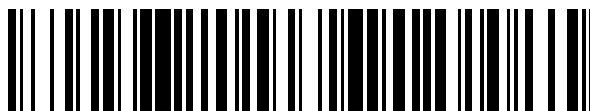


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 681**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/09** (2006.01)  
**A61K 38/24** (2006.01)  
**A61D 19/02** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2004 E 04789335 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 1684782**

54 Título: **Procedimiento para la sincronización de la ovulación para la fecundación programada sin detección del celo**

30 Prioridad:

**03.10.2003 US 508509 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.01.2016**

73 Titular/es:

**THORN BIOSCIENCE, LLC (100.0%)  
1060 E. CHESTNUT STREET  
LOUISVILLE, KY 40204, US**

72 Inventor/es:

**LAUDERDALE, JAMES W.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 555 681 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la sincronización de la ovulación para la fecundación programada sin detección del celo

### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a la gestión reproductiva de cerdas y cerdas jóvenes y más particularmente a procedimientos para la sincronización de la ovulación en tales cerdos para la fecundación artificial programada con una reducción de o sin tener en consideración la detección del estro.

### Antecedentes de la invención

10 La administración de hormonas para controlar el proceso reproductivo en animales domésticos tales como caballos, vacas, ovejas, cabras y cerdos se conoce bien en la técnica. Un enfoque para gestionar los procesos reproductivos en animales domésticos implica la administración directa de gonadotropinas a animales domésticos. Las gonadotropinas se producen por el lóbulo anterior de la hipófisis y se caracterizan como hormona estimulante del foliculo (FSH) y hormona luteinizante (LH). Normalmente, tales hormonas se extraen de las hipófisis porcinas y se administran a animales domésticos para controlar o estimular el proceso ovulatorio. Una formulación de gonadotropina es FSH-P producida por Schering-Plough Corp. FSH-P tiene un contenido bastante alto y variable de hormona luteinizante y aunque es eficaz en la producción de una respuesta ovulatoria, ha sido peor que lo deseable en la producción de altas tasas de fertilización y embriones viables. Otra formulación, que contiene un nivel bajo y controlado de hormona luteinizante con alta actividad estimulante del foliculo, se da a conocer en la patente estadounidense n.º B1 4.780.451 concedida a Donaldson. También puede usarse hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para estimular la ovulación tal como se relata en la patente estadounidense n.º 5.180.711 concedida a Hodgen. En ese caso, se administra GnRH posteriormente a un antagonista de GnRH que suprime eficazmente los niveles de gonadotropina naturales. La GnRH estimula entonces la liberación de FSH y LH endógenas conduciendo al desarrollo del foliculo y a la ovulación. El uso de hormonas similares para el control de la ovulación en ganado se describe en la patente estadounidense n.º 5.589.457 concedida a Wiltbank.

25 Varias preparaciones diferentes de gonadotropinas están disponibles comercialmente incluyendo Fertagyl, Cystorelin, Chorulon, Folltropin-V, Factrel, PG600, Receptal y otras. Además, también están disponibles determinados análogos o agonistas de GnRH, tales como deslorelina y busarelina. Estas hormonas pueden administrarse a las diversas especies domésticas mediante implante, mediante inyección intramuscular o subcutánea o mediante aplicaciones a la mucosa tales como vías intranasal e intravaginal. Las gonadotropinas también pueden administrarse con excipientes o sistemas de administración, que retrasan o controlan la liberación a lo largo del tiempo para producir patrones de liberación más naturales o incluso prolongados de LH. Véase la patente estadounidense n.º 6.051.558 concedida a Burns, *et al.*

35 Un objetivo principal de la producción comercial de cerdos es maximizar la eficacia reproductiva. El aumento de la eficacia reproductiva ofrece a los productores oportunidades sustanciales para reducir los costes de producción y potenciar la rentabilidad. Parte de los costes de producción son el resultado de una fuerte dependencia de la detección diaria del celo de animales individuales (W. L. Flowers y H.-D. Alhusen, (1992) J. Animal Science 70:615-621) puesto que las cerdas jóvenes y cerdas se fecundan según ciclos de estro espontáneos. Aproximadamente la mitad del trabajo en instalaciones de reproducción de cerdos se dedica a la detección del estro en cerdas y cerdas jóvenes para fecundación. Las cerdas jóvenes o cerdas deben comprobarse al menos una vez al día con el fin de que se fecunden en el momento correcto y, si se usa inseminación artificial ("AI"), puede ser necesario comprobar dos veces al día con el fin de lograr los mejores resultados. Es necesaria una detección del celo rigurosa porque es difícil predecir el día de celo para cualquier cerda en campo abierto o cerda joven cíclica, incluso con buenos registros de detección del celo.

45 Brüssow *et al.*, Theriogenology, 46. 1994, 925-934 dan a conocer la administración de GnRH o un análogo de GnRH como última etapa en un protocolo de inseminación artificial a tiempo fijo de múltiples etapas. Se emplea una administración secuencial de múltiples cócteles hormonales. Se administra GnRH en combinación con altrenogest o eCG.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un medio de inducción de la ovulación que permita la inseminación artificial en ausencia de detección del celo.

### Sumario de la invención

50 Las realizaciones de la invención son:

1. El uso de una composición para sincronizar la ovulación en cerdos sin detección del celo, comprendiendo la composición una hormona seleccionada del grupo que consiste en

(a) una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),

(b) una hormona luteinizante (LH), y

(c) una gonadotropina coriónica humana (hCG), o

(d) un análogo de GnRH,

en el que la composición se usa para provocar la ovulación en un momento definido tras la administración a una cerda después de un parto tras el destete de los lechones y en el que el uso es la administración de una única hormona seleccionada de (a) a (d), sin ninguna otra administración de una hormona y en el que la cerda va a fecundarse tras la administración de la hormona usando una única etapa de inseminación artificial.

2. El uso según la realización 1, en el que la hormona es GnRH.

3. El uso según la realización 1, en el que la hormona es un análogo de GnRH.

4. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que la hormona se administra en un dispositivo de administración polimérico.

5. El uso según la realización 4, en el que la hormona se administra a la cerda 96 horas tras el destete de los lechones.

6. El uso según la realización 4 ó 5, en el que la cerda se fecunda aproximadamente 28 horas tras administrarse la hormona.

7. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que la hormona se administra por vía intravaginal.

8. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en el que la hormona se administra como una composición que comprende materiales que forman hidrogel.

9. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que la hormona se administra como una formulación de liberación sostenida.

10. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que la composición comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en acetato-isobutirato de sacarosa y copolímeros de bloque a base de óxido de etileno y óxido de propileno.

11. El uso según la realización 9, en el que la formulación de liberación sostenida comprende una resina de intercambio iónico.

12. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que la composición comprende acetato-isobutirato de sacarosa.

13. El uso según la realización 9, en el que la formulación de liberación sostenida se administra en un dispositivo de depósito médico.

14. El uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en el que el uso induce la fecundidad de la cerda.

Se ha desarrollado un método para sincronizar la ovulación en cerdos con el fin de proporcionar una gestión reproductiva eficaz a través de inseminación artificial programada sin detección del estro (celo). Puede administrarse una hormona, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), gonadotropina coriónica humana (hCG) o un fármaco de combinación con actividad similar tal como PG600, a una cerda después de un parto en un intervalo programado tras el destete con el fin de estimular la ovulación. Tras un periodo de tiempo adecuado (según registros de fecundación de cerdos y partos porcinos), se administra una única fecundación por AI programada para lograr tasas de preñez y tamaños de camada normales sin tener en consideración la detección del estro.

Preferiblemente, la GnRH se administra en forma de 50 mcg de deslorelina en un portador de liberación prolongada tal como el excipiente SAIB disponible de Birmingham Polymers. Otras preparaciones de GnRH pueden administrarse en el intervalo de 10-100 mcg. Productos tales como hCG pueden administrarse en dosis de hasta 750 UI. Las cantidades de dosis tal como se designan en el presente documento son para las hormonas en su "forma nativa" o en el caso de análogos de GnRH, tales como deslorelina, se designan como la cantidad equivalente de la hormona en cuestión en la "forma nativa".

Los ejemplos demuestran que el método de sincronización era altamente eficaz en comparación con los controles que requerían técnicas de fecundación mucho más laboriosas.

#### Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1a y 1b son gráficos que muestran que una única inyección de 50 mcg de deslorelina en SAIB produjo un pico de LH de aproximadamente el doble del valor normal (figura 1a), en comparación con Hansel *et al.*, (1973) Biology of Reproduction 8, 222 (figura 1b), que volvió al nivel inicial a las 18 horas tal como se determinó mediante RIA.

### Descripción detallada de la invención

La gestión reproductiva eficaz de cerdos se ha convertido en un factor importante para los productores de cerdos, particularmente en vista de la integración vertical continua de la industria en la que el modelo predominante es un método de producción de "todo dentro, todo fuera". En este método se producen oleadas de cerdos para lograr rentabilidad, control de enfermedades y racionamiento de pienso para producir grupos de cerdos que alcanzan los pesos de mercado ideales al mismo tiempo. El control reproductivo es la primera etapa en el procedimiento mediante el cual se llenan parideras con cerdas jóvenes y/o cerdas que se fecundan para parir durante un intervalo estrecho, habitualmente de 5 a 7 días. Esto garantiza que el destete de los lechones de toda la paridera puede producirse el mismo día y a su vez los grupos de cerdos de cualquier unidad son de la misma edad, parecidos en cuanto al tamaño y la fase de desarrollo. En la cría de cerdos comercial esto ayuda a controlar enfermedades, reduce el estrés entre grupos agregados y maximiza la utilización de diversas formulaciones de pienso a medida que los cerdos avanzan hacia el peso de mercado.

Los expertos en la técnica de la producción de cerdos conocen bien que, para maximizar la eficacia reproductiva, la detección del estro se convierte en una tarea importante y principal. El estro es el periodo de receptividad de la fecundación o el cerdo macho. La detección del estro, tal como se pone en práctica actualmente en granjas de cerdos comerciales, es un proceso laborioso que se realiza diariamente o dos veces al día. El proceso implica la exposición individual de cada cerda joven o cerda a un cerdo macho y aplicar presión manual sobre el lomo (la "prueba de montar") en cada animal para determinar si se desencadena el reflejo de "inmovilización" por celo en posición de montar (Gordon, I., *Controlled Reproduction in Pigs*, CAB International, 1997). Esto se realiza en cada individuo en el grupo de fecundación que no se sabe que se haya fecundado recientemente y haya salido del estro. El proceso continúa a lo largo de todo el periodo de estro y la cerda o cerda joven se fecunda múltiples veces hasta que ya no se considera receptiva.

Al comienzo de un estro normal (celo) en animales domésticos, el cerebro secreta grandes cantidades de GnRH que a su vez provoca una liberación de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante (LH) que provocarán la ovulación de los folículos de Graaf a lo largo de un periodo de tiempo de 24-48 horas. En cerdos, los niveles pico de estradiol se producen varios días antes de los signos de estro y, de hecho, el pico de LH se produce a menudo en el momento en el que se manifiesta el estro (Niswender *et al* *Endocrinology* 37, 576-580 (1970)).

La duración del ciclo de estro en la cerda es relativamente constante durante todo el año a 21 días sin estacionalidad obvia (Asdell, (1964) *Patterns of Mammalian Reproduction*, 2ª ed. Cornell University Press, Ithaca, EE.UU., págs. 670; Dziuk, (1991) *Reproduction in the pig*. En: Cupps, P.T. (ed.) *Reproduction in Domestic Animals*, 4ª ed. Academic Press, Nueva York, págs. 471-489) aunque puede haber alguna tendencia a menos regularidad al final del verano (Stork, M.G. (1979) *Veterinary Record* 104, 49-52; Hurtgen y Leman, (1980) *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 177, 631-635) posiblemente debido al acortamiento de la longitud del día. Las cerdas jóvenes pueden tender a ciclos más cortos que las cerdas maduras (Asdell, (1964) *Patterns of Mammalian Reproduction*, 2ª ed. Cornell University Press, Ithaca, EE.UU., 670 págs.). El estro de comportamiento se produce a lo largo de un periodo de 2-3 días, cuyo inicio va precedido por niveles pico de estradiol y coincide con niveles pico de LH (Hansel *et al.*, (1973) *Biol. Repro.* 8, 222) que son responsables de la maduración y ovulación de los folículos (Hunter y Polge, (1966) *J. Repro. Fert.* 12, 525-531; Hunter (1977) *Brit. Vet. J.* 133, 499-501). La ovulación se produce aproximadamente 40 horas tras el comienzo del estro si el estro tiene 2 días de duración o aproximadamente en un momento en el que se ha alcanzado el 75% de la duración total del estro si es más largo de 2 días (Gordon, 1997 *Controlled Reproduction in Pigs*, CAB International, 1997). Las múltiples ovulaciones se producen a lo largo de aproximadamente 1-6 horas (Betteridge y Raeside, (1962) *Res. Vet. Sci.* 3, 390-398; Du Mesnil du Buisson y Signoret, 1970 *Du Mesnil du Boisson, F. y Signoret, J.P.* (1970) *Vet. Rec.* 87, 562-568; Soede y Kemp, 1993 *Soede, N.M. y Kemp, B.* (1993) *Theriogenology* 39, 1043-1053).

El control hormonal intentado del periodo de estro y la ovulación se describe bien en la bibliografía. Los controles se han descrito usando más de un esteroide/gonadotropina/prostaglandina o sus análogos en serie o combinación de inyecciones en diversos momentos dependiendo de la naturaleza del grupo particular, incluyendo cerdas jóvenes pubertales y prepubertales, cerdas que han parido pero antes del destete, en el momento del destete o tras el destete. Progesterona y progestágenos inyectables y orales (Ulberg *et al* (1951) *J. Animal Sci.* 10, 665-671); Gerrits *et al.*, (1963) *J. Animal Sci.* 21, 1022-1025), altrenogest (Martinat-Botte *et al.*, 1985 *Martinat-Botte, F., Bariteau, F., Badouard, B. y Terqui, M.* (1985) *J. Reprod. Fert. Suppl.* 33, 211-228) altrenogest con PMSG y GnRH/hCG (Busch *et al.*, (1992) *Monatshhefte für Veterinärmedizin* 47, 307-316), prostaglandinas (Jackson y Hutchinson, *Veterinary Record* 106 33-34), metalibura, PMSG y hCG (Polge *et al.*, (1968) *Veterinary Record* 83, 136-142; F. De Rensis *et al.*, (2003) *Animal Reproduction Science* 76: 245-250) o han tenido un éxito limitado (progestágenos), han fallado (prostaglandinas), se han retirado del mercado (metalibura) o requieren una dosificación oral diaria (altrenogest), inyecciones múltiples (estradiol, progesterona) o combinaciones de fármacos (PMSG, hCG GnRH) junto con detección del celo continua con el fin de crear eficacias de fecundación detectables.

Los expertos en la técnica siguen usando intervención hormonal secuencial múltiple con el fin de controlar el momento del estro y el momento de la ovulación en la cerda joven en ciclo estral, tal como una secuencia de altrenogest o metalibura para inhibir la gonadotropina hipofisaria seguido por eCG o hCG o una GnRH, y cerda después de un parto, tal como eCG tras el destete seguido por una GnRH o una combinación de una GnRH y hCG

con fecundación mediante una AI programada (Brussow *et al.*, (1996) *Theriogenology* 46: 925-934). Se ha investigado GnRH como "potenciador de la fecundidad" en la cerda mediante inyección 1 día o de 11 a 12 días tras el primer monta (Peters *et al.*, (2000) *Vet. Record* 147:649-652). Tan recientemente como en 2003 (DeRensis *et al.*, 2003), los expertos en la técnica siguieron investigando PG 600 inyectado en o antes del destete como método para acortar el intervalo del destete al estro pero no para la ovulación programada para una fecundación programada. Revisiones recientes de los métodos hormonales para controlar el estro y la fecundación de cerdas después de un parto y cerdas jóvenes en ciclo estral siguen citando los procedimientos identificados anteriormente (Kirkwood, (1999) *Swine Health Prod.* 7(1):29-35; Day, *et al.* Control of reproduction in the female pig. 30th Annual Meeting, American Association of Swine Practitioners, Workshop #6, St. Louis, MO 27 de febrero de 1999, págs. 23-39). La bibliografía científica desde el comienzo de la década de 1960 hasta 2003 informa del requisito de o bien múltiples tratamientos hormonales secuenciales en cerdas jóvenes en ciclo estral o bien el uso de diversas combinaciones de o un único uso de gonadotropinas para intentar gestionar el momento del estro en cerdas después de un parto. Ningún experto en la técnica ha informado de una única inyección de una GnRH después de un parto seguida por una o dos fecundaciones programadas que den como resultado fecundidad normal en ausencia de detección del estro y fecundidad asociada con el estro detectado.

El objetivo final de la sincronización del estro y/o la ovulación, la reducción de los intervalos tras el destete hasta el estro o la fecundación de cerdas jóvenes como reemplazos es mantener las parideras llenas y agrupadas para la producción "todo dentro, todo fuera". Mientras tanto, todos los programas de gestión de la fecundación utilizan métodos de detección del celo convencionales a lo largo de toda la detección temprana y el periodo de estro hasta que se completa la fecundación y la cerda joven o cerda ya no es receptiva.

Hay una gran cantidad de información que indica que la inducción hormonal del estro tras el destete con gonadotropinas individuales o con un fármaco de combinación tal como PG600 es eficaz en la producción de un estro fértil tras el destete (Kirkwood, R.N. (1999) *Swine Health Prod.* 7(1):29-35; Sechin *et al.*, (1999) *Theriogenology* 51:1175-1182). Sin embargo, F. De Rensis *et al.* afirman que aunque la inyección de gonadotropinas en el destete producirá un estro fértil más temprano, al inducir un estro más temprano entre el comienzo del estro y la ovulación aumenta, lo que hace que la predicción de la ovulación sea incluso más difícil (Knox *et al.* (2001) *J. Animal Sci.* 79:796-802). Además, la investigación ha demostrado que el éxito de la inducción de un estro fértil se correlaciona con el día de lactancia en el que se trata, correlacionándose el mayor éxito con el tratamiento en día 25 después de un parto (Hodson *et al.* 1981), lo que no concuerda con los programas comerciales que realizan el destete 17-21 días tras parir. En todos los casos, el éxito de estos protocolos experimentales estaba vinculado con la detección diaria o dos veces al día del estro a lo largo del periodo de receptividad y con múltiples fecundaciones.

#### I. Métodos para la administración

El uso según la reivindicación 1 para sincronizar la ovulación en cerdos sin detección del celo incluye administrar a un cerdo, habitualmente a los 21 días tras el momento del destete, una dosis de una hormona tal como una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), una hormona luteinizante (LH), una gonadotropina coriónica humana (hCG), o análogos de las mismas, o combinaciones de las mismas, en una cantidad eficaz para estimular la ovulación de folículos del ovario; y tras aproximadamente un día, fecundar la cerda sin detección del celo. La fecundación es artificial.

El cerdo es una cerda después de un parto y preferiblemente la hormona se administra a la cerda 96 horas tras el destete de sus lechones. En otra realización, el cerdo es una cerda después de un parto en el primer día de estro tras el destete; y la hormona se administra y el cerdo se fecunda sin detección del celo adicional. Alternativamente, la hormona se administra a los primeros signos detectables de estro.

Preferiblemente, la cerda se fecunda aproximadamente 28 horas tras administrarse la hormona.

Estudios han demostrado ahora que una inyección programada de una única hormona tal como deslorelina (análogo de GnRH) en excipiente SAIB y una fecundación programada sin detección del celo dan como resultado fecundidad y números de lechones normales en cerdas tras el destete. La inyección programada y la fecundación programada detienen abruptamente la detección del celo tras detectarse el primer signo de estro. También pueden usarse una inyección programada de una única hormona, deslorelina (análogo de GnRH), en excipiente SAIB y una fecundación programada sin detección del celo tras la administración de prostaglandina PGF2a en cerdas jóvenes en un estado de pseudoprefez.

#### II. Composiciones para la sincronización del estro

##### *Hormonas*

La composición contiene hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (hCG) o análogo de GnRH de las mismas, y combinaciones de las mismas, en una cantidad eficaz para estimular la ovulación de folículos del ovario; tal como se demuestra en los ejemplos, se usó deslorelina a una dosis de 50 mcg en SAIB administrada por vía subcutánea cerca de la vulva. Las dosificaciones de hormonas comparables en su forma nativa u otros análogos de GnRH de las mismas se ha aprobado para algunas aplicaciones en animales para la producción de carne y leche. Sujetas a los requisitos para su aprobación por la

FDA y, tal como reconocerán los expertos en la técnica, tales dosis pueden variar puesto que actualmente no hay ninguna indicación de la etiqueta para cerdos aprobada por la FDA.

Mediante el término “forma nativa” quiere decirse que la hormona tiene la misma secuencia de aminoácidos y la misma escala de actividad que se encuentra en la naturaleza. Por tanto, la forma nativa de GnRH incluirá la forma de la hormona, independientemente de cómo se sintetice, que es tal como se produce por el hipotálamo. Las GnRH que están disponibles comercialmente con los nombres comerciales Cystorelin o Factrel son productos sintéticos con las mismas secuencias de aminoácidos y actividades que se producen de manera natural en el animal, y por tanto se considera que son la forma nativa de la hormona. Las tasas de dosificación que se administran en el presente documento son para el análogo de GnRH, deslorelina, y deben hacerse ajustes correspondientes para las formas nativas, que tienen menor actividad. Por tanto la dosificación de 50 mcg de deslorelina es la tasa de dosis para un análogo de la hormona GnRH de modo que una forma nativa que tiene, como ejemplo, un quinto de la actividad tendría que dosificarse a una tasa de 250 mcg.

#### Excipientes

La hormona se suspende o se disuelve en un excipiente inyectable de liberación sostenida o controlada. En la realización más preferida, éste es un material tal como SAIB, que se obtiene de Durect con la marca comercial sistema de administración SABER™. Usa un componente de base de alta viscosidad, tal como acetato-isobutirato de sacarosa (SAIB), para proporcionar la liberación controlada de principios activos. Tras la administración de una formulación de SABER™, el disolvente se elimina por difusión, dejando una matriz viscosa, adhesiva de los tres componentes (SAIB, fármaco y cualquier aditivo). Este sistema incluye un componente de base insoluble en agua, de alta viscosidad, una pequeña cantidad de disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, NMP o Miglyol® 810, para crear una disolución de baja viscosidad antes de la aplicación, que puede administrarse por medio de inyección, por vía oral o como un aerosol, y forma un depósito adhesivo, biodegradable, para la administración del fármaco. Esto puede diseñarse para liberar el fármaco a lo largo de un periodo de un día a tres meses. Para esta aplicación se desea la administración más rápida.

También pueden usarse otros excipientes adecuados. BASF comercializa materiales de tipo PLURONIC™, que son copolímeros de bloque a base de óxido de etileno y óxido de propileno. Pueden funcionar como agentes antiespumantes, agentes humectantes, dispersantes, espesantes y emulsionantes. Otros materiales incluyen materiales que forman hidrogel tales como colágeno, ácido hialurónico, alginato y fibrina. También están disponibles muchos otros materiales y dispositivos de liberación prolongada, incluyendo diversos dispositivos de depósito médicos que tienen perfiles de liberación similares. Otras formulaciones de liberación prolongada o sostenida pueden prepararse usando materiales tales como resinas de intercambio iónico o dispositivos de administración poliméricos.

La presente invención se entenderá adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

#### Ejemplo 1: El tratamiento con una única dosis de hormona produjo tamaños de camada superiores.

Se realizó un estudio de respuesta a la dosis usando deslorelina en SAIB en un modelo de cerda joven sensibilizada con estrógenos sometida a ovariectomía (Barb, *et al.* (1999) *Proceed. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 26). Tal como se muestra en la figura 1a, 50 mcg de deslorelina en SAIB produjeron un pico de LH de aproximadamente el doble del valor normal, en comparación con Hansel *et al.*, (1973) *Biology of Reproduction* 8, 222, figura 1b, que volvió al nivel inicial a las 18 horas tal como se determinó mediante RIA.

#### Ejemplo 2: Comparación de la administración intravulvar con la inyección de deslorelina.

Basándose en estos resultados, se realizó un estudio utilizando cerdas después de un parto maduras con 75 individuos de prueba y 75 controles. Se asignaron las cerdas aleatoriamente en bloques de dos o bien a control o bien a inyección por vía intravulvar de 50 mcg de deslorelina en SAIB en el momento de la detección del estro para cerdas en las que se detectó por primera vez el estro por la mañana y 12 horas después para aquellas en las que se detectó por primera vez el estro por la tarde. Se fecundaron los animales tratados por AI tras detectarse el estro y de nuevo 24 horas después si todavía estaban en estro. Los controles recibieron una inyección de solución salina al detectarse por primera vez comportamiento de estro y se fecundaron según procedimientos normales de la granja.

Tal como se muestra en la tabla 1, no hubo ninguna diferencia significativa en las tasas de preñez para cerdas del grupo control frente al grupo tratado pero hubo un número 0,6 mayor de lechones vivos nacidos por camada en el grupo tratado frente al grupo control.

Tabla 1: Estro y tasas de preñez tras el tratamiento con deslorelina en cerdas

	Solución salina (control)	Deslorelina (tratado)
Duración del estro (horas)	40,70 (n=73)	40,81 (n=69)
Tasa de preñez	92% (n=75)	91% (n=75)
Cerdas con solución salina fecundadas al detectarse el estro de manera que concuerda con las cerdas de la granja. Cerdas con deslorelina inyectada por vía intravulvar con 1 ml (50 µg de		

acetato de deslorelina) en la primera detección del estro y AI, luego AI de nuevo si seguían en el estro al día siguiente.  
 Número de lechones vivos 0,6> en cerdas con deslorelina frente a cerdas con solución salina

Ejemplo 3: Se lograron tasas de preñez normales tras el tratamiento hormonal en cerdas.

Se dividieron de manera aleatoria aproximadamente 170 cerdas después de un parto en dos grupos iguales compuestos por animales control y tratados. Tras el destete, se detectó el estro de los controles y se fecundaron siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo normales para las granjas en las que residían. Las cerdas tratadas recibieron una dosis de 50 mcg de deslorelina en SAIB a las 96 horas tras el destete y se fecundaron con una única inseminación 28+/-2 horas después sin tener en consideración la detección del estro. Se examinaron las cerdas para detectar la preñez mediante ecografía a los 21 días y se sacrificaron aproximadamente 28 días tras la fecundación. Se extrajo todo el aparato reproductor y se contaron los cuerpos lúteos y embriones.

Los datos en la tabla 2 demuestran que se lograron tasas de preñez normales tras una única inyección programada de deslorelina en SAIB, a un intervalo programado tras el destete, seguido por una única inseminación programada, en ausencia de cualquier detección del estro (celo).

Tabla 2: Tasas de preñez y números de embriones tras el tratamiento con deslorelina en cerdas

	Número en el grupo	Cerdas preñadas	Embriones vivos	CL	Supervivencia de embriones	Tasa de preñez
Controles	82	54	13,6	20,2	68%	66%
Tratados	84	60	13,4	20,9	64%	71%

Ejemplo 4: Se lograron tasas de preñez y tamaños de camada normales tras el tratamiento hormonal en cerdas.

Se distribuyeron aleatoriamente cerdas después de un parto en tres grupos diferentes compuestos por controles, tratamiento 1 y tratamiento 2, con la excepción del sitio 3, que se dividió en dos grupos, control y tratamiento 2. Se detectó el estro de las cerdas control tras el destete, y se fecundaron siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo normales para las granjas en las que residían. Se detectó el estro de las cerdas en tratamiento 1 tras el destete, y recibieron una dosis de 50 mcg de deslorelina por la mañana cuando estaban levantadas y se fecundaron mediante AI 4 horas después y de nuevos a las 24+/-2 horas después. Las cerdas en tratamiento 2 cerdas recibieron una dosis de 50 mcg de deslorelina en SAIB a las 96 ó 120 horas tras el destete y se fecundaron con una única inseminación 28+/-2 horas después sin tener en consideración la detección del estro.

Tal como se muestra en la tabla 3, tabla 4 y tabla 5, el tratamiento con deslorelina dio como resultado tamaños de camada normales en cerdas independientemente de la detección del estro.

Tabla 3: Tamaño de camada tras el tratamiento con deslorelina en cerdas del sitio 1

	Número en el grupo	Cerdos totales prom. nacidos	Cerdos totales prom. vivos
Controles	38	12,74	11,35
Tratamiento 1	39	12,10	11,03
Tratamiento 2	40	12,37	11,24

Tabla 4: Tamaño de camada tras el tratamiento con deslorelina en cerdas del sitio 2

	Número en el grupo	Cerdos totales prom. nacidos	Cerdos totales prom. vivos
Controles	68	11,23	10,57
Tratamiento 1	72	11,21	10,25
Tratamiento 2	66	10,68	10,02

Tabla 5: Tamaño de camada tras el tratamiento con deslorelina en cerdas del sitio 3

	Número en el grupo	Cerdos totales prom. nacidos	Cerdos totales prom. vivos
Controles	58	11,26	10,58
Tratamiento 2	60	11,09	10,27

Tal como se muestra en la tabla 6, se obtuvieron tasas de preñez normales tras el tratamiento con deslorelina en cerdas.

La tabla 3, tabla 4 y tabla 5 demuestran que se lograron tamaños de camada normales tras el tratamiento con una única dosis de deslorelina en SAIB en cerdas después de un parto. La tabla 3, tabla 4 y tabla 5 representan datos obtenidos de tres granjas diferentes. La tabla 6 resume los datos de la tabla 2, tabla 3, tabla 4 y tabla 5 y demuestra

que se obtuvieron tasas de preñez normales tras el tratamiento con deslorelina en cerdas. Significativamente, estos resultados demuestran que puede obtenerse el mismo número de cerdos con la cantidad mínima de trabajo.

Tabla 6: Tasa de preñez tras el tratamiento con deslorelina en cerdas

	Número en el grupo	Número de animales preñados	% de animales preñados
Controles	246	172	69,92%
Tratamiento 2	250	177	70,80%



**REIVINDICACIONES**

1. Uso de una composición para sincronizar la ovulación en cerdos sin detección del celo, comprendiendo la composición una hormona seleccionada del grupo que consiste en
  - (a) una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),
  - 5 (b) una hormona luteinizante (LH), y
  - (c) una gonadotropina coriónica humana (hCG), o
  - (d) un análogo de GnRH,

en el que la composición se usa para provocar la ovulación en un momento definido tras la administración a una cerda después de un parto tras el destete de los lechones y en el que el uso es la administración de una única hormona seleccionada de (a) a (d), sin ninguna otra administración de una hormona y en el que la cerda va a fecundarse tras la administración de la hormona usando una única etapa de inseminación artificial.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la hormona es GnRH.
3. Uso según la reivindicación 1, en el que la hormona es un análogo de GnRH.
- 15 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la hormona se administra en un dispositivo de administración polimérico.
5. Uso según la reivindicación 4, en el que la hormona se administra a la cerda 96 horas tras el destete de los lechones.
- 20 6. Uso según la reivindicación 4 ó 5, en el que la cerda se fecunda aproximadamente 28 horas tras administrarse la hormona.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la hormona se administra por vía intravaginal.
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la hormona se administra como una composición que comprende materiales que forman hidrogel.
- 25 9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la hormona se administra como una formulación de liberación sostenida.
10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en acetato-isobutirato de sacarosa y copolímeros de bloque a base de óxido de etileno y óxido de propileno.
- 30 11. Uso según la reivindicación 9, en el que la formulación de liberación sostenida comprende una resina de intercambio iónico.
12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición comprende acetato-isobutirato de sacarosa.
- 35 13. Uso según la reivindicación 9, en el que la formulación de liberación sostenida se administra en un dispositivo de depósito médico.
14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el uso induce la fecundidad de la cerda.

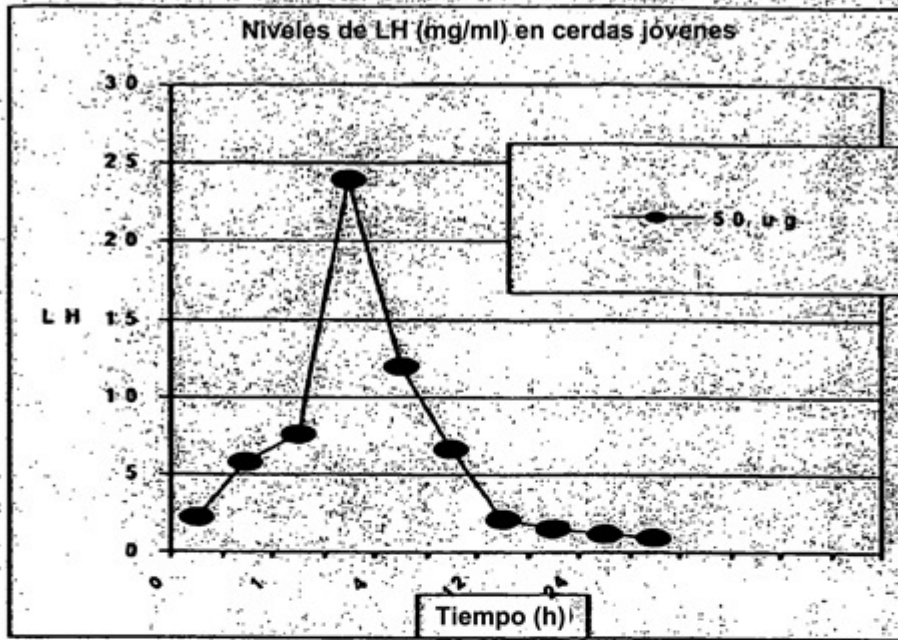


Fig. 1a

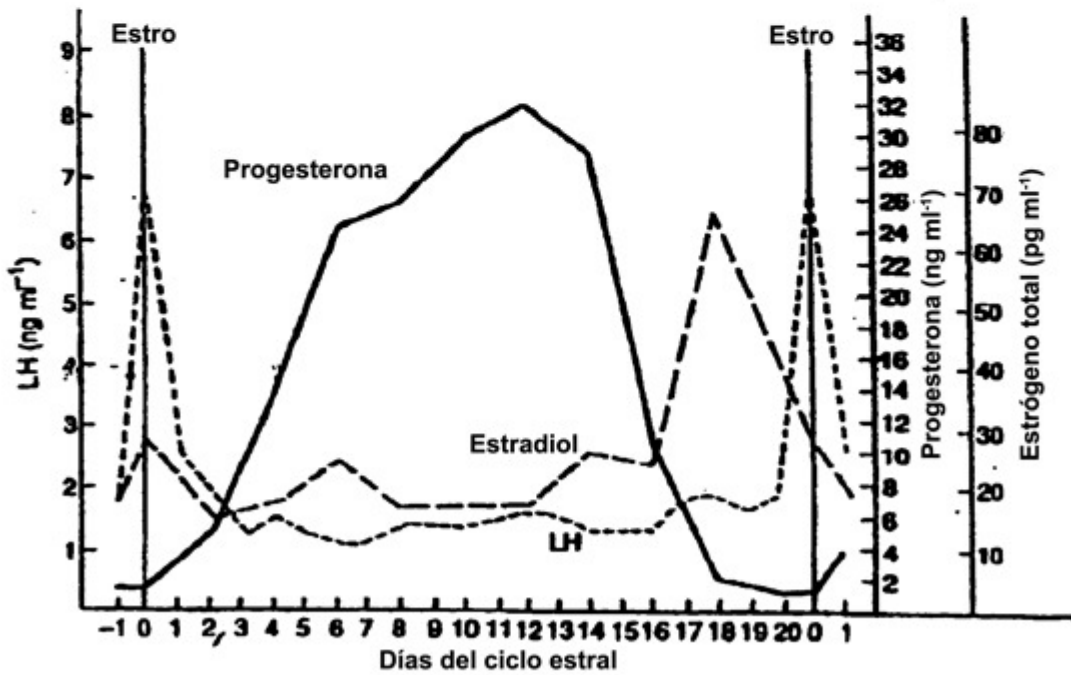


Fig. 1b