ratas macho maduras vírgenes se comprueban por su

25 habilidad de apareo colocándolas con ratas hembras inmaduras prepa-



radas con factor gonadotrópico de suero de yegua preñada. Aquellos machos que se aparean se usan para inyección subcutánea o administración oral de las nuevas preparaciones farmacéuticas. El ingrediente activo esencial se prepara como una dispersión de 30 mg./ml. en metilcelulosa acuosa al 0.25% en vehículo estéril. Esta composición farmacéutica se administra a cada uno de tres machos maduros aptos para fecundar, 0.5 ml. por día, subcutáneamente o por vía oral durante ocho días. Estos machos tratados se exponen a hembras maduras receptoras para la fecundación y esta se comprueba por la presencia de esperma con o sin un tapón en la vagina de la hembra. Aproximadamente 10 días después, las hembras se examinan para investigar la presencia y número de sitios de implantación y la habilidad de las composiciones farmacéuticas para prevenir la fecundación por los machos maduros, lo cual se demuestra en la autopsia por la ausencia de sitios de implantación.

Los siguientes ejemplos ilustran la manera y proceso de preparar y usar la invención pero no deben considerarse como los límites de la misma.

Ejemplo 1

Se preparó 3-cloro-1,2-propanodiol como una solución estéril al 3% en metilcelulosa acuosa al 0.25%. Se inyectó subcutáneamente 0.5 ml. a cada una de tres ratas machos aptas para fecundar, durante ocho días. Luego de ello, los machos tratados se sometieron al procedimiento antedicho para determinar la habilidad de la preparación de prevenir la fecundación por los machos y la preparación



se encontró ser eficaz.

Ejemplo 2

5 El éter isopropílico de 3-cloro-1,2-propanodiol, es decir, 1-cloro-3-isopropoxi-2-propanol) se incorporó a una preparación farmacéutica que se ensayó de acuerdo con los procedimientos indicados anteriormente y se encontró capaz de prevenir la fecundación por el macho.

Ejemplo 3

10 El éter pentílico de 3-cloro-1,2-propanodiol (es decir, 1-cloro-3-pentiloxi-2-propanol) se esterilizó por filtración y la preparación se administró como en el ensayo anterior y ejemplos y se encontró ser activa en prevenir eficazmente la fecundación por machos maduros. Asimismo, el éster 1-acetato de 3-cloro-1,2-propanodiol fue eficaz en prevenir la fecundación.

15 Ejemplo 4

El éster 1-benzoato de 3-cloro-1,2-propanodiol en la forma de una preparación farmacéutica, al 3% en solución de metil celulosa estéril, también proporcionó una preparación farmacéutica oral eficaz en prevenir la fecundación.

20 Ejemplo 5

Se administró oralmente a ratas macho maduras, aptas para fecundar, una preparación farmacéutica oral conteniendo 1% de 3-cloro-1,2-propanodiol en metilcelulosa acuosa al 0.25%, durante siete semanas a una dosis diaria de 5 mg. por rata. Esta preparación indujo la inhabilidad de los machos de fecundar hembras receptivas -

25



durante la primera semana y esta infertilidad permaneció a lo largo del tratamiento. La habilidad de fecundar hembras receptoras volvió a la primera semana de suspender el tratamiento y las hembras engendradas tuvieron un número normal de sitios de implantación.

5 Ejemplo 6

Se preparó una solución acuosa estéril para uso inyectable, conteniendo 250 mg./ml. de 3-cloro-1,2-propanodiol. La inyección de 1 ml. diario es eficaz para prevenir la fecundación de monos hembras receptoras, por un macho maduro. La habilidad para fecundar retorna durante la primer semana después de la cesación del tratamiento.

10

Ejemplo 7

Se prepara una cápsula de gelatina blanda que contenga - 1.5 g. del éster 1-acetato de 3-cloro-1,2-propanodiol. Una dosis diaria oral de 1 cápsula es eficaz para prevenir la fecundación de una mujer receptiva por un hombre maduro.

15

Ejemplo 8

Se prepara un jarabe que contenga 20% en peso de 3-cloro-1,2-propanodiol. Una dosis diaria oral de 15 ml. es eficaz en el género humano para prevenir la fecundación de una mujer por el hombre.

20 Ejemplo 9

Se prepara una preparación inyectable estéril de 3-cloro-1,2-propanodiol, esterilizando por filtración. La inyección intramuscular de 1 a 2 ml. es eficaz en el género humano para prevenir la fecundación de la mujer por el hombre.

12 NOV.

2444A



Ejemplo 10

Se usa como vehículo estéril, aceite de semillas de algodón para preparar una solución estéril de éter alílico de 3-cloro-1,2-propanodiol (es decir, 1-cloro-3-aliloxi-2-propanol), 30 mg./ml.

5 La inyección de 1 ml. diario a ratas macho sexualmente maduras es eficaz en prevenir la fecundación como resultado de un apareo exitoso.

Ejemplo 11

10 Se usa como vehículo estéril, aceite de semillas de algodón, para preparar una solución estéril de éter propargílico de 3-cloro-1,2-propanodiol (es decir, 1-cloro-3-propargiloxi-2-propanol), 30 mg./ml. La inyección de 1 ml. diario a ratas macho sexualmente maduras es eficaz en prevenir la fecundación como resultado de un apareo exitoso.

15 Formas adicionales del concepto de la presente invención, son composiciones, es decir, raciones, para la ingestión oral por roedores, especialmente ratas, y métodos para combatir la propagación de roedores, especialmente la propagación de ratas. Tales raciones tienen el ingrediente activo esencial y en cantidades que
20 son atractivas a los animales en el sentido de que no son rechazados por ellos, constituyentes dietéticos comestibles tales como - proteína, grasa, carbohidrato, minerales y vitaminas.

25 La ración medicada no debe rechazar a los roedores aunque no deben necesariamente atraerlos en el sentido de que sea absolutamente preferida sobre las otras raciones. Fuera de esto la

12 NOV



-13-

2444A

ración medicada retiene el sabor natural de los constituyentes dietéticos después que ha sido incorporado el ingrediente activo esencial. Tal incorporación proporciona una mezcla o combinación final, por la cual el ingrediente activo se distribuye uniformemente. Tal

5 ingrediente activo puede agregarse a la ración mezclando ambos como sólidos o como líquidos, por el agregado a una ración sólida de una solución o suspensión en agua o etanol; por agregado del ingrediente activo en un líquido que se elimina entonces para dejar una mezcla sólida seca, por ejemplo, una solución o suspensión en agua o etanol;

10 por el agregado del ingrediente activo en la forma de partículas o bolitas recubiertas; recubiertas, por ejemplo, por coacervación con gelatina o por recubrimiento con una solución alcohólica tipo hidrosoluble de etil celulosa. La ración final conteniendo las partículas o bolitas recubiertas es la forma preferida debido a su tendencia

15 a enmascarar mejor cualquier gusto indeseable del ingrediente activo esencial. Las raciones contienen el ingrediente activo esencial en una concentración suficiente para causar lesiones en el ducto excurrente (lesiones epidídimas) e infertilidad permanente en animales machos que de otro modo serían fértiles, especialmente en ratas,

20 cuando ingieren las composiciones en su manera usual de proporcionar sus necesidades metabólicas. Ilustrativamente, la mayoría de las ratas macho maduras que ingieren una cantidad de la ración proporcionando por lo menos unos 35 mg. por kilogramo de peso corporal de rata, se torna irreversiblemente infertil como se muestra por lesiones del epidídimo y por apareos estériles con hembras fértiles.

25


12 NOV 1966

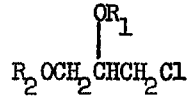
2444A



Como será aparente, las ratas comiendo hasta saciarse, consumiran -
cantidades diferentes del ingrediente activo contenido en las raciones.
En consecuencia, para proporcionar alrededor de 35 mg. por kilogramo
en una rata que come una cantidad menor de la ración eficaz,
5 debe proporcionársele una ración más concentrada que para la rata que
consume una mayor cantidad de la misma ración. En el último caso,
es deseable una ración menos concentrada. Por ejemplo, en ratas que
pesan unos 200 a 250 g. y consumen unos 10 a 25 g. de ración en una
comida, la ración puede contener 0.1% en peso del ingrediente activo.
10 De este modo, la rata de 250 g. que consume 10 g. de la preparación
comestible tratada, ingiere 10 mg. del ingrediente activo equivalente
a unos 40 mg. por kilo. Con esta misma ración que contiene -
0.1% del ingrediente activo, una rata de 200 g., comiendo 25 g. en
una comida, ingiere 25 mg. del ingrediente activo, equivalente a unos
15 125 mg. por kilo. Tales variaciones se presentarán debido a los -
hábitos alimenticios de las ratas. En consecuencia, varias formas
de preparaciones para combatir roedores se encuentran dentro del con-
cepto de la invención a condición que contengan una cantidad eficaz
del ingrediente activo esencial para causar que los machos adquieran
20 lesiones epidídimas y por tanto infertilidad.

Las formas antedichas de este concepto de la invención, pro-
porciona un método para controlar la fertilidad de roedores machos,
especialmente ratas, que consiste principalmente en proporcionar en
locales disponibles y frecuentados por dichos roedores machos, raciones
25 nes que suministren una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula

12 NOV. 2444A 



en donde R₁ es hidrógeno o un radical acilo de un ácido hidrocarburo
 carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono, inclusive y R₂ es se-
 5 leccionado del grupo constituido de hidrógeno, un radical acilo de
 un ácido hidrocarburo carboxílico de 1 a 18 átomos de carbono, in-
 clusive, un radical alquilo de 1 a 16 átomos de carbono inclusive,
 un radical alquenilo de 3 a 16 átomos de carbono, inclusive y un
 radical alquinilo de 3 a 16 átomos de carbono inclusive, para pre-
 10 venir la fecundación de roedores hembras sexualmente maduras recep-
 tivas por la contraparte macho de los mismos. Preferiblemente, el
 suministro de raciones a los receptores será de por lo menos unos
 35 mg./kilogramo de peso corporal del mismo. A este nivel la mayo-
 ría de las ratas adquiere infertilidad irreversible y se obtiene -
 15 con el tiempo una reducción en la propagación de ratas. Expresado
 como porcentaje en peso de composición comestible, las cantidades
 de ingrediente activo van de unos 0.05% a unos 0.5% no limitándose este
 margen a esas cantidades pues incluyen dentro de esos límites los
 otros porcentajes tales como 0.1%, 0.2%, 0.3% y 0.4%. Una prepa-
 20 ración más concentrada, es decir hasta alrededor de 1% o aún 5%,
 es satisfactoria a condición que al usar se diluya con los consti-
 tuyentes dietéticos comestibles antedichos para proporcionar canti-
 dades operantes del ingrediente activo esencial sin pérdida de ma-
 terial activo. Estas formas del concepto de la invención lo hace
 25 disponible a animales, especialmente ratas, para controlar la pro-

12 NOV.

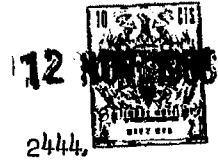


pagación de los mismos, colocando la preparación en y alrededor de los lugares disponibles y frecuentados por los roedores.

De acuerdo con esto y otras formas del concepto de la invención, los siguientes son ejemplos adicionales de la manera y proceso de preparar y usar la invención pero no deben considerarse como límite de la misma.

Ejemplo 12 Ración para Ratas y Método

Se da forma de cubos pesando unos 6 g. cada uno a una ración animal conteniendo carbohidrato, grasa, minerales, proteínas y vitaminas, con el agregado de una cantidad suficiente de agua para proporcionar 0.8 ml. por cubo. Para preparar cubos medicados el agua contiene una cantidad suficiente de 3-cloro-1,2-propanodiol de modo que cada cubo contenga 35 mg. Se retira la ración regular un día antes del experimento a ratas machos adultos que pesan de 350-450 g. y se usan en dos grupos diferentes. En el grupo I, cada una de 10 ratas machos recibe dos cubos control que no contienen los 35 mg. de ingrediente activo. Diez días después de la alimentación, el alimento no consumido se pesa para determinar la cantidad de ración consumida y los mg. de dosis de ingrediente activo y las ratas se vuelven a su dieta normal. Cinco días después del tratamiento, las ratas macho se sacrifican y examinan para investigar las lesiones del epidídimo. Los resultados son los siguientes:



5

Grupo	No.de Ratas	No.de Cubos	Promedio de ración consumida	Dosis Promedio Mg.	Lesiones
Grupo I Ración Control	10	2 cada uno	12 g	ninguno	ninguna
Grupo II Ración Medicada	10	2 cada uno	7.5 g.	43.8 mg.	8 de 10 ratas

Ejemplo 13

10

El mismo procedimiento general se usa como en el Ejemplo 12 con la excepción de que se aumenta la cantidad de ración suministrada y la cantidad del mismo ingrediente activo en cada cubo es solamente 12 mg. en vez de 35 mg. como en el Ejemplo 12. Los resultados son los siguientes:

15

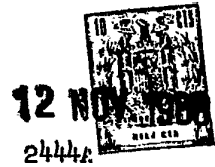
Grupos	No. de Cubos de 6 g.	No. de Ratas	Peso Corporal Promedio (g.)	Ración Promedio Consumida	Lesiones, del Epidídimo
I Ración Control	4	7	418	24	Ninguna
II Ración Control + Ración Tratada	2 cada una	7	444	17.6	5/7

20

Ejemplo 14

25

Se usa como cebo otra ración animal con diferentes fuentes de carbohidratos, grasa, minerales, proteínas y vitaminas. El día



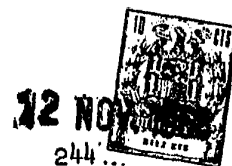
anterior al tratamiento con ración medicada, a cada se le administran siete cubos sin medicar de la ración. En este ejemplo, cada uno de los cubos tratados (2.23 g. cada uno) contiene 8 mg. de 3-cloro-1,2-propanodiol. A cada animal se le administran 10 cubos (5 control y 5 tratados) por un total de ración disponible por rata de 22.3 g. Las raciones se encuentran disponibles durante una noche solamente y a la mañana siguiente la comida no consumida se pesa. Tres días después del tratamiento, las ratas macho se sacrifican y examinan para investigar las lesiones del epidídimo. Los resultados son los siguientes:

No. de Cubos Consumidos Pre-Tratamiento	No. de Cubos	Peso Total de la ración	Rata No.	Peso con sumido (g.)	Lesiones del Epidídimo
7	5 tratados + 5 no tratados	22.3 g. por rata	1	13.9	Ninguna
			2	11.1	*Si
			3	16.0	Si
			4	20.0	Si

*Lesión en el lado derecho solamente - lado izquierdo normal

Ejemplo 15

Las ratas usadas en este experimento se alimentan primero con cubos de ración no tratada, diez tubos cada una durante dos días antes del comienzo del tratamiento. Para el tratamiento cada animal recibe 5 cubos de ración medicada, cada una 2.26 g., conteniendo 8 mg. por cubo del ingrediente activo (3-cloro-1,2-propanodiol) y 5 cubos



de ración control de comida para ratas. Al día siguiente del tratamiento, se determina la cantidad de alimento no consumido, además de los pesos de tanto de la ración tratada como de la comida de rata. Cinco días después del tratamiento las ratas macho se sacrifican y examinan para investigar las lesiones del epidídimo. Los resultados son los siguientes:

Rata No.	Alimento Suministrado	Alimento Consumido	Mg./Kilo del Ingrediente Activo	Lesiones del Epidídimo
1	5 cubos medicados 5 cubos de comida	4.4 g. 4 cubos	38.5	Si
2	5 cubos medicados 5 cubos de comida	4.6 g. 5 cubos	40.2	*Si
3	5 cubos medicados 5 cubos de comida	8.9 g. 1.5 cubos	77.9	Si

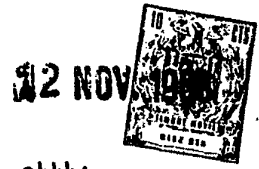
*En un lado solamente

Ejemplo 16

Preparaciones acuosas y Método

Se tratan cuatro grupos conteniendo cada uno tres ratas de Spartan macho maduras, por sondaje con una preparación acuosa proporcionando varias dosis de 3-cloro-1,2-propanodiol, para determinar los efectos de las varias posologías por rata.

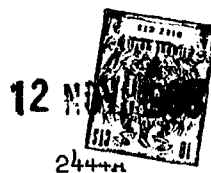
Una dosis oral se administra por sondaje. Diez días después cada rata se sacrifica, se pesa y examina para investigar la presencia de lesiones del epidídimo.



	<u>Peso de la rata</u>	<u>Dosis por Rata</u>	<u>Dosis por Kilo</u>	<u>Resultado del Examen</u>
	375 g.	10 mg.	27 mg.	No hay lesiones presente
	338 g.	10 mg.	30 mg.	No hay lesiones presente
	352 g.	10 mg.	28 mg.	No hay lesiones presente
5	350 g.	15 mg.	42 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
	366 g.	15 mg.	41 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
	318 g.	15 mg.	47 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
	367 g.	20 mg.	54 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
10	351 g.	20 mg.	56 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
	356 g.	20 mg.	56 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
	360 g.	30 mg.	84 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
	358 g.	30 mg.	84 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados
15	358 g.	30 mg.	84 mg.	H a y lesiones presente en ambos lados

Ejemplo 17 Ración Sólida para Ratas Silvestres y Método

Doce ratas silvestres capturadas (*Rattus norvegicus*) se enjaulan individualmente y se les proporciona acceso a una ración medicada que contiene 0.1% en peso de 3-cloro-1,2-propanodiol. El promedio de ración consumida durante la noche se encontró ser unos 22 g., mostrando posología de unos 22 mg. del ingrediente activo esencial. Seis días más tarde las ratas se sacrifican y se encuen-



tran tener un peso corporal promedio de unos 300 g. Este peso indica que la posología promedio del ingrediente activo es unos 73 mg. por kilo. A diez de las doce ratas se les encontró tener lesiones en el epidídimo características de la infertilidad irreversible.

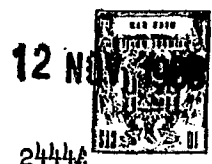
5 Ejemplo 18 Ración Sólida para Ratas y Métodos

Se medica una ración para ratas que contiene los ingredientes dietéticos usuales, proteína, carbohidrato, grasa, minerales y vitaminas, incorporándole una cantidad suficiente de 3-cloro-1,2-propanodiol para proporcionar una concentración de unos 0.1% en peso. Esta ración se coloca en y alrededor del área de almacenamiento de granos en donde se han observado ratas silvestres y se presenta pérdida considerable de granos. Se produce una reducción gradual en la propagación de ratas en el área, de modo tal que se reducen tanto la contaminación como la pérdida de grano, apreciablemente.

15 Ejemplo 19 Fertilidad y Libido de Ratas Macho Adultas Tratadas

Una o Dos Veces por Vía Oral con una Preparación Farmacéutica Acuosa

Materiales y Métodos: Ratas macho jóvenes adultas (350 ± 25 g.) reciben por vía oral 30 mg./rata de 3-cloro-1,2-propanodiol ya sea en uno o dos días consecutivos. El ingrediente activo se administra por sondaje de una preparación acuosa. Estos machos se enjaulan separadamente durante aproximadamente tres meses y luego se les da la oportunidad de aparear con una hembra correspondiente. Estos machos que fracasan al aparear en la primera oportunidad se exponen a una segunda hembra correspondiente en la noche siguiente. Todos los -



machos se sacrifican entonces y se examinan las lesiones del epidídimo. Las hembras se examinan para investigar los tapones de la vagina y el esperma en la misma; y se determina el embarazo por autopsia en el décimo día después del día de encontrar los tapones vaginales.

5 Resultados:

Rata No.	Posología	Apareo	Esperma	Tapón Vaginal	Lesiones del Epi- dídimo	Embarazo de la Hembra
1 A	2 x 30 mg.	Si	No	Si	Si	No
2 A	2 x 30 mg.	NHA	-	-	Si	-
10 3 A	2 x 30 mg.	Si	No	Si	Si	No
1 B	30 mg.	Si	No	Si	Si	No
2 B	30 mg.	Si	No	Si	Si	No
3 B	30 mg.	Si	No	Si	Si	No
4 B	30 mg.	NHA	-	-	Si	-

15

NHA = No Hubo Apareo

Aunque no es necesario para las varias formas antes descri-
tas, pueden incluirse en las preparaciones y métodos otros ingredien-
tes activos. Las cantidades de tales ingredientes son determinadas
en relación con sus conocidas propiedades biológicas y fisiológicas.
20 Tales ingredientes son anti-coagulantes-roedoricidas, por ejemplo,
2-difenil-acetil-1,3-indandiona y sus sales (Patente de E.U.A. - -
2,900,302), 3-(α -etilbencil)-4-hidroxicumarina y sus cloro derivados,
3-(α -etil-p-clorobenzil)-4-hidroxicumarina, 3-(α -acetoni-4-cloroben-
25 zil)-4-hidroxicumarina, 3-(α -acetoni-furfuril)-4-hidroxicumarina, -



2-pivalil-1,3-indandiona, sal cálcica de la 2-isovaleril-
 1,3-indandiona y semejantes; venenos del estómago, por
 ejemplo, fluoroacetato de sodio, α -naftiltiourea, sulfa-
 to de talio, fosfuro de zinc, trióxido arsénico, estric-
 5 nina y escila roja; estrógenos, por ejemplo, mestranol,
 etinil estradiol, dietilestilbestrol y clorotrianiseno; -
 andrógenos, por ejemplo, fluoximestrona y metiltestoste -
 rona; y progestógenos, por ejemplo, acetato de melengestrol,
 etisterona, acetato de medroxiprogesterona y noretindrona.
 10 Dependiendo del local, por ejemplo, granjas, zona urbana,
 comercio y del tipo de peste a combatirse y del efecto de -
 seado, son beneficiosos estos ingredientes activos adicio -
 nales para combatir pestes vertebradas, por ejemplo, tales
 como ratas, campañol, nutria, ardillas, geomis, género ger-
 15 bilus, perros, liebres y coyotes. En el control de ratas,
 el uso de ingrediente activo anticoagulante adicional, re-
 duce la propagación de ratas antes de lo esperado. Efectos
 benéficos similares acarrearán el uso de ingrediente activo
 venenoso de estómago, adicional.

20

N O T A . -

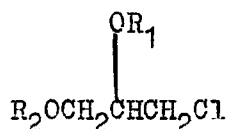
25

=====



La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar una ración
5 oral para controlar la población de plagas de animales vertebrados, caracterizado porque comprende las operaciones de componer con un cebo ingestible, aceptable por la plaga, una cantidad suficiente para producir lesiones epididimales e infertilidad en los machos de un compues-
10 to de la fórmula



en que R₁ es hidrógeno o un radical de acilo de un ácido
15 carboxílico de hidrocarburo de 1 a 18 átomos de carbono, inclusive, y R₂ está seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, un radical de acilo de un ácido carboxílico de hidrocarburo de 1 a 18 átomos de carbono, inclusive, un radical de alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, inclusive,
20 un radical de alqueno de 3 a 16 átomos de carbono, inclusive, y un radical de alquino de 3 a 16 átomos de carbono inclusive.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la ración prevé para roedores, especial
25



mente ratas, por lo menos alrededor de 35 mg. de dicho compuesto por kilogramo de peso del cuerpo.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 3-cloro-1,2-propanodiol.

4.- Procedimiento para preparar una ración oral para controlar la población de plagas de animales vertebrados.

10

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de veinticinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 12 de Noviembre de 1968.

CARLOS ROEM