República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102021022998-5 A2

(22) Data do Depósito: 16/11/2021

(43) Data da Publicação Nacional: 29/11/2022

(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FORMULAÇÕES PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS, UTILIZANDO O DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS); FORMULAÇÕES E USO DAS FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS

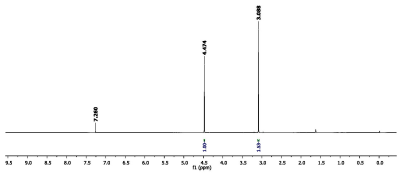
(51) Int. Cl.: A61K 31/10; A61K 47/20; A61P 15/18; A61K 9/00.

(52) CPC: A61K 31/10; A61K 47/20; A61P 15/18; A61K 9/0056.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO.

(72) Inventor(es): CIBELE DOS SANTOS BORGES; ANA FLÁVIA QUIARATO LOZANO; LETHÍCIA VALENCISE; WILMA DE GRAVA KEMPINAS; PATRÍCIA VILLELA E SILVA; JORGE WILLIAN FRANCO DE BARROS.

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FORMULAÇÕES PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS, UTILIZANDO O DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS); FORMULAÇÕES E USO DAS FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS. O presente pedido de patente de invenção refere-se a um processo de obtenção de formulações contendo EDS, visando contracepção em animais, assim como as ditas formulações e sua ingestão/administração pela via oral, seja dieta líquida/sólida/pastosa (ração animal, por exemplo), pílulas, iscas, etc., as formulações desenvolvidas a fim de reduzir ou eliminar a fertilidade das populações das espéciesalvo. A aplicação da tecnologia pode se dar no controle populacional de pragas, como ratos, em outros animais sinantrópicos, bem como outros animais, podendo vir a incluir animais de estimação, animais de zoológico, animais de interesse econômico e animais silvestres/selvagens. O EDS, embora conhecido e utilizado há muitos anos para depleção de células de Leydig, não havia sido antes testado para fins contraceptivos com objetivo de controle populacional de animais. Dessa forma, o projeto é inovador por atribuir esta nova funcionalidade e por tratar de uma nova via de administração que ainda não havia sido explorada para essa finalidade: EDS, numa quantidade funcional, administrado pela via oral.



PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FORMULAÇÕES PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS, UTILIZANDO O DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS); FORMULAÇÕES E USO DAS FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS

[001] O presente pedido de patente de invenção refere-se a um processo de obtenção de formulações contendo EDS (Dimetanossulfonato de Etano), visando contracepção (infertilidade transitória/reversível ou duradoura/irreversível, dependendo do regime de exposição) em animais, assim como as ditas formulações e seu uso por via oral em animais.

CAMPO DE APLICAÇÃO

[002] O presente pedido de patente de invenção demonstra a inovação no campo técnico relacionado com a Medicina Veterinária.

ESTADO DA TÉCNICA

[003] O Dimetanossulfonato de Etano (EDS), embora conhecido e utilizado há muitos anos para depleção reversível de células de Leydig (CL), não havia sido antes testado para fins anticoncepcionais com objetivo de controle populacional de animais.

[004] Os andrógenos são especialmente importantes para a manutenção da espermatogênese na idade adulta e a depleção experimental da produção de testosterona (T) pelo EDS é uma ferramenta valiosa para estudar eventos androgênicos dependentes da espermatogênese. Já é descrito na literatura que o EDS provoca alterações específicas na imunoexpressão do receptor de andrógeno (AR) no testículo em relação à degeneração e regeneração da população de CL e epitélio seminífero. Foi observado perda total da imunoexpressão de AR dos núcleos de células de Sertoli (CS), CL e células peritubulares durante a primeira semana após a administração de EDS e que coincidiu com queda severa nos níveis de T. Duas semanas após a administração de EDS, a expressão de AR foi recuperada. O padrão de expressão estágio específico de andrógenos em CS atinge seu máximo nos estágios VII-VIII e apareceu 5 semanas após o tratamento. A imunorreatividade de CL para 3beta-HSD em diferentes pontos de tempo após a administração de EDS correlacionou-se com os valores de concentração T. A apoptose máxima de células germinativas no dia 7 foi seguida pela perda total de espermátides alongadas 2

semanas após o tratamento com EDS. A regeneração do epitélio seminífero 3 semanas após a administração de EDS e em diante ocorreu em conjunto com o desenvolvimento de uma nova população CL indicada pelo aparecimento de células positivas para 3beta-HSD e aumento gradual na produção de T. As mudanças específicas no AR após EDS, incluindo sua perda e recuperação em CS, são paralelas a eventos degenerativos e regenerativos em células de Leydig e populações de células germinativas, confirmando a estreita relação funcional entre Sertoli, Leydig e células germinativas (Nina Atanassova *et al*, 2006). Nossa hipótese é que dependendo do regime de exposição ao EDS os efeitos anti-fertilidade sejam mantidos ou se tornem irreversíveis.

[005] O Dimetanossulfonato de Etano, um agente alquilante bem conhecido, destrói seletivamente as CL. Para esclarecer as vias moleculares subjacentes à ação do EDS nas CL foram analisados os perfis de expressão gênica de uma linhagem específica TM3 de CL tratada com EDS. Neste estudo, foram analisadas as vias canônicas representativas e as vias de toxicidade/listas de genes usando o programa Ingenuity Pathways Analysis. Em células TM3, 677 e 6756 genes foram identificados como sendo regulados aumentando ou diminuindo sua expressão após tratamentos com EDS por 3 e 24 h, respectivamente (> 1,3 vezes alterações, $p<0,05$). A análise da via toxicológica revelou que a expressão de genes relacionados à resposta ao estresse oxidativo mediado por Nrf2 mostrou mudanças notáveis no estágio inicial ou posterior das células TM3 tratadas com EDS. Vários genes relacionados à esteroidogênese e apoptose também foram diferencialmente expressos após 24 h em células TM3 tratadas com EDS. No geral, a análise da via toxicológica usando perfis de expressão gênica mostrou que o estresse oxidativo pode ser um fator importante na morte celular em células TM3 afetadas pelo tratamento com EDS (Eun-Hee Lee, *et al*, 2012).

[006] A maneira pela qual os xenobióticos desreguladores do sistema endócrino, como os ftalatos, podem induzir mudanças no desenvolvimento do sistema reprodutor masculino ainda permanece amplamente desconhecida. Foi explorada a aplicação de EDS para eliminar CL do tipo adultas em testículos de ratos, levando à sua regeneração a partir de células-tronco residentes, como um novo sistema para

investigar os efeitos do dibutil ftalato (DBP) e dietilestilbestrol (DES) na diferenciação de CL do tipo adulta. A vantagem desse modelo é que se pode estudar a diferenciação de CL do tipo adulta *in vivo* independente do desenvolvimento endócrino simultâneo à puberdade. Nestes estudos preliminares, foi mostrado que tanto DBP e / ou DES, administrados por 2 ou 4 dias após a aplicação de EDS, de fato afetam a diferenciação das CL no testículo adulto, em grande parte aumentando a proliferação precoce destas células e, possivelmente, atrasando a sua diferenciação. Em particular, no dia 27 pós-EDS, um momento em que a trajetória de diferenciação parece ser mais discriminativa, foi observado que tanto DBP e / ou DES causam um aumento de quatro vezes na densidade das CL e um aumento significativo na expressão dos transcritos do marcador específico da CL INSL3, receptor de hormônio luteinizante (LH), Cyp17a1 e Cyp 11a1. Em conclusão, tanto o DBP quanto o DES são capazes de afetar as CL do tipo adulta durante sua diferenciação para causar uma perturbação significativa em sua capacidade funcional final (K Heng, *et al,* 2011).

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

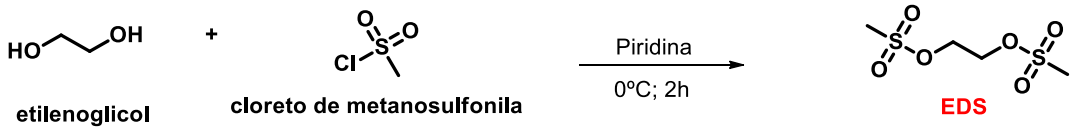
[007] O presente pedido de patente de invenção propõe um processo de obtenção de formulações contendo EDS, bem como as ditas formulações e sua ingestão/administração pela via oral para fins contraceptivos (indução de infertilidade transitória/reversível ou duradoura/irreversível, dependendo do regime de exposição). A aplicação da tecnologia pode se dar no controle populacional de pragas, como ratos, em outros animais sinantrópicos, bem como outros animais, introduzindo-se pela via oral, seja dieta líquida/sólida/pastosa (ração animal, por exemplo), pílulas, iscas, etc., as formulações desenvolvidas a fim de reduzir ou eliminar a fertilidade das populações das espécies-alvo, que podem incluir animais sinantrópicos, de estimação, animais de zoológico, animais de interesse econômico e animais silvestres. O EDS, embora conhecido e utilizado há muitos anos para depleção de CL, não havia sido antes testado para fins contraceptivos com objetivo de controle populacional de animais. Dessa forma, o projeto é inovador por atribuir esta nova funcionalidade e por tratar de uma nova via de administração que ainda não havia sido explorada para essa finalidade: via oral, com o composto misturado na dieta sólida, por exemplo.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO E DA FIGURA

[008] Para melhor entendimento da invenção a ser protegida, a seguir serão descritas as etapas do processo de obtenção das formulações contendo EDS, visando anticoncepção e consequente redução da capacidade reprodutiva em animais.

[009] O processo de obtenção de formulações contendo EDS para fins contraceptivos em animais consiste das seguintes etapas:

[010] Etapa 1 - Síntese do EDS: Para a síntese do EDS, foram realizados os seguintes procedimentos: Em uma solução de etilenoglicol (17 g, 15 mL) e piridina anidros (100 mL), sob banho de gelo-sal e constante agitação, foi adicionado 62 g (42 mL) de cloreto de metanosulfonila gota a gota utilizando um funil de separação. Toda a reação foi mantida abaixo de 5 °C por até 2h. Após esse período, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida sob agitação por mais 20 minutos em temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida, sob constante agitação, em uma mistura de gelo triturado (600 mL) contendo ácido sulfúrico concentrado (100 ml), previamente preparado. Verificou-se a formação de um precipitado branco, o qual foi filtrado a vácuo e lavando constantemente com água destilada gelada para remoção do ácido. O precipitado formado foi recristalizado com metanol e clorofórmio (9:1), obtendo-se 46,5 g do EDS puro. A Equação 1 apresenta a reação de obtenção do EDS:



[011] Etapa 2 - Obtenção de dieta sólida para administração via oral: Para a obtenção de dieta sólida os seguintes componentes foram utilizados, nas respectivas quantidades:

a) Adição ou não de flavorizante, podendo este ser bacon, baunilha, chocolate ou qualquer flavorizante utilizado com esta finalidade, nas concentrações 10 a 50g/kg de ração, sendo tipicamente de 15 a 30g/kg. Para flavorizante bacon em pó, especificamente: 26,7 g de bacon em pó por quilograma de ração de roedor (ração comercial comum, por exemplo, *Presence*);

b) Solvente orgânico, tipicamente o dimetilsulfóxido (DMSO - solvente): 1 mL de DMSO por 400 mg de EDS;

c) EDS: na concentração desejada, por exemplo, 0,20 mg de EDS / kg de ração.

[012] A Figura 1 apresenta a confirmação da estrutura do EDS por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^{1}H). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados ao sinal residual de solvente não deuterado ($CDCl_3$). RMN ^{1}H ($CDCl_3$; 600 MHz): δ 3.09 (s, 6H, $-CH_3$); 4.47 (s, 4H; $-CH_2$). Os dados obtidos estão de acordo com o reportado na literatura (Hamann *et al* 2013).

[013] O Quadro 1 resume os principais resultados de nossos estudos com ratos comprovando a eficácia dos compostos administrados pela dieta: os diésteres, em geral, são ativos por via oral e altamente cumulativos nas células espermatogênicas, o que proporciona a sua ação anti-fertilidade, tanto durante o tratamento quanto por um período posterior, de acordo com o desenvolvimento das células afetadas. Entre os diésteres antiespermatogênicos, destaca-se o EDS que, após única exposição via injeção intraperitoneal, induz infertilidade por meio de danos diretos nas CL. Esses danos são provocados por estresse oxidativo e apoptose, via ativação dos receptores FAS e caspase-3. Morfologicamente as CL em apoptose apresentam vesiculação do retículo endoplasmático, hipertrofia do complexo de Golgi, agregação, condensação e marginação da cromatina nuclear. Há também uma alta atividade fagocitária por macrófagos intersticiais.

Quadro 1. Resumo de estudos desenvolvidos pelos inventores com a exposição oral de ratos (machos e fêmeas) ao dimetanossulfonato de etano (EDS) e seus principais resultados na esfera reprodutiva.

Projeto	Dose de EDS	Regimes de Exposição	Principais Resultados
Castração química de ratos machos alimentados com EDS: uma nova abordagem para o controle populacional de roedores e outras pragas urbanas	Dose média de EDS administrado para ratos Wistar adultos: 25 e 40 mg/Kg/dia, sendo 0,45mg/g e 0,90mg/g na ração, respectivamente	Ratos machos (exposição de 15 dias)	Comprometimento da fertilidade, qualidade espermática e comportamento sexual. Resultados dose-dependente.
		Ratos machos (exposição de 30 dias)	Ausência de espermatozoides após 7 dias de tratamento, com comprometimento do comportamento sexual e concentrações hormonais. Embora tenha havido recuperação dos parâmetros de fertilidade, eles ainda se mantiveram alterados em comparação com o grupo controle. O implante de testosterona provou que as alterações não foram causadas apenas por decréscimo da testosterona.
		Ratas fêmeas (exposição de 15 dias)	As concentrações dos hormônios sexuais foram significativamente alteradas em relação ao grupo controle.
Potencial esterilizante do EDS administrado oralmente para ratos na peripuberdade	Dose média: 27,25 mg/kg/dia (EDS na concentração de 0,20 mg/kg de ração); 61,48 mg/kg/dia (EDS na concentração de 0,45 mg/g de ração)	Machos peripúberes (exposição de 35 dias: do dia pós-natal 21 ao 56)	Dose mais alta: decréscimo no consumo de alimento e pesos corpóreo. Diminuição do peso do testículo, epidídimo, próstata, glândula seminal. Atraso na instação da puberdade e número insuficiente de espermatozoides para análise da motilidade espermática. Dose mais baixa: redução do peso testicular, da porcentagem de espermatozoides móveis e aumento da porcentagem de espermatozoides com motilidade não progressiva.
Efeitos da exposição intrauterina e lactacional ao EDS sobre o desenvolvimento sexual e a fertilidade de ratos Wistar	EDS na concentração de 0,4mg/g de ração. Dose média durante a gestação: 26,26mg/kg/dia. Dose média durante a lactação: 64,24mg/kg/dia. EDS na concentração de 0,6mg/g de ração. Dose média durante a gestação: 35,94mg/kg/dia. Dose média durante a lactação: 79,13mg/kg/dia.	Exposição intrauterina e lactacional (exposição de 30 dias: do dia gestacional 12 ao dia pós-natal 21)	EDS a 0,4mg/g de ração (machos): alteração no peso corpóreo e peso de testículo e epidídimo, redução da contagem espermática no testículo e epidídimo, redução da fertilidade. EDS a 0,4mg/g de ração (fêmeas): redução do peso do útero, atraso na instalação da puberdade, redução da fertilidade (menor número de corpos lúteos e fetos no teste de fertilidade). EDS a 0,6mg/g de ração: alteração no peso corpóreo e peso de testículo e epidídimo, atraso na instalação da puberdade, redução da concentração de testosterona intra-testicular, comprometimento da motilidade espermática.

[014] A exposição ao EDS é capaz de diminuir a expressão de 81 genes envolvidos com a esteroidogênese, tais como Scarb1, Cyp11a1, Cyp17a1, Hsd3b1, Cyp1b1 e Cyp2a1, e consequentemente alterar a concentração das enzimas envolvidas neste processo. Perdas de linhagens adultas de CL provocam baixos níveis de T, e alteram os níveis hormonais do LH e hormônio folículo-estimulante (FSH). Além disso, observam-se alterações sobre as CS e peritubulares, perda de receptores androgênicos e apoptose de células germinativas. Foi constatado que CL começam a sofrer alterações degenerativas 12 horas após a exposição ao EDS, sendo totalmente destruídas e, somente semanas após a exposição, uma nova população de células pode ser identificada no tecido intersticial.

[015] As Tabelas 1 a 4 apresentam resultados mais detalhados de alguns dos estudos realizados pelos inventores. Os dados mostram que ratos machos, mesmo quando indiretamente expostos ao EDS durante a vida intrauterina e lactação apresentam redução importante da fertilidade na idade adulta. Da mesma forma, ratos jovens, púberes e adultos, expostos ao EDS, apresentam redução significativa da fertilidade ou de outros parâmetros reprodutivos mesmo após períodos relativamente longos de interrupção da administração do composto. Alguns desses efeitos são pelo menos parcialmente reversíveis após períodos de ausência de exposição ao EDS. Portanto, a continuidade da exposição ao EDS, assim como determinados regimes de administração, podem manter de forma permanente o seu efeito anti-fertilidade. Estudos realizados por outros pesquisadores têm demonstrado que, conforme o período, órgão e espécie exposta, o EDS pode apresentar diferentes efeitos. Em cobaia, sapo, coelho e lagarto, por exemplo, a exposição ao EDS durante a idade adulta apresenta propriedade citotóxica sobre as CL, o que parece não ocorrer em codorna, camundongo e bode, apesar de a espermatogênese e a fertilidade dessas espécies serem temporariamente comprometidas, indicando um efeito direto do EDS sobre os testículos. Em roedores, foi constatado ainda que a idade do animal exposto ao EDS tem influência significativa sobre a capacidade das novas CL, pós-regeneração, em produzir T, o que leva a crer que animais mais velhos, a longo prazo, não alcancem as mesmas concentrações hormonais observadas em animais não

expostos ao EDS previamente. Portanto, todos os trabalhos disponíveis até o presente momento relatam infertilidade ou redução da fertilidade em diferentes espécies após injeção intraperitoneal de EDS, visto que todas estas espécies apresentam gônadas masculinas, e que estas possuem células de origem mesenquimal com função esteroidogênica.

[016] Assim, mesmo que ainda não testado em outras espécies de animais, acredita-se que o mecanismo de ação seja o mesmo ou semelhante ao rato, ou seja, depleção das CL (espécie do sexo masculino) e possivelmente células da teca (células mesenquimais da mesma origem embrionária que as CL, mas para o sexo feminino).

[017] “USO DAS FORMULAÇÕES CONTENDO DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS) PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS”, de acordo com a presente invenção, além dos animais sinantrópicos, como o rato e a capivara, pode ser utilizada em outros animais, tais como: animais de estimação, animais de fazenda (como galos e bois), de zoológico e selvagens.

Tabela 1. Parâmetros reprodutivos avaliados na peripuberdade, após exposição ao EDS por via oral

Parâmetros	Perinatal (DG 12 ao DPN 21)						Exposição Peripúbere (DPN 21 a 56)		
	Animais com 21 dias			Animais com 56 dias			Animais Púberes (57 dias)		
	Controle	Menor dose	Maior dose	Controle	Menor dose	Maior dose	Controle	Menor dose	Maior dose
Peso corporal	49,54 ± 2,74	34,40 ± 1,19 ↓	23,55 ± 1,10 ↓	284,40 ± 10,28	247,70 ± 4,32 ↓	201,70 ± 5,65 ↓	258,60 ± 9,14	231,10 ± 6,24	201,80 ± 4,54 ↓
Testículo (mg)	118,20 ± 5,91	79,03 ± 5,67 ↓	54,75 ± 3,23 ↓	1434,00 ± 43,62	1149,00 ± 25,72 ↓	957,80 ± 26,87 ↓	1,27 ± 0,04	1,14 ± 0,03	0,89 ± 0,03 ↓
Epidídimo (mg)	16,94 ± 1,11	15,23 ± 0,84	12,30 ± 0,63	255,40 ± 11,60	209,60 ± 9,08 ↓	176,60 ± 9,57 ↓	258,70 ± 11,57	210,80 ± 13,48	52,28 ± 17,41 ↓
Próstata (mg)				229,20 ± 14,67	178,50 ± 10,53 ↓	170,00 ± 14,08 ↓	202,30 ± 6,93	169,00 ± 15,06	94,79 ± 13,79 ↓
Glândula seminal com secreção (mg)				367,80 ± 36,01	379,70 ± 28,09	257,30 ± 28,40 ↓	376,70 ± 32,37	158,60 ± 19,09 ↓	27,90 ± 4,05 ↓
Glândula seminal sem secreção (mg)				168,90 ± 21,64	149,20 ± 12,06	110,80 ± 14,18 ↓	160,20 ± 8,01	95,82 ± 7,34 ↓	24,12 ± 4,87 ↓
Espermatozóides com morfologia normal (%)							94,00 (89,00-94,00)	94,00 (87,00-94,50)	28,00 (10,25-36,00)
Espermatozóides móveis progressivos (%)							53,50 (50,25-66,75)	37,62 (30,00-43,00)	0,00 (0,00-12,17) ↓
Espermatozóides imóveis (%)		Não avaliado.					25,00 (13,46-30,75)	29,00 (24,00-30,00)	100,00 (63,33-100,00) ↑
Concentração de espermatozóides no testículo (em milhões)					Não avaliado.		191,60 ± 4,30	177,30 ± 9,61	100,80 ± 8,96 ↓
Túbulos seminíferos normais (%)							96,00 (92,50-97,00)	87,50 (85,00-93,00)	54,50 (50,50-57,00) ↓
Diâmetro dos túbulos seminíferos							263,50 ± 4,02	273,10 ± 2,94	265,80 ± 5,27
Altura do epitélio seminífero							83,10 ± 1,24	98,84 ± 1,86 ↑	97,68 ± 1,26 ↑
Testosterona intratesticular (ng/ml)							5,06 ± 1,61	1,81 ± 0,47 ↓	0,77 ± 0,02 ↓
Testosterona (ng/ml)	0,14 ± 0,04		0,11 ± 0,06	0,92 ± 0,17		0,58 ± 0,15	0,18 ± 0,03	0,05 ± 0,01 ↓	0,01 ± 0,00 ↓
FSH (ng/ml)	17,99 ± 3,36	Não avaliado.	11,84 ± 3,47	12,95 ± 1,98	Não avaliado.	13,78 ± 1,33	10,90 ± 1,15	11,70 ± 1,06	22,11 ± 1,85 ↑
LH (ng/ml)	1,68 ± 0,44		1,56 ± 0,75	1,39 ± 0,12		1,59 ± 0,23	2,34 ± 0,25	2,64 ± 0,30	19,13 ± 3,91 ↑
Idade da separação prepucial (dias)							42,89 ± 0,39	45,80 ± 0,71	50,71 ± 1,19 ↑

Valores expressos como média ± erro padrão da média (Teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey; $p \leq 0,05$), como mediana (intervalos interquatílicos 25 – 75; Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn; $p \leq 0,05$), ou como porcentagem de ocorrência (nº de ocorrências / nº total avaliado; Teste de Fisher ou Qui-quadrado; $p \leq 0,05$ vs grupo Controle).

Legendas:

↑ = aumento estatísticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.

↓ = redução estatísticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.

Tabela 2. Parâmetros reprodutivos avaliados na idade adulta, após exposição intrauterina e lactacional ao EDS, ou exposição juvenil por via oral.

Parâmetros	Gestacional e lactacional (DG 12 ao DPN 21)			Exposição Peripúbere (DPN 21 a 56)				
	Animais adultos			Animais Adultos (127 dias; 70 dias após exposição)				
	Controle	**0,40mg/g**	**0,60mg/g**	**Controle**	**0,20mg/g**	**0,45mg/g**	**0,20mg/g ± T**	**0,45mg/g ± T**
Peso corporal	426,2 ± 12,2	397,1 ± 5,5 ↓	296,8 ± 9,1 ↓	Avaliado com os animais púberes				
Testículo (g)	1,73 ± 0,05	1,42 ± 0,04 ↓	1,27 ± 0,03 ↓	1,74 ± 0,03	1,68 ± 0,05	1,56 ± 0,06	1,70 ± 0,07	1,51 ±0,08
Epidídimo (mg)	635,6 ± 19,5	546,2 ± 15,5 ↓	437,3 ± 8,3 ↓	650,30 ± 13,93	617,80 ± 27,44	531,00 ± 19,14 ↓	628,80 ± 18,09	504,30 ± 31,14 ↓
Próstata (mg)	418,0 ± 30,6	395,1 ± 45,1	294,0 ± 34,5 ↓	532,1 ± 54,90	437,90 ± 31,36	363,40 ± 36.85 ↓	444,90 ± 40,48	419,90 ± 35,13
Glândula seminal com secreção (g)	1,13 ± 0,05	1,20 ± 0,04	0,76 ± 0,07 ↓	1,14 ± 0,08	0,99 ± 0,08	0,77 ± 0,08	1,03 ± 0,09	0,87 ± 0,04
Glândula seminal sem secreção (g)	0,34 ± 0,01	0,35 ± 0,02	0,30 ± 0,02 ↓	0,36 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,28 ± 0,01
Espermatozoides com morfologia normal (%)	93,0 (90,0 - 95,5)	93,5 (91,7 - 96,5)	Não avaliado.	99,0 (98,0 - 100,0)	98,5 (97,5 - 99,0)	98,5 (97,7 - 99,0)	98,0 (97,0 - 100,0)	98,0 (95,5 - 98,5)
Espermatozoides móveis progressivos (%)	86,0 (79,0 - 91,0)	82,0 (77,0 - 83,5)	59,0 (51,0 - 63,5) ↓	68,0 (64,2 - 75,5)	65,5 (51,0 - 70,0)	63,0 (55,5 - 69,0)	63,5 (48,7 - 68,0)	63,0 (50,2 - 65,7)
Espermatozoides imóveis (%)	7,0 (4,0 - 11,0)	12,0 (5,5 - 13,5)	23,0 (21,0 - 34,0) ↑	16,0 (12,7 - 17,0)	16,0 (15,0 - 21,0)	18,0 (15,0 - 25,0)	18,0 (14,0 - 20,0)	21,5 (16,5 - 29,7)
Concentração de espermatozoides no testículo (em milhões)	300,9 ± 20,9	235,8 ± 15,4	Não avaliado.	274,0 ± 6,3	274,7 ± 18,3	245,0 ± 19,3	269,7 ± 9,3	275,4 ± 14,5
Concentração de espermatozoides no epidídimo - cab/corpo (em milhões)	125,2 ± 10,9	91,0 ± 9,8 ↓		102,7 ± 8,8	90,3 ± 8,9	90,2 ± 9,5	102,3 ± 4,0	93,4 ± 8,3
Concentração de espermatozoides no epidídimo - cauda (em milhões)	902,6 ± 37,3	863,9 ± 76,4		279,3 ± 13,7	264,5 ± 23,9	236,5 ± 9,5	263,9 ± 43,1	216,6 ± 13,5
Túbulos seminíferos normais (%)	93,5 (90,5 - 95,2)	92,0 (90,5 - 96,0)		97,0 (96,5 - 99,5)	95,0 (89,0 - 99,0)	97,0 (89,0 - 99,0)	98,0 (88,5 - 99,0)	89,0 (74,0 - 95,5)
Diâmetro dos túbulos seminíferos	310,5 ± 12,7	303,0 ± 7,4		348,6 ± 18,4	337,7 ± 6,5	356,6 ± 7,9	329,9 ± 13,1	328,6 ± 12,6
Altura do epitélio seminífero	96,3 ± 3,6	93,3 ± 3,4		95,5 ± 3,1	94,3 ± 2,7	94,7 ± 1,9	91,5 ± 2,0	89,5 ± 4,0
Volume nuclear de células de Leydig	174,8 ± 9,1	169,3 ± 6,1		128,5 ± 19,3	99,6 ± 7,9	180,8 ± 22,8	139,9 ± 26,2	167,7 ± 9,7
Machos que realizaram comportamento copulatório (%)	87,5 (n = 7/8)	87,5 (n = 7/8)		100 (n = 10/10)	77,78 (n = 7/9)	100 (n = 10/10)	100 (n = 9/9)	88,89 (n = 8/9)
Taxa de prenhez (%)	91,7 (n = 11/12)	47,7 (n = 7/15) ↓		100 (n = 7/7)	100 (n = 8/8)	100 (n = 9/9)	85,71 (n = 6/7)	75 (n = 6/8)
Potencial de fertilidade (%)	100,0 (92,5 - 100,0) (n=5)	96,7 (93,3 - 100,0) (n=2)		99,04	87,29 ↓	91,53 ↓	93,85	84,51 ↓
Perda pré-implantação (%)	0,0 (0,0 - 7,5)	3,3 (0,0 - 6,7)		0,0 (0,0 - 0,0)	9,2 (1,7 - 26,1)	9,1 (0,0 - 14,4)	0,0 (0,0 - 13,8)	3,3 (0,0 - 30,0)
Perda pós-implantação (%)	0,0 (0,0 - 9,1)	3,8 (0,0 - 7,7)		3,8 (0,0 - 8,9)	0,0 (0,0 - 9,4)	0,0 (0,0 - 9,5)	0,0 (0,0 - 9,8)	3,6 (0,0 - 12,5)
Testosterona intratesticular (ng/ml)	376,30 ± 20,41	Não avaliado.	140,40 ± 14,06 ↓	10,64 ± 1,81	7,32 ± 1,62	4,02 ± 1,08 ↓	8,29 ± 1,16	4,54 ± 1,56
Testosterona (ng/ml)	1,55 ± 0,36		0,97 ± 0,14	0,30 ± 0,06	0,25 ± 0,05	0,33 ± 0,06	0,44 ± 0,09	0,33 ± 0,07
FSH (ng/ml)	8,09 ± 0,80		8,61 ± 0,93	5,74 ± 0,38	6,02 ± 0,37	7,84 ± 1,02	7,36 ± 0,54	9,79 ± 1,06 ↑
LH (ng/ml)	1,34 ± 0,22		1,25 ± 0,29	0,95 ± 0,17	1,23 ± 0,18	2,73 ± 0,57 ↑	1,45 ± 0,26	1,96 ± 0,47

Valores expressos como média ± erro padrão da média (Teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey; $p \leq 0,05$), como mediana (intervalos interquatílicos 25 – 75; Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn; $p \leq 0,05$), ou como porcentagem de ocorrência (nº de ocorrências / nº total avaliado; Teste de Fisher ou Qui-quadrado; $p \leq 0,05$ vs grupo Controle)..

Legendas:

(T) = implante subcutâneo de testosterona.

(↑) = aumento estatisticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.

(↓) = redução estatisticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.

(-) = grupo não avaliado para este parâmetro por possuir n = zero.

(DG) = Dia gestacional

(DPN) = Dia pós-natal

Teste de fertilidade

Taxa de prenhez = (Nº de fêmeas prenhes / Nº de fêmeas inseminadas) x 100

Potencial fértil = (Nº de sítios de implantação / Nº de corpos lúteos) x 100

Perda pré-implantação = ((Nº de corpos lúteos - Nº de sítios de implantação) / Nº de corpos lúteos) x 100

Perda pós-implantação = ((Nº de sítios de implantação - Nº de fetos vivos) / Nº de sítios de implantação) x 100

Tabela 3. Parâmetros reprodutivos de ratos machos adultos, após exposição ao EDS por via oral.

Parâmetros	Adulto I (Teste de doses)					
	7 dias após exposição			70 dias após exposição		
	Controle	0,45mg/g	0,90mg/g	Controle	0,45mg/g	0,90mg/g
Peso corporal	468,9 ± 26,5	465,4 ± 20,1	422,8 ± 25,0	545,2 ± 18,0	544,5 ± 16,8	499,3 ± 23,8
Testículo (g)	1,91 ± 0,13	1,85 ± 0,11	1,36 ± 0,15 ↓	1,88 ± 0,06	1,91 ± 0,17	1,76 ± 0,16
Epidídimo (mg)	704,1 ± 60,6	551,8 ± 36,8	368,0 ± 47,6 ↓	712,9 ± 23,4	743,4 ± 11,1	652,6 ± 50,3
Próstata (mg)	496,8 ± 54,0	314,7 ± 56,0	170,6 ± 56,0 ↓	574,0 ± 41,0	517,4 ± 47,5	460,7 ± 35,8
Glândula seminal com secreção (g)	1,23± 0,15	0,56± 0,17 ↓	0,22±0,03 ↓	1,39± 0,11	1,32± 0,07	1,21± 0,07
Glândula seminal sem secreção (g)		Não avaliado.			Não avaliado.	
Espermatozoides com morfologia normal (%)	99,0 (97,5 - 99,5)	96,5 (93,0 - 97,0)	39,0 (19,7 - 78,5) ↓	98,0 (96,7 - 98,5)	98,0 (97,5 - 99,2)	98,0 (85,5 - 99,0)
Espermatozoides móveis progressivos (%)	63,0 (43,0 - 71,0)	24,0 (19,0 - 56,0)↓	00,0 (00,0 - 14,0) ↓	59,0 (58,0 - 67,0)	47,0 (25,0 - 60,0)	60,0 (42,0 - 65,0)
Espermatozoides imóveis (%)	18,0 (12,0 - 21,0)	46,0 (30,0 - 56,0) ↑	100,0 (60,0 - 100,0) ↑	29,0 (24,0 - 32,0)	36,0 (26,0 - 45,0)	23,0(16,0 - 41,0)
Concentração de espermatozoides no testículo (em milhões)	195,2 ± 16,6	168,2 ± 16,3	63,7 ± 16,5 ↓	249,4 ± 20,3	218,5 ± 9,5	162,1 ± 39,4
Concentração de espermatozoides no epidídimo - cab/corpo (em milhões)	87,1 ± 3,8	83,3 ± 5,6	47,6 ± 21,8	115,0 ± 13,0	115,7 ± 11,6	32,2 ± 15,7
Concentração de espermatozoides no epidídimo - cauda (em milhões)	218,3 ± 29,6	107,3 ± 22,8 ↓	16,8 ± 5,2 ↓	248,8 ± 14,1	201,7 ± 20,3	208,0 ± 34,4
Túbulos seminíferos normais (%)	95,5	90,4	52,2 ↓	94	90,8	85,4 ↓
Diâmetro dos túbulos seminíferos	270,8 ± 8,4	265,2 ± 6,6	233,9 ± 11,6 ↓	251,2 ± 7,9	284,6 ± 4,8 ↑	250,0 ± 7,7
Altura do epitélio seminífero	83,7 ± 3,1	81,9 ± 1,9	74,3 ± 4,2	78,7 ± 3,0	93,9 ± 2,6	79,8 ± 2,0
Volume nuclear de células de Leydig		Não avaliado.			Não avaliado.	
Machos que realizaram comportamento copulatório (%)	100 (n=5/5)	80 (n=4/5) ↓	100 (n=5/5)	100 (n=5/5)	80 (n=4/5) ↓	60 (n=3/5) ↓
Taxa de prenhez (%)	100 (n = 5/5)	60 (n = 3/5)	40 (n = 2/5)	100 (n = 5/5)	60 (n = 3/5)	100 (n = 5/5)
Potencial de fertilidade (%)	94,28	57,57↓	12,86↓	96,77	61,29↓	89,87↓
Perda pré-implantação (%)	5,72	42,42 ↑	87,14 ↑	3,23	38,71 ↑	10,13 ↑
Perda pós-implantação (%)	0	71,05↑	77,78↑	0	13↑	6↑
Testosterona intratesticular (ng/ml)	133±62,3	27,26±6,9↓	9,94±2,0↓	108,2±35,2	40,0±4,16	92,12±42,96
Testosterona (ng/ml)	1,55± 0,3	0,52± 0,16↓	0,16± 0,05↓	1,5± 0,6	1,0± 0,47	1,5± 0,46
FSH (ng/ml)	8,0±0,53	24,4±6,6↑	27,1±2,6↑	9,22±2,4	9,83±1,3	11,47±2,3
LH (ng/ml)	2,1±1,0	9,0±1,4↑	14,2±2,1↑	0,9±0,44	1,2±0,15	1,5±0,7

Valores expressos como média ± erro padrão da média (Teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey; $p \leq 0,05$), como mediana (intervalos interquatílicos 25 – 75; Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn; $p \leq 0,05$), ou como porcentagem de ocorrência (nº de ocorrências / nº total avaliado; Teste de Fisher ou Qui-quadrado; $p \leq 0,05$ vs grupo Controle).

Legendas:

(↑) = aumento estatisticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.
(↓) = redução estatisticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.
(-) = grupo não avaliado para este parâmetro por possuir n = zero.

Teste de fertilidade

Taxa de prenhez = (Nº de fêmeas prenhes / Nº de fêmeas inseminadas) x 100
Potencial fértil = (Nº de sítios de implantação / Nº de corpos lúteos) x 100
Perda pré-implantação = ((Nº de corpos lúteos - Nº de sítios de implantação) / Nº de corpos lúteos) x 100
Perda pós-implantação = ((Nº de sítios de implantação - Nº de fetos vivos) / Nº de sítios de implantação) x 100

Tabela 4. Parâmetros reprodutivos de ratos machos adultos, após exposição ao EDS por via oral.

Parâmetros	Adulto II (Teste de reversibilidade)								
	7 dias após exposição			70 dias após exposição			130 dias após exposição		
	Controle	0,90mg/g	0,90mg/g ± T	Controle	0,90mg/g	0,90mg/g ± T	Controle	0,90mg/g	0,90mg/g ± T
Peso corporal	460,4 ± 13,6	386,9 ± 11,5 ↓	385,7 ± 8,2 ↓	503,4 ± 18,3	452,9 ± 9,9	465,2 ± 14,8	505,9 ± 24,2	479,1 ± 18,5	454,2 ± 13,2
Testículo (g)	1,76 ± 0,16	0,67 ±0,14 ↓	0,47 ± 0,9 ↓	1,87 ± 0,04	1,29 ± 0,09 ↓	1,31 ± 0,12 ↓	1,80 ± 0,04	1,12 ± 0,13 ↓	1,42 ± 0,04 ↓
Epidídimo (mg)	671,0 ± 70,0	226,0 ± 35,0 ↓	310,3 ± 33,3 ↓	698,4 ± 22,5	455,3 ± 22,6 ↓	391,9 ± 29,3 ↓	702,1 ± 20,1	474,5 ± 39,5 ↓	533,9 ± 11,8 ↓
Próstata (mg)	578,2 ± 7,8	118,5 ± 42,4 ↓	381,2 ± 33,2 ↓	577,2 ± 19,4	389,0 ± 29,1 ↓	500,7 ± 61,7	523,2 ± 46,7	491,6 ± 41,0	538,7 ± 36,3
Glândula seminal com secreção (g)	1,27 ± 0,08	0,23 ± 0,02 ↓	1,21 ± 0,09	1,30 ± 0,07	0,86 ± 0,07 ↓	1,09 ± 0,09	1,51 ± 0,11	0,94 ± 0,13 ↓	1,21 ± 0,15
Glândula seminal sem secreção (g)	0,43 ± 0,03	0,18 ± 0,01 ↓	0,48 ± 0,02	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,02	0,47 ± 0,03	0,51 ± 0,03	0,38 ± 0,02 ↓	0,45 ± 0,33
Espermatozoides com morfologia normal (%)	96,7 (95,5 - 98,4)	-	8,0 (0,0 - 19,0) ↓	99,0 (97,5 - 99,0)	93,5 (91,6 - 96,4) ↓	84,0 (70,7 - 95,5) ↓	97,0 (96,5 - 98,0)	94,0 (91,5 - 95,0) ↓	96,0 (94,1 - 97,1)
Espermatozoides móveis progressivos (%)	73,5 (71,2 - 75,5)	-	0,0 (0,0 - 0,0) ↓	72,0 (65,0 - 76,0)	36,5 (27,0 - 40,0) ↓	49,0 (34,0 - 55,0)	68,0 (65,0 - 74,0)	59,5 (56,2 - 63,0)	50,0 (44,0 - 60,7) ↓
Espermatozoides imóveis (%)	13,0 (12,0 - 14,7)	-	100,0 (100,0 - 100,0) ↑	17,0 (13,0 - 20,0)	50,5 (43,0 - 58,2) ↑	37,0 (32,5 - 46,5)	17,0 (15,0 - 20,0)	25,5 (23,0 - 28,2)	33,5 (26,2 - 40,0) ↑
Concentração de espermatozoides no testículo (em milhões)	265,3 ± 13,4	3,2 ± 1,5 ↓	0,0 ± 0,0 ↓	273,0 ± 18,5	112,8 ± 11,5 ↓	93,5 ± 25,5 ↓	262,3 ± 12,5	92,3 ± 24,9 ↓	137,5 ± 14,7 ↓
Concentração de espermatozoides no epidídimo - cab/corpo (em milhões)	171,8 ± 11,2	0,4 ± 0,2 ↓	0,2 ± 0,1 ↓	105,3 ± 12,0	116,1 ± 22,1 ↑	78,5 ± 22,3	185,7 ± 17,2	112,6 ± 25,4 ↓	116,7 ± 6,4 ↓
Concentração de espermatozoides no epidídimo - cauda (em milhões)	330,3 ± 30,4	0,2 ± 0,2 ↓	2,6 ± 0,9 ↓	296,5 ± 13,6	101,3 ± 20,4 ↓	53,7 ± 24,3 ↓	363,4 ± 35,3	160,1 ± 45,0 ↓	191,3 ± 17,2 ↓
Túbulos seminíferos normais (%)	95,5 (94,5 - 97,0)	0,5 (0,0 - 2,2) ↓	0,0 (0,0 - 0,2) ↓	94,5 (91,5 - 95,5)	69,5 (44,2 - 85,2) ↓	55,2 (38,0 - 75,0) ↓	96,5 (95,7 - 98,0)	84,5 (63,5 - 92,2) ↓	81,5 (72,0 - 85,2) ↓
Diâmetro dos túbulos seminíferos	266,4 ± 6,5	204,3 ± 4,1 ↓	204,2 ± 7,9 ↓	322,4 ± 23,3	317,3 ± 31,4	255,0 ± 6,1	301,2 ± 8,8	286,7 ± 4,5	263,5 ± 10,0
Altura do epitélio seminífero	85,1 ± 3,1	67,2 ± 2,4 ↓	55,8 ± 2,8 ↓	104,7 ± 6,0	84,9 ± 6,4 ↓	69,8 ± 1,0 ↓	87,7 ± 4,4	79,5 ± 2,2	74,1 ± 3,8
Volume nuclear de células de Leydig	148,0 ± 11,0	67,1 ± 5,6 ↓	74,4 ± 6,0 ↓	154,2 ± 11,2	107,2 ± 15,6 ↓	116,7 ± 4,5	143,7 ± 8,5	108,3 ± 10,4 ↓	113,9 ± 4,8
Machos que realizaram comportamento copulatório (%)	100 (n = 10/10)	70 (n = 7/10)	80 (n = 8/10)	100 (n = 10/10)	70 (n = 7/10)	80 (n = 8/10)	100 (n = 9/9)	88,87 (n = 8/9)	90 (n = 9/10)
Taxa de prenhez (%)	87 (n = 7/8)	0 (n = 0/10) ↓	0 (n = 0/10) ↓	100 (n = 10/10)	80 (n = 8/10)	80 (n = 8/10)	100 (n = 9/9)	78 (n = 7/9)	80 (n = 8/10)
Potencial de fertilidade (%)	75,21	0,00 ↓	0,00 ↓	98,53	59,48 ↓	64,96 ↓	98,18	67,77 ↓	59,03 ↓
Perda pré-implantação (%)	24,79	100,00 ↑	100,00 ↑	1,47	40,52 ↑	35,04 ↑	1,82	32,23 ↑	40,97 ↑
Perda pós-implantação (%)	0,0 (0,0 - 6,2)	-	-	11,7 (0,0 - 17,8)	0,0 (0,0 - 7,7)	3,6 (0,0 - 11,3)	0,0 (0,0 - 8,0)	0,0 (0,0 - 11,1)	0,0 (0,0 - 14,8)
Testosterona intratesticular (ng/ml)	93,86 ± 16,7	18,62 ± 2,62 ↓	2,19 ± 0 ↓	88,63 ± 17,86	98,86 ± 26,35	108,2 ± 19,74	58,06 ± 12,55	58,70 ± 9,03	64,24 ± 9,18
Testosterona (ng/ml)	1,97 ±0,41	0,30 ± 0,04 ↓	1,05 ± 0,12 ↓	0,53 ± 0,14	0,59 ± 0,07	0,73 ±0,23	0,44 ± 0,07	0,42 ± 0,06	0,49 ± 0,09
FSH (ng/ml)	5,97 ± 0,92	29,90 ± 1,58 ↑	7,02 ± 1,51	10,67 ± 1,26	17,48 ± 1,24 ↑	13,67 ± 1,75	7,79 ± 1,14	14,23 ± 1,56 ↑	10,49 ± 1,40
LH (ng/ml)	1,76 ± 0,18	13,02 ± 1,24 ↑	1,15 ± 0,16	3,45 ± 0,65	4,32 ± 0,37	3,98 ± 0,66	2,19 ± 0,39	4,36 ± 0,87 ↑	3,03 ± 0,39

Valores expressos como média ± erro padrão da média (Teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey; $p \leq 0,05$), como mediana (intervalos interquatílicos 25 – 75; Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn; $p \leq 0,05$), ou como porcentagem de ocorrência (nº de ocorrências / nº total avaliado; Teste de Fisher ou Qui-quadrado; $p \leq 0,05$ vs grupo Controle).

Legendas:

(T) = implante subcutâneo de testosterona.

(↑) = aumento estatisticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.

(↓) = redução estatisticamente significativo quando comparado ao grupo Controle.

(-) = grupo não avaliado para este parâmetro por possuir n = zero.

Teste de fertilidade

Taxa de prenhez = (Nº de fêmeas prenhes / Nº de fêmeas inseminadas) x 100

Potencial fértil = (Nº de sítios de implantação / Nº de corpos lúteos) x 100

Perda pré-implantação = ((Nº de corpos lúteos - Nº de sítios de implantação) / Nº de corpos lútos) x 100

Perda pós-implantação = ((Nº de sítios de implantação - Nº de fetos vivos) / Nº de sítios de implantação) x 100

REIVINDICAÇÕES

1. "**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FORMULAÇÕES CONTENDO DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS) PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS**", o dito processo de obtenção **caracterizado por** compreender as seguintes etapas:

- Etapa 1 - Síntese do Dimetanossulfonato de etano (EDS): em que, para a síntese do EDS, a uma solução de etilenoglicol (17 g, 15 mL) e piridina anidros (100 mL), sob banho de gelo-sal e constante agitação, foi adicionado 62 g (42 mL) de cloreto de metanosulfonila gota a gota utilizando um funil de separação; em que toda a reação foi mantida abaixo de 5 °C por até 2h; em que, após esse período, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida sob agitação por mais 20 minutos em temperatura ambiente; em que a mistura reacional foi vertida, sob constante agitação, em uma mistura de gelo triturado (600 mL) contendo ácido sulfúrico concentrado (100 ml), previamente preparado; em que um precipitado branco é formado, o qual foi filtrado a vácuo e lavado constantemente com água destilada gelada para remoção do ácido; em que o precipitado formado foi recristalizado com metanol e clorofórmio (9:1), obtendo-se 46,5 g do EDS puro;

- Etapa 2 - Obtenção da dieta sólida: em que, para a obtenção da dieta sólida os seguintes componentes foram utilizados, nas respectivas quantidades:

a) Adição ou não de flavorizante, podendo este ser bacon, baunilha, chocolate ou qualquer flavorizante utilizado com esta finalidade, nas concentrações 10 a 50g/kg de ração, sendo tipicamente de 15 a 30g/kg. Flavorizante bacon em pó, especificamente: 26,7 g de bacon em pó por quilograma de ração de roedor (ração comercial comum, por exemplo, *Presence*);

b) Solvente orgânico, tipicamente o dimetilsulfóxido (DMSO - solvente): 1 mL de DMSO por 400 mg de EDS;

c) EDS: na concentração desejada, por exemplo, 0,20 mg de EDS / kg de ração.

2. "**FORMULAÇÕES CONTENDO DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS) PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS**", as ditas formulações **caracterizadas por** serem obtidas pelo processo descrito na reivindicação 1.

3. “**USO DAS FORMULAÇÕES CONTENDO DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS) PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS**”, de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** ser aplicado pela via oral a animais.

4. “**USO DAS FORMULAÇÕES CONTENDO DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS) PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS**”, de acordo com as reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** ser utilizada em ratos, e com os devidos ajustes, a outros animais sinantrópicos, animais de estimação, animais de interesse econômico, animais de zoológico e animais silvestres/selvagens.

Rar$DRa19112.100
Prof. Luis Octavio, amostra Leticia Ribeiro, EDS (6 mg) em CDCl3
20 C

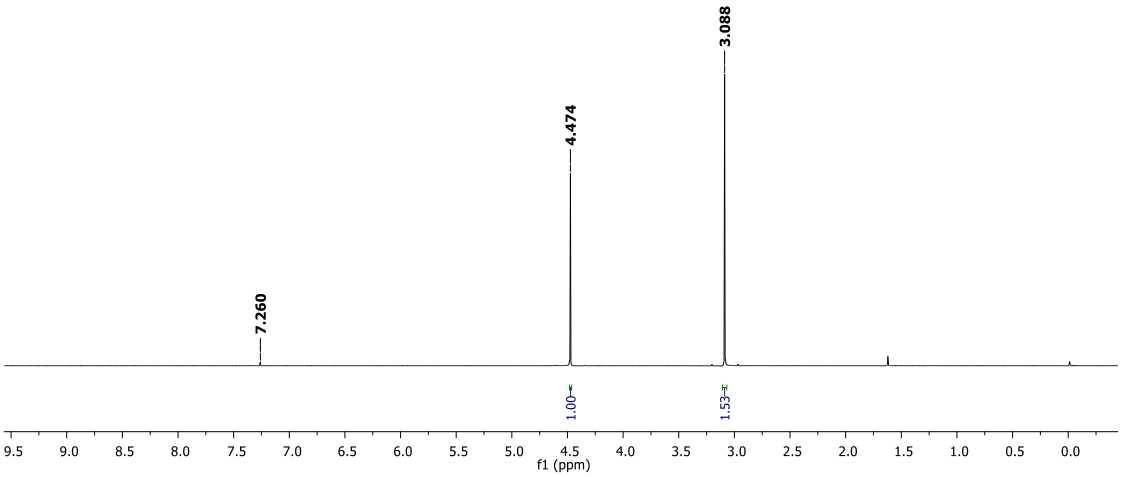


FIGURA 1

RESUMO

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FORMULAÇÕES PARA FINS CONTRACEPTIVOS EM ANIMAIS, UTILIZANDO O DIMETANOSSULFONATO DE ETANO (EDS); FORMULAÇÕES E USO DAS FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL A ANIMAIS

O presente pedido de patente de invenção refere-se a um processo de obtenção de formulações contendo EDS, visando contracepção em animais, assim como as ditas formulações e sua ingestão/administração pela via oral, seja dieta líquida/sólida/pastosa (ração animal, por exemplo), pílulas, iscas, etc., as formulações desenvolvidas a fim de reduzir ou eliminar a fertilidade das populações das espécies-alvo. A aplicação da tecnologia pode se dar no controle populacional de pragas, como ratos, em outros animais sinantrópicos, bem como outros animais, podendo vir a incluir animais de estimação, animais de zoológico, animais de interesse econômico e animais silvestres/selvagens. O EDS, embora conhecido e utilizado há muitos anos para depleção de células de Leydig, não havia sido antes testado para fins contraceptivos com objetivo de controle populacional de animais. Dessa forma, o projeto é inovador por atribuir esta nova funcionalidade e por tratar de uma nova via de administração que ainda não havia sido explorada para essa finalidade: EDS, numa quantidade funcional, administrado pela via oral.