

# Carbet-f®

Reg. SAGAR Q-7804-011  
(Carbetocina)



**Schütze-Segen**

*Innovando en reproducción.*



Históricamente el lograr la síntesis química de cadenas polipeptídicas largas ha sido y es en la actualidad de gran dificultad técnica.

La dificultad consiste en que los reactivos necesarios para formar enlaces peptídicos pueden reaccionar también con otros grupos funcionales de los aminoácidos que no intervienen en el enlace peptídico.

A comienzos del siglo 20 Emil Fischer sintetizó cadenas polipeptídicas de hasta 16 restos, pero ningún polipéptido que existiese en la naturaleza fue sintetizado hasta 1953, en que *V. du Vigneaud* y sus colaboradores, lograron la síntesis de las hormonas de la pituitaria posterior; Oxitocina y Vasopresina, que contienen 9 restos aminoácidos cada una.

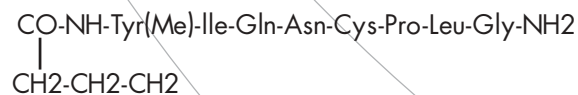
La Vasopresina también llamada hormona antidiurética (ADH) y la Oxitocina comparten en su estructura química moléculas de cisteína en las posiciones 1 y 6 enlazadas por un puente S-S. en la mayoría de los mamíferos pero en los cerdos existe una lisina en la posición 8.

La Oxitocina es producida en el hipotálamo en donde se une a una pequeña proteína llamada neurofisiña con la cual pasa a la pituitaria posterior, es en este lugar en donde es liberada a la sangre.

El peso molecular de la Oxitocina es de 1070 con 9 restos aminoácidos prácticamente idéntico al de la Vasopresina y muy por debajo de otras moléculas polipeptídicas como la Tirotrópina, la Hormona luteínica, la Prolactina, la Hormona Paratiroidea, la Insulina y el Glucagon.

La ADH se sintetiza en forma primaria en el núcleo supraóptico y la Oxitocina en el núcleo paraventricular. Las dos se transportan a través de los axones en combinación con proteínas transportadoras denominadas neurofisiñas I y II. Estas neurofisiñas tienen un peso molecular de 19 y 21 Kda respectivamente y su vida media es del orden de 2 a 4 minutos. Los estrógenos estimulan la producción de Oxitocina y de neurofisiña I.

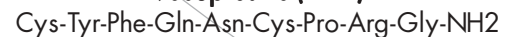
#### Carbetocina



#### Oxitocina



#### Vasopresina (ADH)

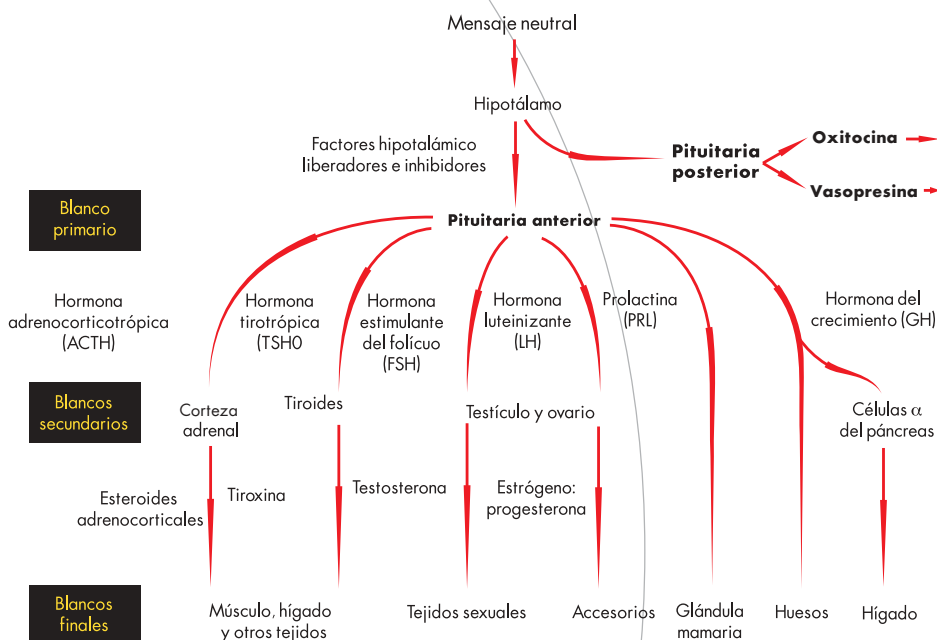


**Figura I.**  
Estructura del esqueleto covalente de la Carbetocina, Oxitocina y Vasopresina



**Figura II.**

Organización jerárquica de la regulación endócrina en el hipotálamo.



La Oxitocina actúa principalmente en el **músculo liso del útero**, el cual se caracteriza por un alto grado de actividad eléctrica, polarización de la membrana de la célula y contractibilidad espontánea. Aunque la actividad eléctrica es muy alta cabe aclarar que cada contracción del útero es acompañada de ondas de disminución del potencial de membrana con actividad en oleadas sobreañadidas y a su vez se observa una diseminación de la excitación eléctrica de una célula a otra en cada contracción, **pero definitivamente aunque la actividad eléctrica sea alta, la conducción eléctrica celular es lenta y de naturaleza decreciente**. Los contactos de baja resistencia entre las células facilitan enormemente la propagación de esta excitación pero hay que tomar en cuenta además de que el número de uniones de esa naturaleza es regulado por hormonas esteroides y se incrementa en las etapas finales de la gestación. **Cuando el nivel de estrógenos es alto el efecto de la oxitocina sobre el útero es más marcado**, debido a que la oxitocina incrementa la conductividad eléctrica y la actividad contractil.

En casi todas las especies la actividad uterina está condicionada por la influencia de iones de Calcio, Magnesio y de Potasio. La penetración del ion sodio interviene en forma primaria en la despolarización y la cantidad de ion Calcio celular no es suficiente para alcanzar una contracción óptima, pero sí es suficiente para desencadenar la liberación de cantidades mucho mayores de ion Calcio del retículo sarcoplásmico y por consecuencia una contracción adecuada. La cantidad disponible de Calcio extracelular influye poderosamente en la respuesta del músculo liso uterino a diversos estímulos fisiológicos y farmacológicos y como ocurre con el músculo cardíaco y estriado, el ion Calcio estimula la interacción de la actina y de la miosina que culmina con la contracción muscular.



## de Carbet-F®

La **Carbetocina** fue **sintetizada y desarrollada** por el Instituto de Química Orgánica y Bioquímica de la República Checa realizando cambios en la estructura química particularmente en la molécula de oxitocina y **sustituyendo tres de sus radicales**; el grupo amino por el de hidrogeno, el grupo hidroxil por el de metoxil-1 y el grupo disulfúrico por el de tioeter.

El resultado es Carbetocina.

**Nombre químico**

(1-ácido butanoico –2- (O-metil-L-tirosina)-1-carba-oxitocina)

**Fórmula química**

C<sub>45</sub>H<sub>69</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub>S

**Masa Molar reactiva**

988.16



La estructura anatómica y las propiedades bioquímicas del músculo liso son totalmente diferentes del músculo estriado y estas diferencias se observan también en el útero. **Carbet-F®** contiene **Carbetocina** la cual posee efectos estimulantes en el músculo liso del útero que se traduce en **contracciones muy potentes, selectivas, constantes y de larga acción** que sugieren que dicho octapéptido, a diferencia de las Oxitocinas polipéptidas, **posee una función hormonal verdadera en dicho órgano.**

Por ejemplo, en el útero las contracciones se inician por el proceso relativamente lento de fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, reacción que es catalizada por la miosincinasa de cadena ligera, una enzima que depende de Calcio y calmodulina. Estas enzimas responden en forma selectiva a la **Carbetocina** produciendo una **contracción muy potente y de largo efecto.**

Hay que recordar que el útero posee inervación parasimpática y simpática, la primera por el nervio pélvico y la segunda por las fibras posganglionares de los nervios mesentéricos inferiores e hipogástrico. En el miometrio se observa la presencia de receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_2$ -adrenérgicos y la mediación de los efectos inhibidores de los agonistas de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. La contractibilidad del músculo liso está dada por la adenosina 3,5-monofosfato (cAMP).

Los receptores para la **Carbetocina** a diferencia de la Oxitocina son la fosfolipasa C y el 1,4,5-trifosfato de inositol.

El músculo liso del útero es extraordinariamente sensible a influencias endócrinas y en particular a los estrógenos pero también existen y se tienen que tomar en cuenta variables como el periodo de gestación, grado de distensión uterina y región del útero en consideración, ya que muchas veces se puede confundir el resultado del fármaco. Si al momento de la aplicación de **Carbetocina** se encuentran **concentraciones altas de estrógenos** la respuesta **será mucho más eficaz.**

**Carbet-F®** contiene en su fórmula **Carbetocina**, la cual es una nueva sustancia revolucionaria que presenta un efecto muy amplio y sostenido sobre el útero y sobre la glándula mamaria, de tal manera que reduce en bovinos el tiempo de parto y la incidencia de retención de placenta. **Carbet-F®** ayuda a la expulsión de leche en vacas primerizas y reduce la incidencia de edema mamario. También **Carbet-F®** ayuda dramáticamente a reducir los días abiertos en ganado lechero.

(Technical Bulletin Ferring-Leciva)

En las cerdas reduce la incidencia de mastitis, metritis y agalactia en forma dramática.



## Forma de acción

**Carbet-F®** presenta, a diferencia de las Oxitocinas, un efecto largo y duradero debido a su lento metabolismo y a su prolongada interacción en los receptores. **Carbet-F®** disminuye la actividad del adenosin trifosfato (ATP) lo que modifica el  $Ca_2/Mg_2$  dependiente que se encarga de expulsar Calcio al exterior. **Esta acción sobre los receptores produce su largo efecto.**

Simultáneamente **Carbet-F®** incrementa la entrada de Calcio extracelular.

Ambos procesos producen un incremento de los niveles citoplasmicos de Calcio, que activa el mecanismo de contracción de la fibra muscular lisa y se logra el efecto de larga acción.

Además **Carbet-F®** incrementa mucho más que las Oxitocinas genéricas, la síntesis de prostaglandinas F2a la cual participa también en los procesos de contracción del útero.

**Carbet-F®** estimula también la secreción de prolactina y la contracción de las células mioepiteliales de la glándula mamaria muy por encima de las Oxitocinas genéricas, logrando un efecto marcado y duradero sobre la eyección de leche.

Este efecto se logra al liberarse **Carbet-F®** de la neurofisisina I en el plasma y unirse directamente a los receptores de membrana de las células mioepiteliales incrementando el Calcio intracelular produciendo finalmente la contracción de estas células y la expulsión de leche.



**Carbet-F®**

# Carbet-F® y su efecto sobre la glándula mamaria

Las ramificaciones alveolares de la glándula mamaria están circundadas por ramas muy finas de músculo liso, el mioepitelio.

La contracción de estas células obliga a la leche dentro de los canales del alvéolo a salir a los senos mamarios en donde es fácilmente expulsada o succionada por el neonato.

El mioepitelio es muy susceptible a la **Carbetocina** y aún y cuando las catecolaminas inhiben la eyección de la leche no se presenta ese efecto con la **Carbetocina** ya que aunque la inervación del mioepitelio no sea autónoma, pero se estima que este bajo el control de las oxitocinas y del efecto reflejo que inicia la liberación de la hormona.

**Carbet-F®** está indicado para promover la expulsión de leche en vacas primerizas y para disminuir el síndrome de mastitis y metritis en cerdas de cualquier edad, presentando un **efecto eyector de la leche** por lo menos **diez veces más potente** y una **duración de tres a cuatro veces mayor** que la oxitocina genérica con duración de hasta 8 horas.

Tabla I

**Actividad Galactogógica de la Oxitocina y de la Carbetocina (Carbet-F®) y su constante de eliminación de los compartimentos receptores.**

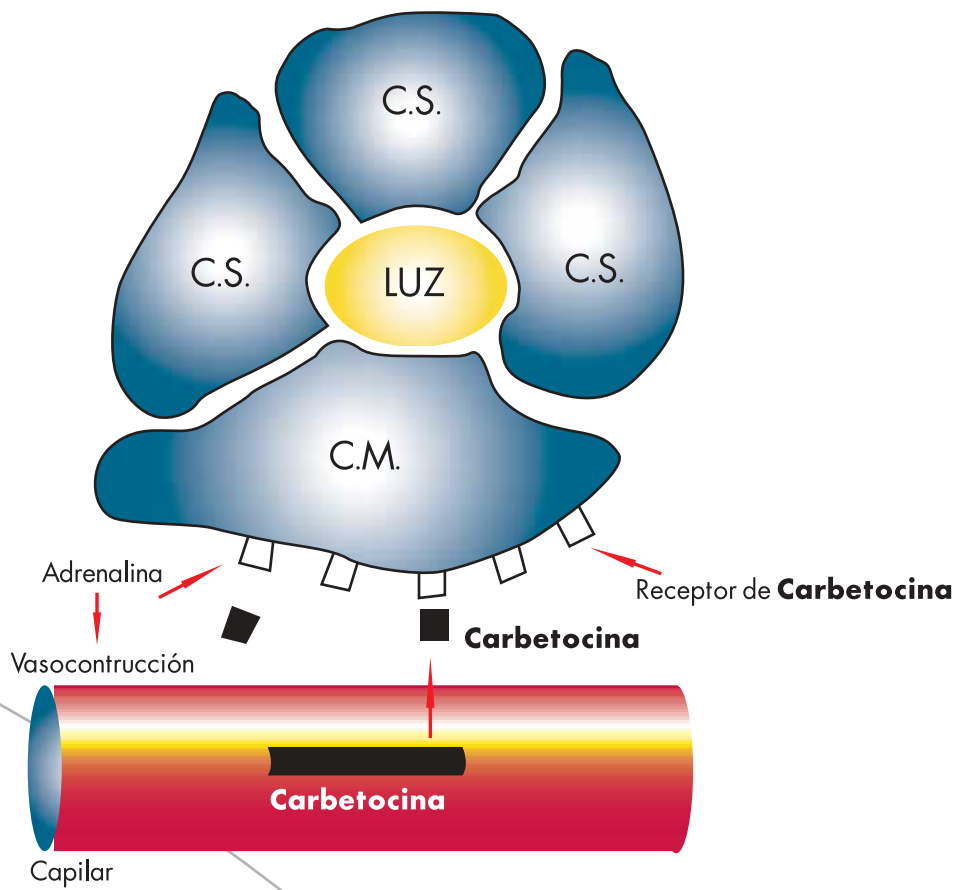
Substancia	Eficacia Galactogógica U.I. /mg intensidad del efecto	U.I. /mg efecto general	Constante de Eliminación Minutos-1
Oxitocina	450	450	1.4-21.2
<b>Carbet-F® (Carbetocina)</b>	<b>35</b>	<b>178</b>	<b>0.111</b>





Figura III

Esquema de acción de Carbet-F® sobre la glándula mamaria.



C.S.= Célula secretora. C.M. = Célula mioepitelial

Carbetocin®

# Carbet-F® y su efecto sobre la actividad uterina

Carbet-F® estimula la **frecuencia y potencia** de actividad contractil del músculo liso uterino en forma dramática. **Se puede asegurar que Carbet-F® incrementa más de 40% la actividad uterina durante mas de 4 horas** a diferencia de la oxitocina, la cual a mayores dosis ocurren decrementos sostenidos del potencial de membrana en reposo y a concentraciones "umbrales" altas no se observa un cambio en el potencial de membrana.

Al aplicar Carbet-F® se desencadenan descargas "en agujas y/o picos" y al incrementar la frecuencia de estos "picos" se incrementa notoriamente la amplitud entre estos "picos", es de esta forma como Carbet-F® desarrolla su largo efecto resultando en una contracción más rítmica, mas constante y de mayor efecto que cuando se aplican oxitocinas genéricas.

Carbet-F® presenta **dos** efectos muy marcados en el útero:

- **Regula las propiedades contractiles de las células miometriales.**
- **Desencadena la producción de prostaglandina por las células del endometrio.**

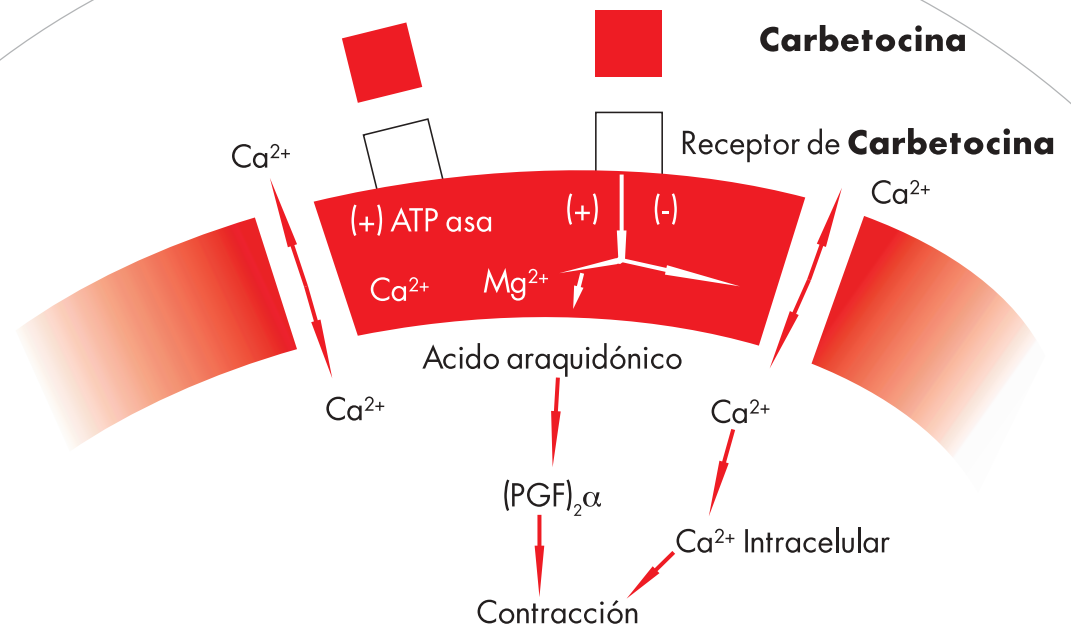
El resultado de la investigación farmacéutica es Carbet-F® nueva sustancia sintética (**Carbetocina**) que presenta un efecto uterotónico **cuarenta** veces más potente que la Oxitocina genérica y un efecto sobre la eyección de leche **diez** veces más potente que la Oxitocina genérica.

Carbet-F® contiene **1-butanoico acido-2-Ometil-L-tirosina 1-1 carba-oxitocina**, un poderoso análogo de la oxitocina que contiene diversos sustitutos estructurales con la finalidad de incrementar su acción y efecto, también presenta una excelente estabilidad química y metabólica por lo que se asegura una alta actividad biológica sin presentar ningún efecto secundario ni de toxicidad.

Carbet-F® es un **octapéptido cíclico** con tres sustituciones hechas en su estructura, en comparación con la Oxitocina, estos cambios producen un efecto uterotónico y eyector de leche de los conductos lácteos, **más largo y más potente que cualquier oxitocina.**

Figura IV

## Esquema de acción de Carbet-F® sobre el útero





En la siguiente tabla se puede observar el efecto de **Carbet-F®** versus Oxitocina genérica.

**Tabla II**

**Diferencia de la actividad uterotónica de Carbet-F® y de Oxitocinas genéricas**

Sustancia	Utero in vitro I.U./mg	Utero in situ I.U./mg
Oxitocina genérica	450	450
Carbetocina	17.1	45

**Tabla III**

**Resultados del uso de Carbet-F® en forma clínica sobre diferentes patologías del aparato reproductor en Vacas.**

Indicaciones	Número de animales	Recuperadas		Porcentaje de Fertilidad
		(Completamente)	No Completamente)	
Retención de Placenta	107	38	69	86.9
Endometritis-Metritis-Infección puerperal-Piometra	38	24	14	76.4
Expulsión de contenido patológico del útero.				
Loquiometra	8	6	2	75.0
Atonía del útero	5	5	—	100.0
Dificultad al parto	4	1	3	78.5
<b>Total</b>	<b>162</b>	<b>74</b>	<b>88</b>	<b>83.3</b>

**Carbet-F®** redujo, al inyectarse en forma profiláctica, la retención de placenta en vacas recién paridas en un 89% e incrementó significativamente la fertilidad en vacas con problemas infecciosos postparto en un 83%



**Carbet-F®**

**Carbet-F®**



Tabla IV

Resultados del uso de Carbet-F® en forma clínica sobre diferentes patologías del aparato reproductor en Cerdas.

Grupo	Número	Duración Minutos	No complicados Número	%	Complicados	Sacrificados
Carbet-F® 1.5 ml	320	25 min-a 4 horas	310	96.8	8	2
Carbet-F® 3 ml	804	15 min-a 4 horas	713	88.7	88	3
Oxitocina	363	20 min a 1.5 horas	207	56.9	100	56

Carbet-F® en uso preventivo redujo en un 93% las complicaciones del aparato reproductor en las cerdas.



## Usos de Carbet-F®

- **Estimulación** de las contracciones uterinas para facilitar el parto.
- **Promover** la involución uterina.
- Ayudar a **expulsar** contenido patológico del útero.
- Promover la **eyección de leche** en casos de agalactia en vacas primerizas.
- Como terapia de soporte en el **síndrome MMA** en cerdas.
- Para iniciar el **reflejo de la eyección de leche** en bovinos y cerdos.



### Dosis:

Vacas:	2.5 a 5 ml	(0.175-0.35 mg/Vaca)
Cerdas:	1.5 a 3 ml	(0.1-0.2 mg/Cerda)
Borregas y Cabras:	0.5 a 1 ml	(0.035-0.07 mg/Borrega)
Perras	0.3 a 0.7 ml	(0.02-0.04 mg/Perro)

Aplicación Intramuscular o subcutánea. La inyección endovenosa deberá de ser lenta y supervisada por el Médico Veterinario.

### Carbet-F® es de larga acción:

Una sola aplicación es suficiente.

En caso necesario se puede repetir el tratamiento a las 24 ó 48 horas.

### Tiempo de Retiro:

Carbet-F® no tiene tiempo de retiro en carne ni leche.

### Seguridad:

Carbet-F® no es tóxico y no produce efecto adverso alguno,

Carbet-F®



Pharmazeutik

**Schütze-Segen**

Schütze-Segen, S.A. de C.V.  
Sanctorum 86-A Col. Nueva Argentina  
C.P. 11230 México D.F.  
Tel.: 53 99 17 51 Fax: 53 99 37 02  
[schutze@terra.com.mx](mailto:schutze@terra.com.mx)