



19 AGO. 1969

PATENTE DE INVENCIÓN

Ref: 1515 - Spain.

SECCION TECNICA
REGISTRACION P.C.
CLASE C08 / A61
SUBCLASE F / K

366313

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento de preparación de composiciones moldeadas controladoras de la ovulación y del estro en bovinos.

Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en: P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====

Este invento se refiere a nuevos dispositivos moldeados para la emisión continua de 17 α -etil-19-nortestosterona. Estos dispositivos moldeados comprenden 17 α -etil-19-nortestosterona físicamente dispersada en un copolímero de una cantidad principal de

5.



- un monoéster de un ácido acrílico ó metacrílico y una cantidad menor de un diéster de uno de dichos ácidos, eligiéndose cada componente monómero de forma que el copolímero resultante contenga al menos un grupo hidróxi libre.
5. Estos polímeros per se y su forma de preparación se describe de un modo general en las patentes estadounidenses números 2.976.576 y 3.220.960 a excepción de que, en la forma preferente de realización de este invento, no se utiliza una solución acuosa en la polimerización de forma
10. que se prepara un polímero anhidro, en lugar de los hidrogeles de las patentes estadounidenses 2.976.576 y 3.220.960. Una distinción adicional importante radica en el hecho de que el esteroide se añade a la mezcla monómera antes de la polimerización.
15. La 17 α -etil-19-nortestosterona se prepara según los métodos descritos en publicaciones ya existentes, siendo una forma apropiada los métodos descritos en la patente estadounidense nº 2.721.871.
20. Los monómeros de monoéster a utilizar en la preparación de los copolímeros mencionados comprenden normalmente ácido metacrililglicólico y los monometilacrilatos y monoacrilatos de glicoles, glicerol, di- y polialquilen glicoles y otros compuestos polihidroxílicos. Los monómeros de diéster a utilizar en la preparación del copolí-
25. ro y que sirven como agentes de reticulación del mismo comprenden los diacrilatos y dimetacrilatos de glicoles, glicerol, di- y polialquilenglicoles y otros compuestos polihidroxílicos, como son el etilenglicol y trietilenglicol. Los monómeros deben elegirse de forma que el copolí-
30. mero resultante contenga al menos un grupo hidroxil libre,



siendo un copolímero especialmente preferido y ventajoso, incorporado por este invento, el copolímero preparado combinando una mayor cantidad de metacrilato de 2-hidroxietilo con una cantidad menor de dimetacrilato de etilenglicol y una cantidad apropiada de noretandrolona. Esta mezcla, preferiblemente junto con un iniciador de polimerización conocido (como es el peroxidicarbonato de isopropilo), se polimeriza en masa adecuadamente calentando la mezcla para que rinda el dispositivo deseado.

5.

10.

Los dispositivos del invento pueden utilizarse como injertos, con administración por vía parenteral a animales domésticos, como son los bovinos, para regular la ovulación y el estro en dichos animales. Una finalidad de dicho control es conseguir una emisión casi simultánea de la ovulación y el estro en grandes números de

15.

animales sometidos a período después de la cesación del tratamiento (por ejemplo, sincronización de estro y ovulación), facilitando de este modo la reproducción controlada para fines comerciales, por ejemplo, reproducción por inseminación artificial, cubrición natural o cubrición dirigida.

20.

Otra finalidad comercial importante de dicho control es el inducir la ovulación en animales acíclicos, como son los animales que han parido recientemente en edad temprana y animales con fertilidad perjudicada resultante

25.

de desequilibrios neurohormonales ó deficiencias cuyo resultado es un desequilibrio en el período.

30.

Se ha descubierto que la sincronización se produce de un modo más conveniente mediante el uso de tales dispositivos ó medios de injerto puesto que permiten la infusión constante del compuesto por disolución en el flui

19 AGO 1967



- do del tejido del animal tratado. No hay duda alguna que dicha administración por vía parenteral es preferible a la administración por vía oral, porque la administración por vía oral puede dar por resultado un efecto de acción demasiado prolongado, variabilidad indeseada en el tiempo de emisión de la ovulación y del estro, ó una fertilidad impedida en el primer ciclo ó período ulterior al tratamiento. Adicionalmente, se ha sabido que la práctica de administrar un compuesto mezclado en los alimentos produce variaciones atribuidas a diferencias en la toma de alimentos de unos a otros animales y, así mismo, hace que la sincronización por este medio sea inapropiada para el ganado de haciendas.
- 5.
- 10.

- La implantación subcutánea de dicho dispositivo ó medio que contiene 17 α -19-nortestosterona se ha descubierto que permite convenientemente la emisión regulada de dicho esteroide a través de un período de tratamiento dado. Dicha emisión regulada depende del régimen de difusión del esteroide en el animal y está asimismo directamente relacionada con la solubilidad del compuesto elegido en los fluidos de los tejidos del animal bovino. Se ha descubierto que esta técnica de implantación permite un descenso conveniente de la dosis efectiva necesaria para conseguir la sincronización, al par que reduce el número de veces que ha de ser cubierto un animal. Se ha determinado que el dispositivo ó medio de injerto de la noretandrolona deberá contener doble ó triple en múltiplos de la dosis total que se ha de administrar con el fin de asegurar de que una cantidad adecuada del compuesto penetre en el sistema de la vaca durante todo el período del
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- tratamiento. Así, los dispositivos de injerto de copolímero para utilización en un período de aproximadamente 16 días de tratamiento contienen cada uno convenientemente al menos unos 200 mg, preferiblemente 300 mg, de noretandrolona.
5. Se ha averiguado que una configuración y tamaño convenientes del dispositivo es la configuración cilíndrica, por ejemplo en forma de una varilla sólida (figura 1) ó tubo hueco (figura 2) con un diámetro de 0,4 a 1,0 cm y una longitud de 1 a 10 cm. Las dimensiones particularmente preferidas son un diámetro de 0,5 cm y una longitud 2,5 a 7,5 cm.
10. Se ha elegido con ventaja esta configuración para uso subcutáneo en bovinos porque su forma presenta un área superficial máxima, en la que se puede tener en dispersión la concentración elegida de esteroide, y una facilidad de instrumentación e implantación ó injerto. Puesto que se ha establecido que hay una relación lineal entre el régimen ó velocidad de elución y el área superficial del dispositivo ó medio de injerto disponible para hacer contacto con los fluidos de los tejidos, así como la velocidad o régimen de elución y concentración del esteroide que ha de ser emitido, se deseó elegir un dispositivo ó medio que permitiera la coordinación máxima de estos factores. Adicionalmente, el tamaño relativamente pequeño
15. es preferible desde el punto de vista de facilitar la implantación ó injerto bajo la piel (por ejemplo, son necesarias incisiones menores) y evitar problemas psicológicos disruptivos por parte de la persona que realiza el injerto.
20. Aún más, se ha averiguado que un injerto en for-
- 25.
- 30.



ma de tubo cilíndrico hueco es un tipo cilíndrico particularmente preferido puesto que proporciona una mayor área superficial de contacto que el injerto en forma de varilla cilíndrica sólida.

5. Otra ventaja de este invento es que se dota al dispositivo de medios para mantener el medicamento en contacto directo con los tejidos del animal después de la administración subcutánea y de tal manera que el dispositivo puede quitarse fácilmente en cualquier momento que se desee. Específicamente, con el fin de quitar los injertos a voluntad, están provistos de un medio a modo de cordón sujeto al dispositivo incorporando dicho dispositivo en una envuelta a modo de malla con un medio de extracción a modo de cordón en uno o en ambos extremos de la envuelta.
10. Es conveniente una envuelta a modo de malla, en lugar de una envuelta sólida que no tenga una textura abierta, para el dispositivo de injerto puesto que dicha envuelta permite que la superficie del dispositivo de injerto se ponga en contacto con los fluidos de los tejidos, permitiendo de este modo la elución. Después de la implantación o injerto, éste medio de extracción a modo de cordón sobresale de las aberturas practicadas en la piel. Para sujetar el dispositivo en su lugar, se pueden atar con nudos; para conseguir una fácil extracción se aplica tensión en el medio saliente de extracción después de cortarlo en sentido lateral a la atadura. Debido a su fácil disponibilidad y relativo bajo costo, se ha elegido la malla de cobre plateada como material suficiente y conveniente para fabricar la envuelta a modo de malla. Se pueden emplear otros materiales apropiados para formar las
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- envueltas a modo de malla como son la tela tejida, plásticos como los de polivinilo ó polietileno, ó materiales similares. Se ha averiguado que la malla de cobre plateada es suficiente porque se puede retorcer y darla la forma de envuelta para comprender el dispositivo de injerto y proporciona el medio de extracción. Asimismo, reduce al mínimo el número de criptas en las que se pueden refugiar microorganismos contra las defensas del cuerpo, tiene una gran resistencia a la tracción y provoca muy poca reacción ó ninguna reacción por parte del tejido.
- 5.
- 10.

- Se ha descubierto ventajosamente que el injerto descrito anteriormente puede utilizarse también del modo siguiente. En el momento de la implantación ó injerto se administra simultáneamente una sola inyección de 5 mg de valerato de estradiol, que sirve para promover la regresión del corpora lutea. Después se retiene el injerto en el animal por un período de 9 días. 24 horas después de la extracción del injerto se administra una inyección de 2 mg de β -estradiol. Este régimen proporciona no solamente una mejor sincronización del estro y la ovulación, sino también un mayor régimen de concepción en el primer cubrimiento en un período de tratamiento más corto.
- 15.
- 20.

- Los ejemplos que siguen se dan a título de ilustración del invento y no deben interpretarse como limitación al alcance del mismo. A menos que se indique lo contrario, las cantidades de material indicadas en partes se dan en partes en peso.
- 25.

EJEMPLO 1

- Se calentó a 45°C para efectuar la solución una mezcla de 3461 partes de metacrilato de 2-hidroxietil-
- 30.



19 AGO. 1969

- lo, 34 partes de dimetacrilato de etilenglicol y 5 partes de peroxidicarbonato de diisopropilo, y 1.500 partes de noretandrolona. A una serie de moldes de polipropileno tubulares que tenían un diámetro interno de 5 mm se añadieron 130 partes de la solución en cada uno. Los moldes se sostuvieron entonces verticalmente en un baño de agua caliente a 85°C por espacio de 10 minutos para efectuar la polimerización. Después de sacarlas del molde, las varillas resultantes se pulieron hasta dejarlas en un peso de 125 partes. Las varillas se encapsularon entonces en una camisa de malla de polietileno que se ató por ambos extremos de la varilla.

EJEMPLO 2.

- Una mezcla de 4.200 partes de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, 43 partes de dimetacrilato de etilenglicol, 7 partes de peroxidicarbonato de diisopropilo y 750 partes de noretandrolona se agitó a la temperatura ambiente para efectuar la disolución. A cada uno de una serie de moldes tubulares de polipropileno, que tenían un diámetro interior de 5 mm, se añadieron 250 partes en cada uno de la solución y se introdujo un cordón trenzado de nylon que tenía un diámetro de 3,5 mm en el líquido contenido en el molde hasta una profundidad de 1,5 cm del fondo ó parte inferior. Los moldes se colocaron entonces en un baño de agua caliente mantenido a 75°C por espacio de 25 minutos para efectuar la polimerización.

- Las varillas resultantes que tenían el cordón empotrado en las mismas se sacaron del molde y se rectificaron con muela abrasiva por un extremo para formar una punta y para reducir el peso de la materia polimerizada a 200 partes.



19 AGO 1969

EJEMPLO 3.

- Se calentó a aproximadamente 45°C para efectuar la disolución una mezcla de 3.461 partes de metacrilato de 2-hidroxietilo, 34 partes de dimetacrilato de etilenglicol, 5 partes de peroxidicarbonato de diisopropilo y 1.500 partes de noretandrolona. A cada uno de una serie de moldes tubulares de polipropileno, que tenían un diámetro interior de 5 mm y que tenían en su interior un macho ó mandril centrado de politetrafluoretileno con un diámetro de 2 mm, se añadieron 130 partes de la mezcla. Los moldes se colocaron entonces en baño de agua manteniéndose a una temperatura de 75°C durante 20 minutos para efectuar la polimerización. Los tubos moldeados se separaron entonces del molde exterior y del macho ó mandril, se pusieron después hasta dejarles en un peso de 125 partes cada uno. Después se encapsularon los tubos en camisas de malla de cobre plateadas para dotarlos de medios de extracción.

EJEMPLO 4.

- Se hicieron injertos subcutáneos en el lomo de 10 vacas utilizando un dispositivo de copolímero del tipo descrito en los ejemplos anteriores que medía aproximadamente 10 cm de longitud por 0,5 cm de diámetro y que contenía 200 ó 300 mg, de noretandrolona. Todos los injertos estaban provistos de un cordón de extracción de nylon trenzado. Los cordones se sujetaron a la piel y pelo de algunos de los animales por medio de un adhesivo. En otros se intentó sujetar los injertos in situ atando un nudo en los extremos libres de los cordones. Una de las vacas cuyo injerto se había sujetado por medio de nudo



- lo perdió y fué retirada del experimento. Los injertos se extrajeron de las otras 9 vacas al decimosexto día. Todas las vacas entraron en estro al cabo de uno ó dos días de haberlas quitado el injerto y fueron artificialmente inseminadas. 6 de las 9 vacas concibieron en esta primera inseminación ulterior al tratamiento.
- 5.

EJEMPLO 5.

- 67 vacas de Hereford que habían parido previamente entre 114 y 25 días se dividieron fortuitamente en un lote de contrastación de 22 animales y 3 lotes de experimentación de 15 animales cada uno. Los animales del primer lote de experimentación recibieron una alimentación diaria que contenía el equivalente de 10 mg de 6-dihidro-6-cloro-16-metilen-17 α -acetoxiprogesterona por animal por día, durante 18 días. Las vacas del segundo grupo de experimentación fueron injertadas subcutáneamente en el cuello con un injerto como el descrito en los ejemplos anteriores que contenía 200 mg de noretandrolona y se dejó permanecer el injerto in situ durante 16 días. Las vacas del tercer grupo experimental recibieron una ración diaria que contenía el equivalente de 1 mg de 17 α -acetoxi-6-metil-16-metilenpregna-4,6-dieno-3,20-diona por animal por día durante 14 días. Las vacas del grupo de contrastación recibieron la misma ración basal que las vacas de los grupos experimentales. A medida que cada vaca de cada grupo entraba en estro se inseminaba artificialmente. Una de las vacas del segundo grupo perdió su injerto.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- De las 15 vacas tratadas con 6-dihidro-6-cloro-16-metilen-17 α -acetoxiprogesterona, 11 habían entrado
- 30.



19 AGO 1969

- en estro a los 35 días después de finalizar el tratamiento, siendo la fecha del primer estro 7,8,9,9,14,19,25,26,28, 30 y 35 días después de la terminación del tratamiento. De las 14 vacas que retuvieron sus injertos de noretandro
5. lona, 13 entraron en estro en el espacio de 2 días después de la extracción del injerto. De los 15 animales que habían recibido 17 α -acetoxi-6-metil-16-metilenpregna-4,6-dieno-3,20-diona, 11 habían entrado en estro al cabo de 35 días de la terminación del tratamiento, 8 de éstas al
10. cabo de 5 ó 6 días después de la terminación del tratamiento y las 3 restantes al cabo de más de 22 días después de la terminación del tratamiento. 18 de los 22 animales de contrastación entraron en estro en diversos días durante el período aproximado de 3 meses en el que los demás animales había sido tratados y observados.
- 15.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
23. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Norteamérica, con fecha 22 de abril de 1968, bajo el número Ser. No. 723.284, acogándose por lo tanto, a los beneficios que conceden los
25. Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
30. Procedimiento de preparación de composiciones moldeadas controladoras de la ovulación y del estro en bovinos ; ca-



racterizándose por lo siguiente:

5. 1.- Procedimiento de preparación de composiciones moldeadas controladoras de la ovulación y del estro en bovinos, útiles para el sistema de reproducción de animales domésticos para fines comerciales, caracterizado porque en una primera etapa, se dispersa físicamente 17 α -etil-19-nortestosterona en un copolímero compuesto por una mayor cantidad de monoéster de un ácido acrílico ó metacrílico y una cantidad menor de un diéster de uno de dichos ácidos, eligiéndose cada componente monómero de 10. forma que el copolímero resultante contenga al menos un grupo hidroxilo libre y, en una segunda etapa, la composición resultante se somete a moldeo.
15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el monoéster es metacrilato de 2-hidroxietilo y el diéster es dimetacrilato de etilenglicol.
20. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende dispersar físicamente 17 α -etil-19-nortestosterona en un copolímero de una cantidad mayor de metacrilato de 2-hidroxietilo y una menor cantidad de dimetacrilato de etilenglicol, habiéndose 25. se polimerizado la mezcla total en presencia de una cantidad catalítica de un iniciador de polimerización, pero preparada en ausencia de una solución acuosa.
25. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el iniciador es peroxidicarbonato de diisopropilo.
30. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la composición resultante se moldea a una varilla cilíndrica.



6.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque la composición resultante se moldea a
un tubo cilíndrico.

5. 7.- Procedimiento de preparación de composicio-
nes moldeadas controladoras de la ovulación y del estro
en bovinos; tal y como queda sustancialmente descrito en
la presente memoria.

Esta memoria consta de trece hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid,

19 AGO. 1969

G.D. SEARLE & CO.

J. GOMEZ ACEDO Y MODET
Firmado: A. GARCIA BRAVO

FIG. 1

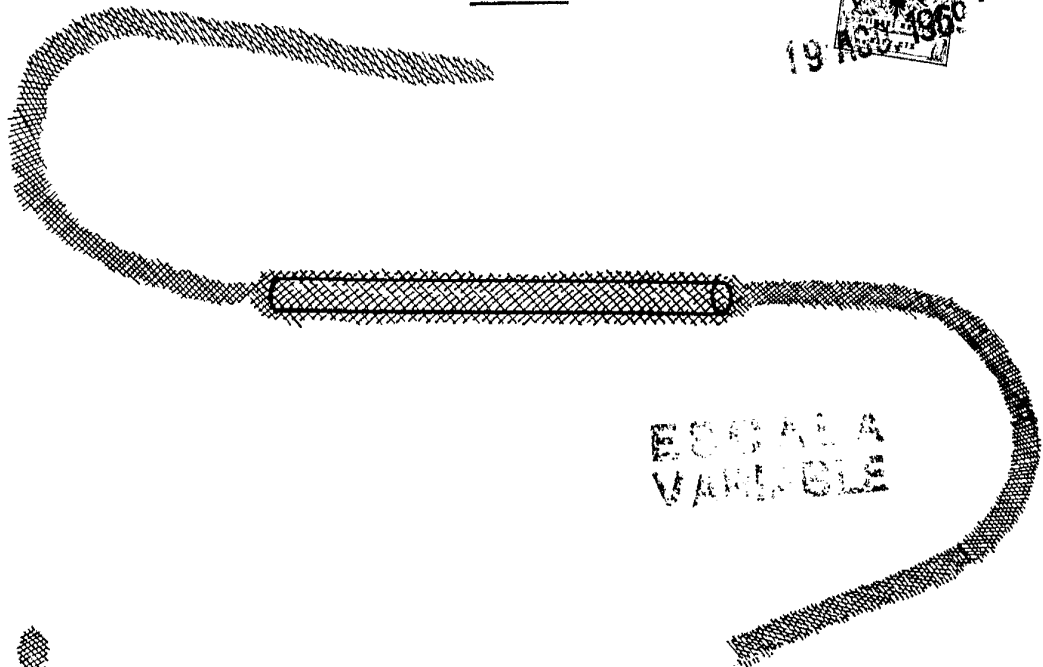
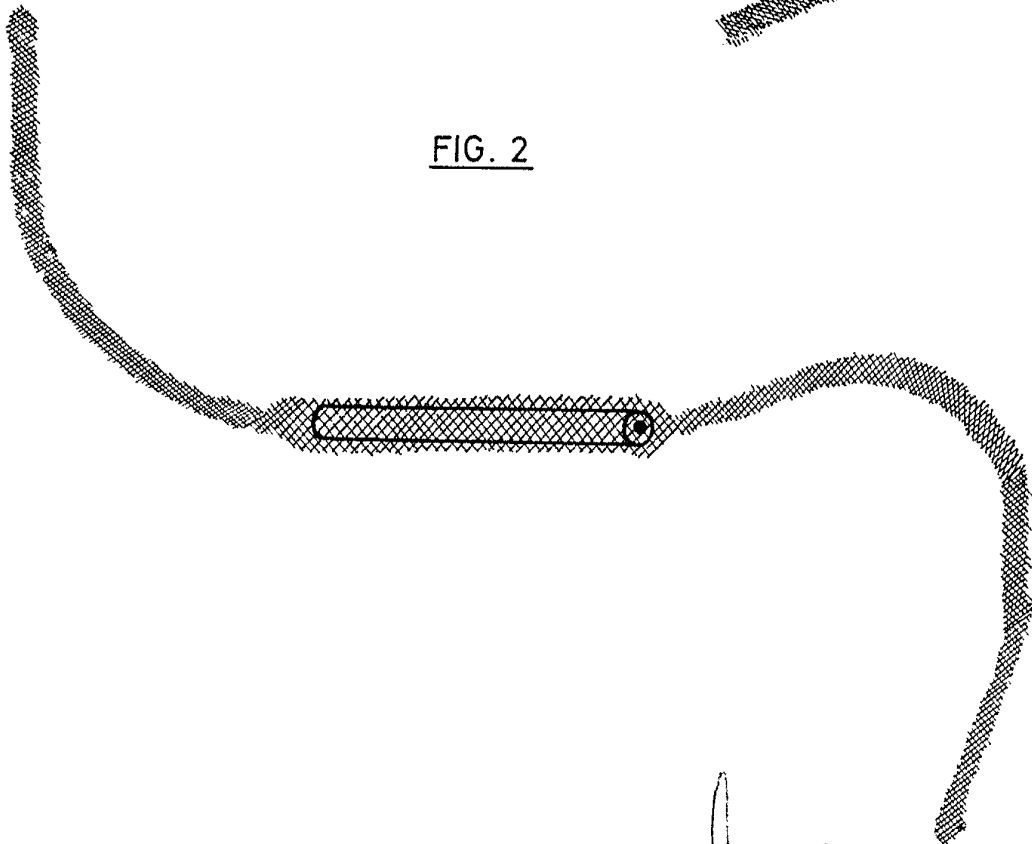


FIG. 2



ESCALA VARIABLE .

1939 1939
A. GOMEZ ACEVEDO Y MODELO
A. G. Firmado: A. GOMEZ ACEVEDO