

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 240**

51 Int. Cl.:

A61K 38/09 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 38/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010 PCT/US2010/032258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10124220**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010 E 10767846 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2421545**

54 Título: **Método y composición para sincronizar el momento de inseminación**

30 Prioridad:

23.04.2009 US 172009 P

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

28.03.2018

73 Titular/es:

**JBS UNITED ANIMAL HEALTH II LLC (100.0%)
322 South Main
Sheridan, IN 46069, US**

72 Inventor/es:

**WEBEL, STEPHEN, KENT y
SWANSON, MARK, E.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 661 240 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

Método y composición para sincronizar el momento de inseminación

5 Campo de la invención

La invención se refiere a usos para sincronizar el momento de inseminación en un animal. Más particularmente, la invención se refiere a usos para sincronizar el momento de inseminación en un cerdo sin detección de celo.

10 Antecedentes de la invención

La hormona liberadora de gonadotropina es un péptido de 10 aminoácidos y también se conoce como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). La hormona liberadora de gonadotropina se produce en el hipotálamo, y es responsable de la liberación de la hormona estimulante de los folículos y la hormona luteinizante desde la glándula pituitaria. La hormona liberadora de gonadotropina se libera desde las neuronas del hipotálamo, y desempeña un papel en la compleja liberación de la hormona estimulante de los folículos y la hormona luteinizante. La hormona estimulante de los folículos y la hormona luteinizante, en combinación, regulan el funcionamiento de las gónadas para producir testosterona en los testículos y progesterona y estrógeno en los ovarios, y regulan la producción y maduración de los gametos. Por ejemplo, la hormona estimulante de los folículos estimula el crecimiento y reclutamiento de folículos ováricos inmaduros en el ovario, y la hormona luteinizante desencadena la ovulación.

Existen diferencias en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina entre hembras y machos. En los machos, la hormona liberadora de gonadotropina se segrega en pulsos con una frecuencia constante, pero en las hembras la frecuencia de los pulsos varía durante el ciclo estral y se produce una gran oleada de hormona liberadora de gonadotropina justo antes de la ovulación. La secreción de hormona liberadora de gonadotropina es pulsante en todos los vertebrados, y es necesaria para una función reproductora correcta. De ese modo, la hormona liberadora de gonadotropina controla el complejo proceso de crecimiento folicular, ovulación, y mantenimiento del cuerpo lúteo en las hembras, y espermatogénesis en los machos.

La hormona liberadora de gonadotropina se ha aislado y caracterizado como un decapeptido. Se encuentran disponibles formas sintéticas de hormona liberadora de gonadotropina y las modificaciones de la estructura de decapeptido de la hormona liberadora de gonadotropina ha conducido a múltiples análogos de la hormona liberadora de gonadotropina que estimulan (por ejemplo, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina) o suprimen (por ejemplo, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina) la liberación de gonadotropinas, tales como hormona luteinizante y hormona estimulante de los folículos.

Para la producción comercial de cerdos, es importante maximizar la eficacia reproductora para hacer la producción de cerdos más provechosa. Ha habido una gran confianza en la detección diaria de celo de las hembras individuales del cerdo basándose los costes laborales destinados a la detección manual de celo en las hembras del cerdo en comprobaciones diarias de las gorrinas o cerdas adultas para conseguir los mejores resultados, por ejemplo, con inseminación artificial. La detección de celo que usa métodos intensivos de trabajo, tales como comprobaciones diarias, aumenta la probabilidad de éxito de la inseminación artificial. De ese modo, la dedicación de tiempo, el trabajo manual, y los costes de materiales para las comprobaciones diarias de la detección de celo son necesarios debido a que es difícil predecir el momento del celo (es decir, el mejor momento para la inseminación) sin usar métodos que requieran un régimen diario para la monitorización de detección de celo. Por lo tanto, son necesarios métodos para optimizar el éxito de la inseminación de los animales, sin la detección de celo, para reducir los costes laborales, y para aumentar la rentabilidad de producción de cerdos.

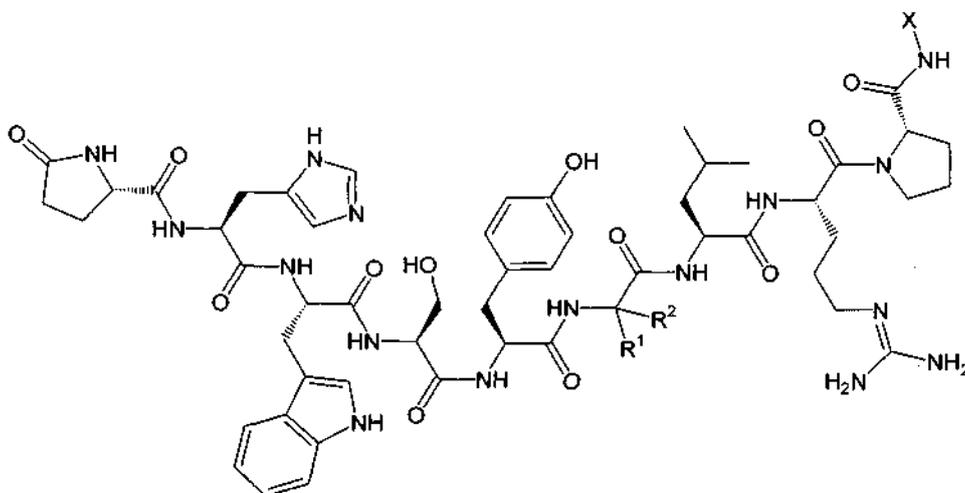
El documento de Patente WO 2005/035717 desvela un método para sincronizar la ovulación en las cerdas, por ejemplo cerda adulta posparto sin detección de celo por administración de hormona liberadora de gonadotropina tal como deslorelina en un vehículo de alta viscosidad.

55 Sumario de la invención

Los presentes solicitantes han realizado el sorprendente descubrimiento de que el control del momento de la ovulación a través de la administración de hormonas puede eliminar la reproducción basada en la detección estral y permitir que una cerda reciba solo una inseminación para una fertilidad óptima y un desembolso de costes óptimo.

60 En una realización, se proporciona el uso de una hormona liberadora de gonadotropina en la sincronización del momento de inseminación en cerdas. El uso comprende la administración de la hormona a las cerdas en el cuarto día después del destete donde la cerda se insemina solo una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula

65



o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

- 5 R^1 y R^2 son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo; preferentemente R^1 es metilen-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y
- 10 X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; preferentemente X es $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y $\text{HNC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

- 15 En la realización descrita anteriormente, se aplican las siguientes características, o una combinación de las mismas. En la realización descrita anteriormente, 1) la cerda puede ser una cerda adulta posparto; 2) la cerda puede ser una gorrina; 3) la inseminación puede ser una inseminación artificial; 4) la inseminación puede ser a través de reproducción natural; 5) se puede sincronizar la ovulación; 6) la hormona se puede administrar en una cantidad eficaz para estimular la ovulación folicular ovárica; 7) la dosis de la hormona se puede administrar usando un método seleccionado entre el grupo que consiste en el uso de un catéter de deposición, administración manual, e inyección; 8) la cerda se puede inseminar de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona; 9) la cerda se puede inseminar aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona; 10) la tasa de preñez de la cerda se puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona; 11) el tamaño de la camada de la cerda se puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona; 12) la hormona se puede administrar a más de una cerda; 13) el porcentaje de ovulación de la cerda aproximadamente 48 horas después de la administración de la hormona se puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona; 15) la hormona se puede administrar por vía intravaginal; 16) la hormona se puede administrar en la vagina anterior; 17) la hormona puede ser un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina; 18) la hormona puede ser un agonista del receptor de la hormona luteinizante; 19) la hormona puede ser un agonista del receptor de la gonadotropina coriónica humana; 20) la hormona puede ser triptorelina; 21) la hormona puede ser una sal de triptorelina; 22) la hormona puede ser sintética; 23) la hormona puede estar en forma de acetato; 24) la hormona se puede administrar en una composición que comprende un gel; 25) el gel puede comprender un polisacárido; 26) el polisacárido se puede seleccionar entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos, y alginatos; 27) el gel puede comprender una celulosa; y 28) la celulosa puede ser metilcelulosa. Se contempla cualquier combinación del uso del párrafo [0007] con 1-28, o una combinación de los mismos.

- 40 Se describe un kit que comprende una dosis de una hormona seleccionada entre el grupo que consiste en una hormona liberadora de gonadotropina, una hormona luteinizante, una gonadotropina coriónica humana, y las combinaciones de las mismas. El kit comprende además instrucciones para su uso donde la hormona está en una composición que comprende un gel y la composición tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

- 45 En el kit que se describe en el párrafo [0009], se aplican las siguientes características, o cualquier combinación de las mismas. En la realización que se describe en el párrafo [0009], 1) las instrucciones pueden indicar que la hormona se administraría a una cerda aproximadamente en el cuarto día después del destete y que la cerda se puede inseminar una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la

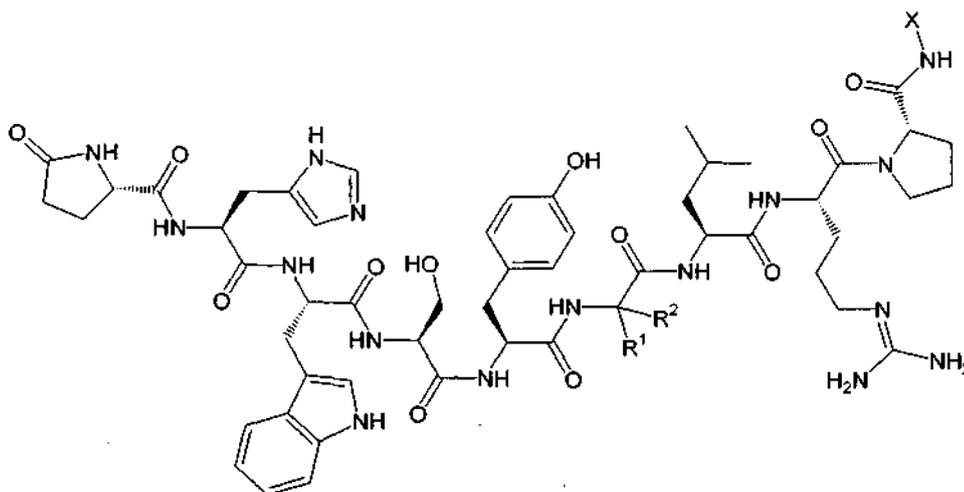
hormona; 2) las instrucciones pueden indicar que la inseminación sería una inseminación artificial; 3) las instrucciones pueden indicar que la administración sería a través de reproducción natural; 4) el kit puede comprender además un catéter de deposición, un aplicador para administración manual, o una jeringa; 5) las instrucciones pueden indicar que la cerda se inseminaría de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona; 6) las instrucciones pueden indicar que la cerda se inseminaría aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona; 7) las instrucciones pueden indicar que la hormona se administraría por vía intravaginal; 8) las instrucciones pueden indicar que la hormona se administraría en la vagina anterior; 9) la hormona puede ser un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina; 10) la hormona puede ser un agonista del receptor de la hormona luteinizante; 11) la hormona puede ser un agonista del receptor de la gonadotropina coriónica humana; la hormona puede ser triptorelina; 12) la hormona puede ser una sal de triptorelina; 13) la hormona puede ser sintética; 14) la hormona puede estar en forma de acetato; 15) el gel puede comprender un sacárido; 16) el gel puede comprender un polisacárido; 17) el polisacárido se puede seleccionar entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos; 18) el gel puede comprender una celulosa; y 19) la celulosa puede ser metilcelulosa. Se ilustra cualquier combinación del kit del párrafo [0009] con 1-19, o cualquier combinación de los mismos.

Se describe una composición que comprende un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina y un gel, donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.

En la composición que se describe en el párrafo [0011], se aplican las siguientes características, o cualquier combinación de las mismas. En la composición que se describe en el párrafo [0011], 1) la composición puede comprender además un conservante; 2) el conservante se puede seleccionar entre el grupo que consiste en metil parabeno y propil parabeno; 3) la composición puede comprender además un estabilizante; 4) el estabilizante puede ser un L-aminoácido; 5) el estabilizante puede ser L-metionina; 6) el gel puede comprender un polisacárido; 7) el polisacárido se puede seleccionar entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos; 8) el gel puede comprender una celulosa; 9) la celulosa puede ser metilcelulosa; 10) la composición puede comprender además un agente de tonicidad; 11) el agonista puede ser triptorelina; 12) la composición se puede combinar con instrucciones para su uso; 13) las instrucciones en combinación con la composición pueden indicar que el agonista se administraría a una cerda y que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración del agonista; y 14) las instrucciones pueden indicar que la cerda se inseminaría una vez aproximadamente 18 horas después de la administración del agonista. Se ilustra cualquier combinación de la composición del párrafo [0011] con 1-14, o cualquier combinación de los mismos.

Se proporcionan las diversas realizaciones siguientes.

1. Uso de una hormona liberadora de gonadotropina en la sincronización del momento de inseminación de una cerda, donde la hormona es para administrarse a una cerda, en el cuarto día después del destete, donde la cerda se insemina solo una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona, y donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo; preferentemente R¹ es metilen-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el

grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y

X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; preferentemente X es $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y

$\text{HNC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

2. El uso de la cláusula 1 donde la cerda es una cerda adulta posparto.

3. El uso de la cláusula 1 donde la cerda es una gorrina.

4. El uso de las cláusulas 1 a 3 donde la inseminación es una inseminación artificial.

5. El uso de las cláusulas 1 a 4 donde la inseminación es a través de reproducción natural.

6. El uso de las cláusulas 1 a 5 donde se sincroniza la ovulación.

7. El uso de las cláusulas 1 a 6 donde la hormona se administra en una cantidad eficaz para estimular la ovulación folicular ovárica.

8. El uso de las cláusulas 1 a 7 donde la cantidad eficaz de la hormona es de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 1000 μg .

9. El uso de las cláusulas 1 a 7 donde la cantidad eficaz de la hormona es de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 μg .

10. El uso de las cláusulas 1 a 9 donde la dosis de la hormona se administra usando un método seleccionado entre el grupo que consiste en el uso de un catéter de deposición, administración manual, e inyección.

11. El uso de las cláusulas 1 a 10 donde la cerda se insemina de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona.

12. El uso de las cláusulas 1 a 10 donde la cerda se insemina de aproximadamente 16 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona.

13. El uso de las cláusulas 1 a 10 donde la cerda se insemina de aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas después de la administración de la hormona.

14. El uso de las cláusulas 1 a 13 donde la cerda se insemina aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona.

15. El uso de las cláusulas 1 a 14 donde la tasa de preñez de la cerda se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

16. El uso de las cláusulas 1 a 15 donde el número total de fetos sanos se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

17. El uso de las cláusulas 1 a 16 donde el porcentaje de partos se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

18. El uso de las cláusulas 1 a 17 donde el número total de lechones nacidos se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

19. El uso de las cláusulas 1 a 18 donde el número total de lechones nacidos por dosis de semen se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

20. El uso de las cláusulas 1 a 19 donde el número total de lechones nacidos por dosis de semen se aumenta con respecto a una cerda inseminada siguiendo detección de celo.

21. El uso de las cláusulas 1 a 20 donde el índice de lechones se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

22. El uso de las cláusulas 1 a 21 donde el índice de lechones se aumenta con respecto a una cerda inseminada siguiendo detección de celo.

23. El uso de las cláusulas 1 a 22 donde el tamaño de la camada de la cerda se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

24. El uso de las cláusulas 1 a 23 donde la hormona se administra a más de una cerda.

25. El uso de las cláusulas 1 a 24 donde el porcentaje de ovulación de la cerda aproximadamente 48 horas después de la administración de la hormona se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.

26. El uso de las cláusulas 1 a 25 donde la hormona se administra por vía intravaginal.

27. El uso de las cláusulas 1 a 26 donde la hormona se administra en la vagina anterior.

28. El uso de las cláusulas 1 a 27 donde la hormona es un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina.

29. El uso de las cláusulas 1 a 28 donde la hormona es un agonista del receptor de la hormona luteinizante.

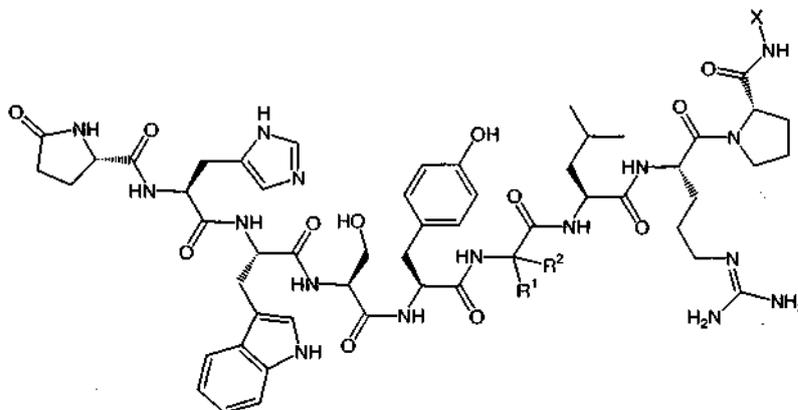
30. El uso de las cláusulas 1 a 29 donde la hormona es un agonista del receptor de la gonadotropina coriónica humana.

31. El uso de las cláusulas 1 a 30 donde la hormona es triptorelina.

32. El uso de las cláusulas 1 a 31 donde la hormona es una sal de triptorelina.

33. El uso de las cláusulas 1 a 32 donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂.

34. El uso de las cláusulas 1 a 33 donde el agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

donde

R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;

X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; y

HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

35. El uso de la cláusula 34 donde R¹ es metilen-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y R² es hidrógeno o metilo.

36. El uso de las cláusulas 34 a 35 donde X es CH₂C(O)NH₂.

ES 2 661 240 T3

37. El uso de las cláusulas 1 a 36 donde la hormona es sintética.
38. El uso de las cláusulas 1 a 37 donde la hormona está en forma de acetato.
- 5 39. El uso de las cláusulas 1 a 38 donde la hormona se administra en una composición que comprende un gel.
40. El uso de la cláusula 39 donde el gel comprende un polisacárido.
- 10 41. El uso de la cláusula 40 donde el polisacárido se selecciona entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos, y alginatos.
42. El uso de las cláusulas 39 a 41 donde el gel comprende una celulosa.
- 15 43. El uso de la cláusula 42 donde la celulosa es metilcelulosa.
44. El uso de las cláusulas 39 a 43 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de metilcelulosa.
- 20 45. El uso de las cláusulas 39 a 43 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso de la metilcelulosa.
46. El uso de las cláusulas 1 a 45 donde la hormona se administra con un estabilizante, y donde el estabilizante es L-metionina.
- 25 Se ilustran: 47. Se describe un kit que comprende una dosis de una hormona seleccionada entre el grupo que consiste en una hormona liberadora de gonadotropina, una hormona luteinizante, una gonadotropina coriónica humana, y las combinaciones de las mismas, e instrucciones para su uso donde la hormona está en una composición que comprende un gel y la composición tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.
- 30 48. El kit de la cláusula 47 donde las instrucciones indican que la hormona se administraría a una cerda aproximadamente en el cuarto día después del destete y que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona.
- 35 49. El kit de las cláusulas 47 a 48 donde las instrucciones indican que la inseminación sería una inseminación artificial.
50. El kit de las cláusulas 47 a 49 donde las instrucciones indican que la inseminación sería a través de reproducción natural.
- 40 51. El kit de las cláusulas 47 a 50 donde el kit comprende además un catéter de deposición, un aplicador para administración manual, o una jeringa.
- 45 52. El kit de las cláusulas 47 a 51 donde las instrucciones indican que la cerda se inseminaría de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona.
- 50 53. El kit de las cláusulas 47 a 51 donde las instrucciones indican que la cerda se inseminaría de aproximadamente 16 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona.
54. El kit de las cláusulas 47 a 51 donde las instrucciones indican que la cerda se inseminaría de aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas después de la administración de la hormona.
- 55 55. El kit de las cláusulas 47 a 54 donde las instrucciones indican que la cerda se inseminaría aproximadamente 18 horas después de la administración de la hormona.
56. El kit de las cláusulas 47 a 55 donde las instrucciones indican que la hormona se administraría por vía intravaginal.
- 60 57. El kit de las cláusulas 47 a 56 donde las instrucciones indican que la hormona se administraría en una cantidad eficaz de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg.
58. El kit de las cláusulas 47 a 56 donde las instrucciones indican que la hormona se administraría en una cantidad eficaz de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg.
- 65 59. El kit de las cláusulas 47 a 58 donde las instrucciones indican que la hormona se administraría en la vagina anterior.

60. El kit de las cláusulas 47 a 59 donde la hormona es un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina.

61. El kit de las cláusulas 47 a 60 donde la hormona es un agonista del receptor de la hormona luteinizante.

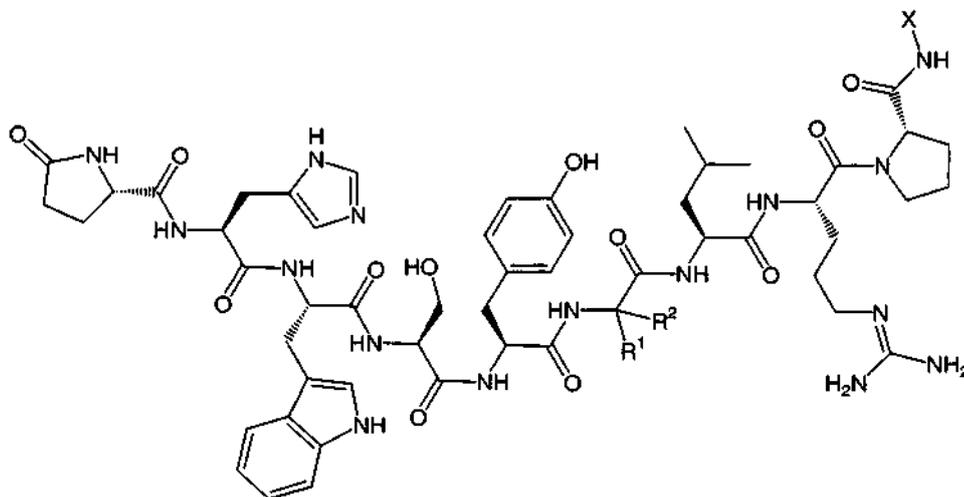
62. El kit de las cláusulas 47 a 61 donde la hormona es un agonista del receptor de la gonadotropina coriónica humana.

63. El kit de las cláusulas 47 a 62 donde la hormona es triptorelina.

64. El kit de las cláusulas 47 a 63 donde la hormona es una sal de triptorelina.

65. El kit de las cláusulas 47 a 64 donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂.

66. El kit de las cláusulas 47 a 65 donde el agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;

X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; y

HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

67. El kit de la cláusula 66 donde R¹ es metilen-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y R² es hidrógeno o metilo.

68. El kit de las cláusulas 66 a 67 donde X es CH₂C(O)NH₂.

69. El kit de las cláusulas 47 a 68 donde la hormona es sintética.

70. El kit de las cláusulas 47 a 69 donde la hormona está en forma de acetato.

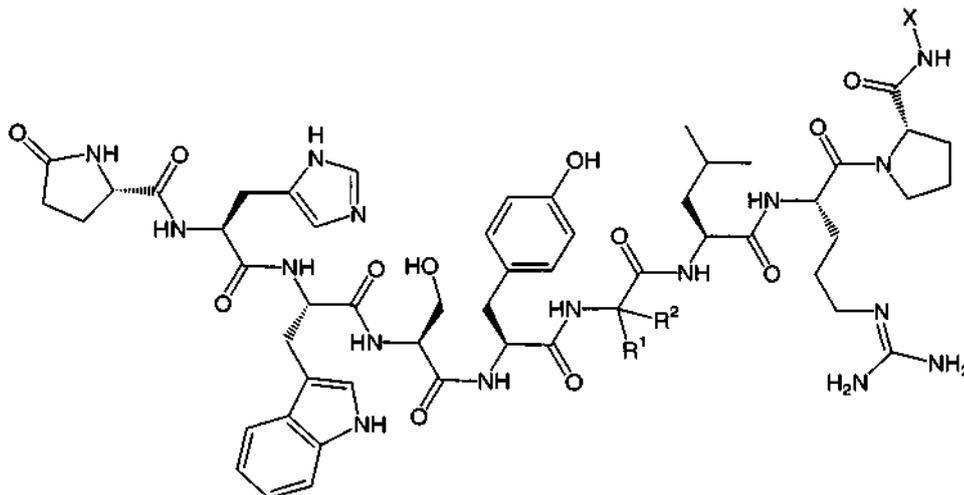
71. El kit de las cláusulas 47 a 70 donde el gel comprende un sacárido.

72. El kit de las cláusulas 47 a 71 donde el gel comprende un polisacárido.

73. El kit de la cláusula 72 donde el polisacárido se selecciona entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos.
- 5 74. El kit de las cláusulas 47 a 73 donde el gel comprende una celulosa.
75. El kit de la cláusula 74 donde la celulosa es metilcelulosa.
76. El kit de las cláusulas 47 a 75 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de la metilcelulosa.
- 10 77. El kit de las cláusulas 47 a 75 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso de la metilcelulosa.
78. El kit de las cláusulas 47 a 77 que comprende además un estabilizante donde el estabilizante es L-metionina.
- 15 79. Se describe una composición que comprende un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina y un gel donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.
80. La composición de la cláusula 79 que comprende además un conservante.
- 20 81. La composición de las cláusulas 79 a 80 donde el conservante se selecciona entre el grupo que consiste en metil parabeno y propil parabeno.
82. La composición de las cláusulas 79 a 81 que comprende además un estabilizante.
- 25 83. La composición de la cláusula 82 donde el estabilizante es un L-aminoácido.
84. La composición de las cláusulas 82 a 83 donde el estabilizante es L-metionina.
- 30 85. La composición de las cláusulas 79 a 84 donde el gel comprende un polisacárido.
86. La composición de la cláusula 85 donde el polisacárido se selecciona entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos y alginatos.
- 35 87. La composición de las cláusulas 79 a 86 donde el gel comprende una celulosa.
88. La composición de la cláusula 87 donde la celulosa es metilcelulosa.
89. La composición de las cláusulas 79 a 88 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de la metilcelulosa.
- 40 90. La composición de las cláusulas 79 a 88 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso de la metilcelulosa.
- 45 91. La composición de las cláusulas 79 a 90 que comprende además un agente de tonicidad.
92. La composición de las cláusulas 79 a 91 donde el agonista es triptorelina.
- 50 93. La composición de las cláusulas 79 a 92 en combinación con instrucciones para su uso.
94. La composición de la cláusula 93 donde las instrucciones en combinación con la composición indican que el agonista se administraría a una cerda y que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración del agonista.
- 55 95. La composición de la cláusula 93 donde las instrucciones en combinación con la composición indican que el agonista se administraría a una cerda y que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 horas después de la administración del agonista.
- 60 96. La composición de la cláusula 93 donde las instrucciones en combinación con la composición indican que el agonista se administraría a una cerda y que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas después de la administración del agonista.
- 65 97. La composición de las cláusulas 93 a 96 donde las instrucciones indican que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas después de la administración del agonista.

98. La composición de las cláusulas 79 a 97 donde el agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina es hormona liberadora de gonadotropina, y donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂.

5 99. La composición de las cláusulas 79 a 98 donde el agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



10 o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo;

15 X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; y HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

20 100. La composición de la cláusula 99 donde R¹ es metilen-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y R² es hidrógeno o metilo.

25 101. La composición de las cláusulas 99 a 100 donde X es CH₂C(O)NH₂.

102. La composición de las cláusulas 79 a 101 donde el agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina está en una cantidad eficaz de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg.

30 103. La composición de las cláusulas 79 a 101 donde el agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina está en una cantidad eficaz de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg.

104. La composición de las cláusulas 79 a 103 que comprende metil parabeno, propil parabeno, cloruro sódico, citrato sódico, L-metionina, ácido cítrico, triptorelina, y metilcelulosa.

35 105. La composición de las cláusulas 79 a 104 donde la composición comprende metil parabeno en una cantidad de aproximadamente un 0,09 % en peso por volumen, propil parabeno en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % en peso por volumen, cloruro sódico en una cantidad de aproximadamente un 0,91 % en peso por volumen, citrato sódico en una cantidad de aproximadamente un 0,186 % en peso por volumen, L-metionina en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % en peso por volumen, ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente un 0,07 % en peso por volumen, triptorelina en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % en peso por volumen, y metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente un 1,2 % en peso por volumen.

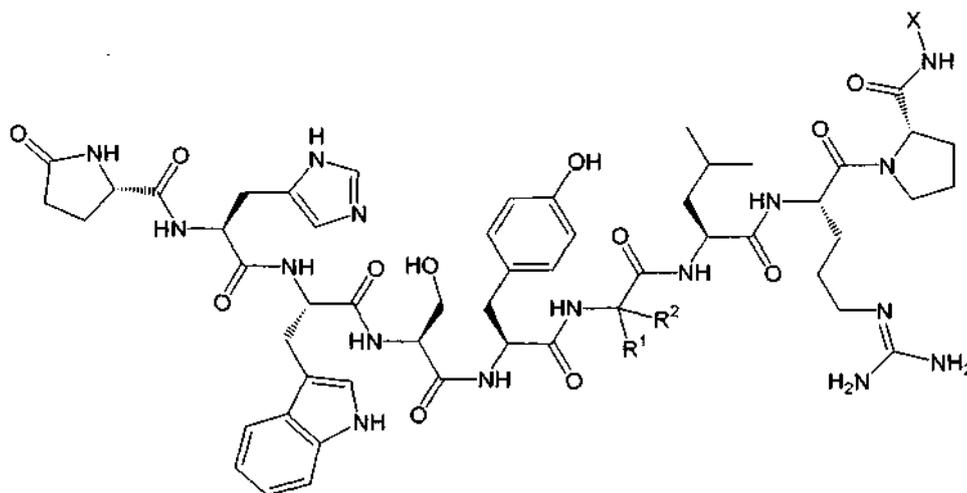
45 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el porcentaje de cerdas adultas que ovulan después de los tratamientos (0 horas) dados a 96 +/- 2 h después del destete.

La Figura 2 muestra la estabilidad de la triptorelina después de 13 días a 0-4 °C (triángulo), 30 °C (cuadrado), y 50 °C (diamante).

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

Una realización de la presente invención es: el uso de una hormona liberadora de gonadotropina en la sincronización del momento de inseminación en una cerda, donde la hormona es para administrarse a las cerdas, en el cuarto día después del destete, donde la cerda se insemina solo una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona, y donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R^1 y R^2 son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo; preferentemente R^1 es metileno-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y

X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; preferentemente X es $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y $\text{HNC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

Se describe un kit que comprende una dosis de una hormona seleccionada entre el grupo que consiste en, por ejemplo, una hormona liberadora de gonadotropina, una hormona luteinizante, una gonadotropina coriónica humana, y las combinaciones de las mismas. En otra realización, el kit comprende además instrucciones para su uso. La hormona puede estar en una composición que comprende un gel como se describe en el presente documento. La composición tiene por lo general un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, pero el pH puede variar de aproximadamente 4 a aproximadamente 9.

Se describe una composición que comprende un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. Se describe que la composición comprende además un gel. La composición tiene por lo general un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, pero el pH puede variar de aproximadamente 4 a aproximadamente 9.

Todas las realizaciones ilustrativas, modificaciones, y formas alternativas que se describen posteriormente se pueden aplicar a las realizaciones que se han descrito en los párrafos precedentes [0015] a [0017] de la presente sección de Descripción detallada y a las realizaciones que se describen en el Sumario de la invención.

En el uso de la invención, se puede administrar una dosis de una hormona, por ejemplo, una hormona liberadora de gonadotropina, una hormona luteinizante, una gonadotropina coriónica humana, derivados o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, la hormona luteinizante, o la gonadotropina coriónica humana, o las combinaciones de las mismas. De acuerdo con una realización, se administra la hormona a una cerda. Se puede usar cualquier especie porcina, por ejemplo, gorrinas (es decir, hembras de cerdo antes de su primer apareamiento), incluyendo gorrinas púberes, y cerdas adultas, incluyendo cerdas adultas posparto, o cualquier otro tipo de cerda.

De forma ilustrativa, las cerdas se destetan en el día 0 como se describe en el presente documento. Los animales reciben por lo general una dosis individual de la hormona en el día 4 posterior al destete (es decir, el cuarto día después del destete). Los animales que reciben el tratamiento se inseminan por lo general en un momento individual
 5 15 horas (o 15 horas \pm 2 h), 16 horas (o 16 horas \pm 2 h), 17 horas (o 17 horas \pm 2 h), 18 horas (o 18 horas \pm 2 h), 19 horas (o 19 horas \pm 2 h), 20 horas (o 20 horas \pm 2 h), 21 horas (o 21 horas \pm 2 h), 22 horas (o 22 horas \pm 2 h), 23 horas (o 23 horas \pm 2 h), 24 horas (o 24 horas \pm 2 h), 27 horas (o 27 horas \pm 2 h), o 30 horas (o 30 horas \pm 2 h) de forma posterior a la administración de la hormona.

La reproducción del animal puede ser cualquier medio de inseminación artificial (AI), o a través de reproducción
 10 natural. En cualquier realización que se describe en el presente documento, se puede llevar a cabo una segunda reproducción o reproducciones posteriores. En una realización más, la cerda se insemina solo una vez. En otro aspecto ilustrativo, no se produce detección del celo. En otro aspecto, no se produce detección del celo entre la administración de la hormona y 48 horas después de la ovulación.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, la hormona se administra, por ejemplo, en el
 15 cuarto día después del destete, es decir aproximadamente 96 horas después del destete. En diversas realizaciones ilustrativas, la hormona se puede administrar, por ejemplo, aproximadamente 80, aproximadamente 82, aproximadamente 84, aproximadamente 86, aproximadamente 88, aproximadamente 90, aproximadamente 91, aproximadamente 92, aproximadamente 93, aproximadamente 94, aproximadamente 95, aproximadamente 96,
 20 aproximadamente 97, aproximadamente 98, aproximadamente 99, aproximadamente 100, aproximadamente 102, aproximadamente 104, o aproximadamente 108 horas después del destete. Más habitualmente, la hormona se administra de aproximadamente 94 a aproximadamente 98 horas después del destete, es decir, aproximadamente 94, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97 o aproximadamente 98 horas después del destete. En otra realización, la hormona se administra de aproximadamente 92 a aproximadamente 106 horas
 25 después del destete.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, la cerda se insemina una vez, por ejemplo, de
 aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona. En diversas realizaciones ilustrativas adicionales, la cerda se insemina de aproximadamente 15 a aproximadamente 18 horas
 30 después de la administración de la hormona, de aproximadamente 13 a aproximadamente 18 horas, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 13 a aproximadamente 20 horas después de la administración de la hormona. En otros aspectos ilustrativos, la cerda se insemina aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente
 35 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona. De forma ilustrativa, la cerda se insemina aproximadamente 15 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, la tasa de preñez de la cerda se puede
 40 aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona (por ejemplo, a la que se administra un placebo). Por ejemplo, la tasa de preñez en los animales tratados con hormona puede ser de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 90 %. En otra realización, el tamaño de la camada de la cerda se puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona (por ejemplo, a la que se administra un
 45 placebo). Por ejemplo, el tamaño de camada habitual en los animales tratados con hormona puede ser de aproximadamente 20 a aproximadamente 24 fetos por preñez. En otras realizaciones, el tamaño de camada en los animales tratados con hormona puede ser de aproximadamente 14 a aproximadamente 18, de aproximadamente 14 a aproximadamente 24, o de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 fetos por preñez. En otra realización más, el porcentaje de ovulación de la cerda aproximadamente 48 horas después de la administración de la hormona se
 50 puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona (por ejemplo, a la que se administra un placebo). Por ejemplo, el porcentaje de animales que ovulan aproximadamente 48 horas después de la administración de la hormona puede ser de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 85 %.

En otras realizaciones que se describen en el presente documento, el número total de fetos sanos se puede
 55 aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona. Por ejemplo, el número total de fetos sanos para los animales tratados con hormona puede ser de aproximadamente 9 a aproximadamente 18, de aproximadamente 9 a aproximadamente 16, de aproximadamente 9 a aproximadamente 14, o de aproximadamente 9 a aproximadamente 12. En otras realizaciones que se describen en el presente documento, el porcentaje de partos para los animales tratados con hormona se puede aumentar cuando se compara con una cerda a la que no se
 60 administra ninguna hormona. Por ejemplo, el porcentaje de partos para los animales tratados con hormona puede ser de aproximadamente un 76 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 76 % a aproximadamente un 85 %, o de aproximadamente un 76 % a aproximadamente un 80 %. En otras realizaciones que se describen en el presente documento, el número total de lechones nacidos para los animales tratados con hormona se puede
 65 aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona. Por ejemplo, el número total de lechones nacidos puede ser de aproximadamente 13 a aproximadamente 18, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17, de aproximadamente 13 a aproximadamente 16, de aproximadamente 13 a aproximadamente

15, o de aproximadamente 13 a aproximadamente 14. En cualquier realización que se describe en el presente documento, la tasa de preñez de la cerda, el tamaño de la camada de la cerda, el número total de fetos sanos, el porcentaje de partos, y el número total de lechones nacidos, para los animales tratados con hormona, puede ser similar al de los animales inseminados después de detección de celo.

5 En cualquier realización que se describe en el presente documento, el número total de lechones nacidos por dosis de semen se puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona, y el número total de lechones nacidos por dosis de semen se puede aumentar con respecto a los animales inseminados después de detección de celo. Por ejemplo, el número total de lechones nacidos por dosis de semen puede ser
10 aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 14, aproximadamente 16, aproximadamente 18, o aproximadamente 20. En cualquier realización que se describe en el presente documento, el índice de lechones (cerdos nacidos vivos/100 cerdas adultas asignadas) se puede aumentar con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona, y el índice de lechones se puede aumentar con respecto a los animales inseminados
15 después de detección de celo.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, las composiciones para sincronizar el momento de inseminación en una cerda sin detección de celo comprenden: a) una hormona; y b) un agente de tamponamiento de pH farmacéuticamente aceptable que proporciona un pH en el intervalo de aproximadamente pH 4 a
20 aproximadamente pH 9. El pH de la composición que se describe en el presente documento puede variar de aproximadamente 4 a aproximadamente 9. En otras realizaciones, el pH puede variar de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

25 Además, las composiciones de hormona se pueden producir, de acuerdo con la forma de dosificación a través de un método de rutina mediante la mezcla apropiada con, dilución con, o disolución en un aditivo tal como diversos excipientes, disgregantes, aglutinantes, sales, lubricantes, anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína), diluyentes, conservantes, agentes quelantes, tampones, agentes de tonicidad, agentes antisépticos, agentes humectantes, emulgentes, dispersantes, estabilizantes, un adyuvante de solución, o las combinaciones de los mismos.
30

De forma ilustrativa, las composiciones que comprenden la hormona pueden estar en forma de un gel y la composición puede tener, por ejemplo, una viscosidad de aproximadamente 10 (centipoise) cP a aproximadamente 300.000 cP. En diversas realizaciones ilustrativas, la viscosidad de la composición puede ser de
35 aproximadamente 100 cP a aproximadamente 100.000 cP, de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 400 cP, de aproximadamente 300 cP a aproximadamente 400 cP, de aproximadamente 500 cP a aproximadamente 100.000 cP, de aproximadamente 700 cP a aproximadamente 100.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 20.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 10.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 5.000 cP, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 600 cP, de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 600 cP, de aproximadamente
40 100 cP a aproximadamente 500 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 500 cP, de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 450 cP, o de aproximadamente 100.000 cP a aproximadamente 250.000 cP. De acuerdo con diversas realizaciones que se describen en el presente documento, la viscosidad de la composición puede ser de aproximadamente 200 cP, aproximadamente 250 cP, aproximadamente 300 cP, aproximadamente 400 cP, aproximadamente 500 cP, aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 15.000 cP, aproximadamente 20.000 cP,
45 aproximadamente 30.000 cP, aproximadamente 40.000 cP, aproximadamente 50.000 cP, aproximadamente 75.000 cP, aproximadamente 100.000 cP, aproximadamente 200.000 cP, o aproximadamente 300.000 cP. La viscosidad de una solución se puede medir usando un viscosímetro, tal como un reómetro, basándose en técnicas bien conocidas en la técnica.

50 Por lo general, los geles que se describen en el presente documento comprenden de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 3,0 % peso/peso (p/p) de una hormona o una sal de la misma, más habitualmente aproximadamente un 0,5-5,0 % (p/p) o aproximadamente un 0,1-5,0 % (p/p) de una hormona o una sal de la misma, un conservante, un gel (es decir, un agente modificador de la viscosidad), un tampón para mantener un pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6, y un agente de tonicidad para mantener una tonicidad entre
55 aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mOsm/kg.

De acuerdo con cualquier realización que se describe en el presente documento, la composición que se administra es lo suficientemente viscosa para que la composición permanezca adherida al tejido diana durante un tiempo suficiente para suministrar una cantidad eficaz de la hormona. La viscosidad habitual dependerá de factores tales como, por ejemplo, la tasa de penetración de la hormona y la cantidad de la hormona que se aplica. Algunos agentes moduladores de la viscosidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros iónicos y no iónicos solubles en agua; polímeros de ácido acrílico reticulados; polímeros hidrófilos tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos y derivados de polímeros celulósicos tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa, y celulosa eterificada; o gomas tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; gelatina, ácido hialurónico y las sales del mismo, quitosanos, gelanos o cualquier

combinación de los mismos.

El agente modulador de la viscosidad puede estar en forma de un gel, pasta, crema, pomada, y similares. En una realización, la composición comprende una hormona y un gel, como agente modificador de la viscosidad, y la hormona se administra en la composición que comprende el gel. En una realización, el gel es un hidrogel, un lipogel, o un sol viscoso. En otra realización, el gel es un hidrogel. El gel se puede preparar usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, métodos tales como los que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.908.623 y 7.456.207.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, el gel (es decir, el agente modificador de la viscosidad) comprende un polisacárido. El polisacárido puede incluir, por ejemplo, alginatos y glucosa, tales como glucógenos, almidones (por ejemplo, amilosa y amilopectina), celulosas, y dextranos. El polisacárido puede ser, por ejemplo, un éster, éter, hidroxíéter, hidroxialquilo, o hidroxíéster de metilo, etilo, o propilo de celulosa. Para conseguir la viscosidad deseada, se puede usar una cantidad suficiente de uno o más polisacáridos. Por lo general, es deseable de aproximadamente un 0,25 a aproximadamente un 10 % en peso de polisacárido (basado en el peso total de la composición). En otra realización, el % en peso del polisacárido es de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 3,0 % en peso, de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 7 % en peso, de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso, o de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 2,0 % en peso. En otras realizaciones, el % en peso del polisacárido es aproximadamente un 0,1 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,75 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,9 %, aproximadamente un 1,0 %, aproximadamente un 1,1 %, aproximadamente un 1,2 %, aproximadamente un 1,4 %, aproximadamente un 1,8 %, aproximadamente un 2,0 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 8 %, o aproximadamente un 10 % (todos en peso/peso). Para aumentar la viscosidad de la composición, el polisacárido se puede usar junto con uno o más viscosificadores que no son polisacáridos conocidos en la técnica. Algunos ejemplos de posibles viscosificadores que no son polisacáridos que se podrían usar junto con uno o más polisacáridos incluyen goma de xantano, ácidos alginicos y las sales de los mismos, silicato de magnesio y aluminio, dextrinas, sacarosa y los derivados de la misma, y las mezclas de los mismos. La cantidad del viscosificador que no es un polisacárido, si estuviera presente, puede ser de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, dependiendo de la viscosidad deseada.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, el gel comprende una celulosa. Las realizaciones ilustrativas de la celulosa, como se describe en el presente documento, incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, carbometil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y hidroxietil metil celulosa. La celulosa puede ser un derivado de celulosa, preferentemente un éster, éter, hidroxíéter, o hidroxíéster de celulosa no iónica, o un derivado de almidón no iónico. Por lo general, es deseable de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de la celulosa (basado en el peso total de la composición). En otra realización, el % de la celulosa es aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 3,0 % en peso, de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 3,0 % en peso, de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso, de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 7 % en peso, de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso, o de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 2,0 % en peso. En otras realizaciones, el % de la celulosa es aproximadamente un 0,1 %, aproximadamente un 0,5 %, aproximadamente un 0,75 %, aproximadamente un 0,8 %, aproximadamente un 0,9 %, aproximadamente un 1,0 %, aproximadamente un 1,1 %, aproximadamente un 1,2 %, aproximadamente un 1,4 %, aproximadamente un 1,8 %, aproximadamente un 2,0 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 8 %, o aproximadamente un 10 % (todos en peso/peso). Si se desea un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol, sorbitol, o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituración, mezcla mecánica, o agitación, o las combinaciones de las mismas.

Los estabilizantes aceptables para su uso incluyen un L-aminoácido y una L-metionina. En otras realizaciones, los estabilizantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos tales como goma arábica, goma de agar, ácido alginico, goma de guar y tragacanto, gelatina y polímeros sintéticos y semisintéticos tales como resinas de carbonero, éteres de celulosa, y carboximetil quitina. El estabilizante está generalmente en una cantidad de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,2 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 % (todos en peso/volumen). En una realización, en presencia de un estabilizante como se describe en el presente documento, la vida en anaquel de la composición puede ser al menos 12 meses, al menos 18 meses, o al menos 24 meses. En otra realización, la composición se puede almacenar a temperaturas que varían de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C. También se pueden incluir vehículos inertes tales como lactosa, almidón, dextrina, fosfato dicálcico, y sulfato de calcio. En una realización que incluye un estabilizante, la composición es químicamente estable y permanece al menos un 99 % pura, al menos un 99,5 % pura, o al menos un 99,7 % pura, durante al menos tres meses.

El agente de tonicidad puede ser no iónico o iónico. De forma ilustrativa, los agentes de tonicidad aceptables incluyen, por ejemplo, agentes iónicos tales como cloruro sódico, cloruro potásico, o una solución salina equilibrada. De acuerdo con una realización, el agente de tonicidad está presente en una cantidad para conseguir una tonicidad entre aproximadamente 200-400 mOsm/kg, aproximadamente 220-380 mOsm/kg, o aproximadamente 250-340 mOsm/kg. Los agentes de tonicidad no iónicos incluyen dioles, tales como glicerol, manitol, eritritol, polietilenglicol, propilenglicol; y azúcares tales como sacarosa y dextrosa. El agente de tonicidad está generalmente en una cantidad de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,2 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 %, de un 0,5 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,6 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 1,8 %, de aproximadamente un 0,6 a aproximadamente un 1,8 %, de aproximadamente un 1,0 a aproximadamente un 5,0 %, de aproximadamente un 1,0 a aproximadamente un 10 %, o de aproximadamente un 1,0 a aproximadamente un 20 % (todo en peso/volumen).

En cualquier realización que se describe en el presente documento, el agente de tamponamiento de pH para su uso son los agentes conocidos por los expertos en la materia por ser agentes o composiciones de tamponamiento de pH e incluyen, por ejemplo, tampones de acetato, borato, carbonato, citrato, y fosfato, así como diversos tampones biológicos, por ejemplo, TAPS, Bicina, Tris, Tricina, HEPES, TES, MOPS, PIPES, Cacodilato, y MES. Otros agentes de tamponamiento de pH incluyen ácido clorhídrico, hidróxido sódico, óxido de magnesio, fosfato monopotásico, bicarbonato, amoníaco, ácido carbónico, citrato sódico, ácido cítrico, ácido acético, hidrogenofosfato disódico, bórax, ácido bórico, y similares. El agente de tamponamiento está generalmente en una cantidad de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,02 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,02 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,02 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,02 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,02 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 10,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,2 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 % (todo en peso/volumen).

El agente de tamponamiento que se usa en las formulaciones que se describen en el presente documento se puede usar en cualquier concentración necesaria para obtener el intervalo de pH deseado. Por ejemplo, el agente de tamponamiento se puede usar a una concentración de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,001 M a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 0,1 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 0,2 M, de aproximadamente 0,05 M a aproximadamente 1 M, de 0,05 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 5 M. Se puede usar cualquier cantidad de agente de tamponamiento necesaria para obtener el intervalo de pH deseado en las formulaciones que se describen en el presente documento. Por lo general, el agente de tamponamiento de pH farmacéuticamente aceptable se puede usar para proporcionar un pH en el intervalo de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 9. El pH de la composición que se describe en el presente documento puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 9. En cualquier realización que se describe en el presente documento, el pH puede variar de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, de aproximadamente 5 a aproximadamente 5,5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, la composición que se describe en el presente documento comprende uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "conservante" incluye un agente o una combinación de agentes que ayudan en la estabilización de la composición, la inhibición del crecimiento bacteriano, o ambos. Algunos ejemplos de conservantes adecuados incluyen parabenos (por ejemplo, los ésteres de metilo, etilo, propilo, y butilo del ácido parahidroxibenzoico), galato de propilo, ácido sórbico y sus sales de sodio y potasio, ácido propiónico y sus sales de calcio y sodio, "Dioxina" (6-acetoxi-2,4-dimetil-m-dioxano), "Bronopol" (2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol) y salicilanilidas tales como dibromosalicilanilida, tribromosalicilanilidas, "Cinaril" 100 y 200 o "Dowicil" 100 y 200 (isómero cis de cloruro de 1-(3-cloroalil-3,5,7-triaza-1-azanidadamantano), hexaclorofeno, benzoato sódico, ácido cítrico, ácido etilendiaminatetraacético y sus sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, butil hidroxianisol, butil hidroxitolueno, compuestos fenólicos tales como cloro y bromocresoles y cloro y bromooxilenoles, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, alcoholes aromáticos tales como alcohol fenilético, alcohol bencílico, etc., clorobutanol, derivados de quinolina tales como yodoclorohidroquinolina, y similares. La cantidad total de conservante, cuando está presente, es de aproximadamente un 0,005 % en peso a aproximadamente un 2 % en peso, de aproximadamente un 0,001 % en peso a un 1,0 % en peso, de aproximadamente un 0,005 % en

peso a aproximadamente un 0,25 % en peso, o de aproximadamente un 0,05 % en peso a aproximadamente un 0,2 % en peso, por lo general de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 0,1 % en peso (todo en peso/peso).

- 5 En cualquier realización que se describe en el presente documento, la composición farmacéutica contiene un agente quelante, tal como los conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, etilendiaminatetraacetato (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), y N,N-bis(carboximetil)glicina (NTA), o las sales de los mismos. La composición puede contener de aproximadamente un 0,003 % en peso a aproximadamente un 1,0 % en peso, de aproximadamente un 0,02 % en peso a aproximadamente un 0,2 % en peso, de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 1,0 % en peso, o de aproximadamente un 0,02 % en peso a aproximadamente un 0,5 % en peso (todo en peso/volumen) del agente quelante.

15 En cualquier realización que se describe en el presente documento, se pueden incluir agentes antimicrobianos en las composiciones que se describen en el presente documento. Tales agentes pueden incluir, pero no se limitan a, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, 8-hidroxiquinolina, compuestos de cobre II, ácido ftálico, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilanilida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de tetradecilpiridinio, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio, octenidina, yodo, sulfonamidas, bisbiguanidas, compuestos fenólicos, delmopinol, octapinol, y otros derivados de piperidina, y preparaciones de nicina, cualquier antibiótico adecuado tal como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, 20 kanamicina, y clindamicina, y cualquier sal de cualquiera de los compuestos cuando sea aplicable, y cualquier combinación de estos compuestos. En otra realización más, se pueden incluir compuestos antifúngicos, solos o en combinación con cualquiera de los antimicrobianos descritos anteriormente. Los agentes antifúngicos que son adecuados para su uso en las composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, nistatina, miconazol, nitrato de econazol, clotrimazol, y flucitosina. Los agentes antimicrobianos o antifúngicos se pueden añadir a las formulaciones que se describen en el presente documento en una cantidad de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 0,2 %, de un 0,05 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,2 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 % (todo en peso/volumen).

40 En cualquier realización que se describe en el presente documento, también se pueden añadir antioxidantes. Por ejemplo, los antioxidantes que se usan en el presente documento pueden incluir beta-caroteno, vitamina E, vitamina C, vitamina A, tocoferol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, terc-butilhidroquinona, galato de propilo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, ácido úrico, carotenoides, flavonoides, melatonina, y etoiquina. Los antioxidantes se pueden añadir a las formulaciones que se describen en el presente documento en una cantidad de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 0,2 %, de un 0,05 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 2,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 1,0 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 %, de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,2 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10 %, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 % (todo en peso/volumen).

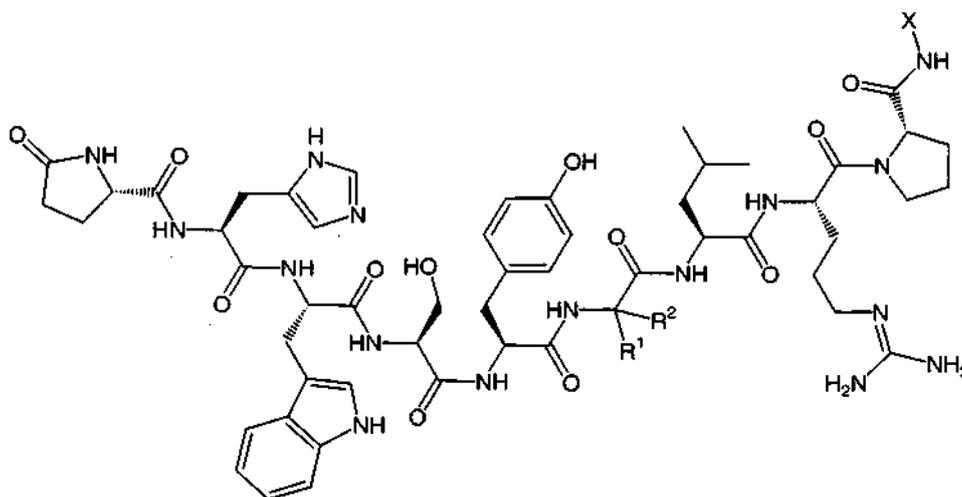
55 Como se describe en el presente documento, la composición contiene una hormona seleccionada entre el grupo que consiste en, por ejemplo, hormona liberadora de gonadotropina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica humana, derivados y análogos de las mismas, y las combinaciones de las mismas, en una cantidad eficaz para sincronizar el momento de inseminación en una cerda sin detección de celo cuando se usa en el método que se describe en el presente documento. Algunos ejemplos adicionales de hormonas aceptables para su uso en los métodos y las composiciones que se describen en el presente documento incluyen prostaglandinas, progestágenos, progesteronas, andrógenos, testosteronas, estrógenos, estradioles, gonadotropinas, derivados y análogos de las mismas, y las combinaciones de las mismas, y similares. La hormona puede estar en forma de acetato. Además, la hormona puede ser un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, hormona luteinizante, o gonadotropina coriónica humana o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina, hormona luteinizante, o gonadotropina coriónica humana. Como se usa en el presente documento, "hormona liberadora de gonadotropina" se refiere a cualquier hormona liberadora de gonadotropina, incluyendo análogos y derivados de la hormona liberadora de gonadotropina, y agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En una 65 realización, la hormona liberadora de gonadotropina puede ser sintética. En otra realización, la hormona liberadora

de gonadotropina puede ser GnRH (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂) (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.688.506) o triptorelina. Como se usa en el presente documento, "hormona luteinizante" se refiere a cualquier hormona luteinizante, incluyendo análogos y derivados de la hormona luteinizante, y agonistas y antagonistas de la hormona luteinizante. En una realización, la hormona luteinizante puede ser sintética. En otra realización, la hormona luteinizante puede ser LH (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.444.167). Como se usa en el presente documento, "gonadotropina coriónica humana" se refiere a cualquier gonadotropina coriónica humana, incluyendo análogos y derivados de la gonadotropina coriónica humana, y agonistas y antagonistas de la gonadotropina coriónica humana. En una realización, la gonadotropina coriónica humana puede ser sintética. En otra realización, la gonadotropina coriónica humana puede ser hCG (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.469.139, 4.400.316, y 4.804.626).

Unos ejemplos de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, leuprolida, nafarelina, busarelina, [DAla⁶, des-Gly-NH₂¹⁰]GnRH, [DLys⁶]GnRH, [DAla⁶]GnRH, [2-Me-Ala⁶]GnRH, [D-α-aminobutiroil⁶, des-GlyNH₂¹⁰]GnRH, triptorelina, lutrelina, goserelina, deslorelina, e histrelina. Generalmente, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina se modelan después del decapeptido natural de la hormona liberadora de gonadotropina con sustituciones específicas de aminoácidos por lo general en las posiciones 6 y 10. La triptorelina es un ejemplo de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina con solo una única sustitución en la posición 6.

Algunos ejemplos de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina incluyen Antide (un decapeptido representado por la fórmula D-Ac-D-2-Nal¹-DpClPhe²-D-3-Pal³-Ser⁴-NiLys⁵-D-NicLys⁶-Leu⁷-iLys⁸-Pro⁹-D-Ala¹⁰), [Ac-D4CIDPhe¹, D4CIDPhe², DTrp³, DArg⁶, DAla¹⁰]GnRH, [Ac-4CIDPhe², D₃Pal³, Arg⁵, D₂Nal⁶, DAla¹⁰]GnRH, [Ac-D2-Nal¹, 4CIDPhe², DTrp³, DArg⁶, DAla¹⁰]GnRH, [Ac-D2 Nal¹, 4FDPhe², DTrp³, DArg⁶]GnRH, [Ac-D2Nal¹, 4CIDPhe², DTrp³, DhArg(Et)⁶, DAla¹⁰]GnRH, y [Ac-Nal¹, DME4ClPhe², DPal³, Ser⁴, Tyr⁵, DArg⁶, Le⁷, iLys⁸, Pro⁹, DAla¹⁰]GnRH.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, se describe el uso de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de fórmula



o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma donde

R¹ y R² son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R¹ y R² y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo; y

X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida, y HNC(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.

En otra realización, se describe el uso anterior donde R¹ es metilen-heteroarilo, donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y R² es hidrógeno o metilo.

En otra realización más, se describe uno cualquiera de los usos descritos previamente donde X es CH₂C(O)NH₂.

Los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, y los análogos de los mismos, tales como los análogos descritos en la fórmula anterior, que se usan en el presente documento se pueden administrar en forma de sales o complejos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las sales incluyen sales de adición de ácido tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, nitrato, oxalato, fumarato, gluconato, tanato, maleato, acetato, benzoato, succinato, alginato, malato, ascorbato, tartrato y similares. Los complejos pueden ser con metales tales como, por ejemplo, cinc, bario, calcio, magnesio, aluminio y similares.

La cantidad de la hormona eficaz para su uso depende de numerosos parámetros, que incluyen el peso molecular de la hormona, su ruta de administración, y si está en su forma nativa. Como se describe en el presente documento, una "cantidad eficaz" de la hormona es una cantidad suficiente para sincronizar el momento de inseminación en una cerda sin detección de celo mediante el uso del método que se describe en el presente documento. La cantidad eficaz de la hormona que se administra a una cerda puede variar de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 2000 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 500 µg, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 1000 µg, de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 2000 µg, o de aproximadamente 0,05 µg a aproximadamente 50 µg. En diversos aspectos ilustrativos, la hormona se puede administrar a una cerda a una dosis de aproximadamente 20 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 75 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 150 µg, aproximadamente 180 µg, aproximadamente 200 µg, aproximadamente 225 µg, aproximadamente 250 µg, aproximadamente 300 µg, aproximadamente 400 µg, aproximadamente 500 µg, aproximadamente 750 µg, aproximadamente 1000 µg, aproximadamente 1500 µg, o aproximadamente 2000 µg de la hormona. La hormona se puede administrar en una o más dosis.

La hormona de la composición que se describe en el presente documento se puede administrar a una concentración, por ejemplo, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 400 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 300 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 150 µg/ml, de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 250 µg/ml, o aproximadamente 100 µg/ml. La composición se puede administrar en diversos volúmenes que incluyen, por ejemplo, un volumen de dosificación de 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, o 5 ml.

En cualquier realización que se describe en el presente documento, la hormona se administra en una cantidad eficaz para estimular la ovulación folicular ovárica y para sincronizar la ovulación de acuerdo con el método que se describe en el presente documento. La dosis de la hormona se puede administrar usando un método seleccionado entre el grupo que consiste en 1) uso de un catéter de deposición, 2) administración manual, 3) inyección, o cualquier otro medio reconocido en la técnica para administrar una composición farmacéutica, por ejemplo, cualquier otro medio reconocido en la técnica para administración por vía vaginal de una composición farmacéutica, tal como una composición que contiene una hormona. En una realización, la hormona se puede administrar a más de una cerda.

Algunos ejemplos de administración eficaz de hormona, distintos de administración vaginal, incluyen administración parenteral al animal, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, o intravenosa, o en combinación con un vehículo aceptable. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores exentos de agujas, y técnicas de infusión. Las composiciones parenterales para su uso de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de un liofilizado reconstituible que comprende una o más dosis de la composición de hormona. Algunos ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen soluciones acuosas de la composición en vehículos líquidos aceptables bien conocidos tales como alcoholes líquidos, glicoles (por ejemplo, polietilenglicoles), soluciones de glucosa (por ejemplo, al 5%), ésteres, amidas, agua estéril, solución salina tamponada (incluyendo tampones tales como fosfato o acetato; por ejemplo, solución salina isotónica).

En cualquier realización que se describe en el presente documento, la composición se puede administrar al animal por vía local. Algunos ejemplos de métodos de administración local para su uso en el presente documento incluyen tópica, intravaginal, e intrarrectal. Algunos ejemplos de formas de dosificación para su uso en esta realización incluyen cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, lociones, parches transdérmicos, dispositivos intrauterinos, anillos vaginales, y comprimidos vaginales. En una realización ilustrativa, la composición se administra en la vagina anterior del animal. Los compuestos también se pueden formular en composiciones vaginales o rectales tales como supositorios que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, carboceras, polietilenglicoles u otros glicéridos, todos los cuales se funden a la temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

La hormona se puede administrar al animal mediante cualquier procedimiento útil y se puede usar cualquier dosis eficaz y forma de dosificación adecuada, incluyendo formas de dosificación oral conocidas en la técnica, tales como

píldoras, microgránulos, o cápsulas, y se pueden administrar dosis eficaces en formas de dosificación de liberación convencional o modificada. Las formulaciones de dosificación de liberación modificada incluyen formulaciones de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

- 5 Las composiciones también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados sólidos o en fase de gel. Algunos ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

10 En otro aspecto ilustrativo de la invención, se proporciona un kit. El kit comprende una dosis o múltiples dosis de una hormona como se describe en el presente documento. El kit puede comprender además un aplicador para administración manual, un catéter de deposición, y/o una jeringa para aplicación de la composición de hormona a un animal. En otra realización más, la hormona está en una composición que comprende un gel como se describe en el presente documento. En una realización ilustrativa, el kit puede comprender la hormona y el gel por separado para mezclar antes de la administración al animal. En otra realización ilustrativa, el kit puede comprender la hormona y el gel mezclados en un vaso para administración inmediata.

15 El kit puede contener instrucciones para su uso. Las instrucciones pueden indicar que la inseminación sería a través de reproducción natural; la inseminación sería a través de inseminación artificial; la cerda se inseminaría de aproximadamente 15 a aproximadamente 18, de aproximadamente 18 a aproximadamente 22, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona; o la cerda se inseminaría aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, o aproximadamente 30 horas después de la administración de la hormona. Otros componentes de kit adecuados incluyen excipientes, disgregantes, aglutinantes, sales, lubricantes, anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína), diluyentes, conservantes, agentes quelantes, tampones, agentes de tonicidad, agentes antisépticos, agentes humectantes, emulgentes, dispersantes, estabilizantes, y similares. Estos componentes pueden estar disponibles por separado o mezclados con la hormona y/o el gel según sea necesario. Se puede usar cualquiera de las realizaciones de la hormona y cualquiera de las realizaciones de la composición que se describen en el presente documento para formular el kit.

20 Se ilustra un artículo de fabricación. El artículo de fabricación puede comprender cualquiera de las composiciones que se describen en el presente documento. La composición puede estar en un recipiente primario, por ejemplo, un vial de vidrio, tal como un vial de vidrio de color ámbar con un tapón de corcho y/o un sello desgarrable de aluminio. En otra realización, el recipiente primario puede ser de plástico o aluminio, y el recipiente primario puede estar sellado. En otra realización, el recipiente primario puede estar contenido en un recipiente secundario para proteger además la composición de la luz. El recipiente secundario puede ser, por ejemplo, de cartón. Cualquiera de estas aplicaciones también se aplica a las realizaciones de kit que se han descrito anteriormente, y se puede aplicar cualquiera de las realizaciones de hormona y composición que se describe en el presente documento al artículo de fabricación.

40

Ejemplos

EJEMPLO 1

45 DISEÑO DEL ESTUDIO Y GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se usaron aproximadamente 120 cerdas adultas de uno a siete de paridad (30 cerdas adultas en cada grupo de tratamiento) para obtener datos de la ovulación y el tracto reproductor. Todas las cerdas adultas tenían el mismo genotipo (PIC C22). Después de 16 a 24 días de lactancia, las cerdas adultas se bloquearon mediante la duración de la lactancia y se asignaron por paridad y aleatoriamente a uno de cuatro tratamientos: 1) un grupo de placebo, que recibió un gel de placebo 96 ± 2 horas después del destete y una única AI 24 horas más tarde, 2) gel de triptorelina 96 ± 2 horas después del destete y AI de 18 a 20 horas más tarde, 3) gel de triptorelina 96 ± 2 horas después del destete y AI de 24 a 26 horas más tarde, y 4) gel de triptorelina 96 ± 2 horas después del destete y AI de 30 a 32 horas más tarde. La formulación de placebo fue idéntica a la formulación activa pero sin que estuviera presente la hormona. Todos los tratamientos se depositaron en la vagina anterior a 2 cm del cuello uterino. El desarrollo folicular y la ovulación se monitorizaron mediante ultrasonidos en tiempo real 24, 32, 40, 48, y 56 horas después del tratamiento. Treinta días (30) después de la inseminación, todas las cerdas adultas se sacrificaron y se obtuvieron los tractos reproductores. Se determinaron las tasas de preñez y la supervivencia embrionaria.

60 EJEMPLO 2

SUSTANCIA DE ENSAYO

65 El ingrediente activo fue triptorelina (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) suministrada en forma de acetato (peso molecular: 1371,6), en Bachem, Torrance, CA (artículo H-4075, calidad CGMP). El gel de triptorelina (200 µg/2 ml), lote 054023833-1, se formuló en Chem Laboratories Ltd (Auckland, Nueva Zelanda) en un gel

5 compuesto por un 1,2 % de Methocel™ Premium A4000 (Dow Chemicals) en citrato sódico, pH 5,5 con metil y propil parabeno, NaCl, EDTA y L-metionina. El vehículo de formulación, lote 054006645-1, se formuló en Chem Laboratories Ltd. y estaba compuesto por un 1,2 % de Methocel™ Premium A4000 (Dow Chemicals) en citrato sódico, pH 5,5 con, NaCl y metil y propil parabeno. Se envasaron cincuenta microlitros de gel de triptorelina (200 µg de acetato de triptorelina/ml) o vehículo de formulación en viales de suero de vidrio de borosilicato de color ámbar de 50 ml (610206-50) con un tapón de vial de suero farmacéutico de butilo de color gris (73828A-SS) con un sello de aluminio convencional (SAS20NAT). Las sustancias de ensayo se almacenaron refrigeradas (aproximadamente 5 °C) y se transportaron en recipientes aislados con envases de hielo apropiados.

10 EJEMPLO 3

FORMULACIONES DE EJEMPLO

15 Las formulaciones de ejemplo para la composición que se describe en la presente solicitud se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Ingrediente	Función	Peso (% p/v)
Metil parabeno, sal de sodio (USNF)	Conservante antimicrobiano	0,0900
Propil parabeno, sal de sodio (USNF)	Conservante antimicrobiano	0,0100
Cloruro sódico, reactivo de laboratorio	Agente de tonicidad	0,910
Citrato sódico, dihidrato	Agente de tamponamiento	0,186
L-Metionina, reactivo de laboratorio	Agente estabilizante	0,100
Ácido cítrico, anhidro	Tampón	0,0700
Acetato de triptorelina	Ingrediente farmacéutico activo (API)	0,0100
Agua (USNF)	Disolvente de disolución	98,4
Metilcelulosa (A4 M Premium) (USP)	Agente espesante	1,20

Tabla 2.

Componente	Estándar de calidad	Función	Cantidad por 100 mg %p/p
Acetato de triptorelina	Propio	Sustancia farmacológica	11,0 mg 0,011 %*
Agua purificada	USP	Disolvente	97,6 g 97,54 %*
Metil parabeno, sal de sodio**	NF	Conservante	89,0 mg 0,089 %*
Propil parabeno, sal de sodio**	NF	Conservante	10,0 mg 0,010*
Cloruro sódico	USP	Agente de tonicidad	901 mg 0,901 %
L-Metionina	USP	Agente estabilizante	99,0 mg 0,099 %
Citrato sódico	USP	Agente de tamponamiento	184 mg 0,184 %
Ácido cítrico	USP	Agente de tamponamiento	69,0 mg 0,069 %*
Metilcelulosa	USP	Modificador de la viscosidad	1,1 g 1,10 %*

* Cantidad nominal

** Sometido a ensayo para estándar compendial

EJEMPLO 4OBSERVACIÓN ESTRAL

5 Se alojaron cerdas adultas en cajas de gestación después del destete (Día 0). Se alojaron verracos en alojamientos separados, y/o al menos alejados 12 m y a favor del viento. Para determinar el inicio y la duración del estro, se observó el estro de las cerdas adultas diariamente (1) del Día 3 hasta que se confirmó el final del estro, o (2) hasta el Día 6, que incluso se pudo producir en primer lugar. Para suscitar signos de estro, se hizo caminar lentamente un verraco maduro en el paso delante de las cajas de las cerdas adultas, exponiendo cada cerda adulta de ensayo a

10 señales visuales, auditivas y olfativas del verraco durante hasta 5 minutos. De acuerdo con la práctica convencional de las granjas comerciales, mientras el verraco estaba cerca delante de la caja de la cerda adulta, se sometió a ensayo el estro mediante una persona experimentada aplicando presión posterior en la sección media de la cerda adulta combinado con frotamiento lateral. El estro se confirmó cuando una cerda adulta mantuvo rígidamente la presión posterior, sin ninguna vocalización y con cierta indicación de un reflejo auditivo.

15

EJEMPLO 5ADMINISTRACIÓN E INSEMINACIÓN

20 Se administró triptorelina 96 horas (± 2 h) después del destete en forma de una dosis individual de 2 ml depositada aproximadamente 1-2 cm posterior al cuello uterino con un catéter de inseminación artificial modificado. El destete de las cerdas adultas se produjo entre las 10 a. m. y el mediodía del Día (0). El momento de la inseminación para cada grupo de cerdas adultas se dio como dirigía el protocolo. Las cerdas adultas programadas para inseminarse 18 horas después de la administración de triptorelina se inseminaron generalmente entre las 6:00 a. m. y las 8:00 a.

25 m. del día siguiente, las cerdas adultas programadas para inseminarse 24 horas después de la administración de triptorelina se inseminaron generalmente entre el mediodía y las 2:00 p. m. del día siguiente y las cerdas adultas programadas para inseminarse 30 horas después de la administración de triptorelina se inseminaron generalmente entre las 6:00 p. m. y las 8:00 p. m. del día siguiente. La inseminación individual para cada cerda adulta se llevó a cabo como se realizaba normalmente en la granja.

30

EJEMPLO 6OVULACIÓN Y DETECCIÓN ESTRAL

35 Todas las cerdas adultas se observaron para ovulación mediante ultrasonografía transrectal. La ultrasonografía se llevó a cabo 24 h ($\pm 1,5$ horas) después del tratamiento en el Día 5 y de nuevo a las 8:00 p. m. ($\pm 1,5$ horas) en el Día 5. En el Día 6 se llevó a cabo la ultrasonografía transrectal a las 4:00 a. m. (± 1 hora), el mediodía (± 1 h) y las 8:00 p. m. (± 1 h) hasta que se completó la ovulación o hasta la ultrasonografía de las 8:00 p. m. en el Día 6 (el objetivo de 56 horas de los animales tratados 96 horas después del destete), lo que sucediera primero. Se usó una máquina de ultrasonidos Aloka 500 para este fin, con un transductor de conjunto lineal de 7,5 MHz fijado a una varilla estabilizadora de PVC de ángulo fijo para facilitar la inserción en el recto. El transductor y la varilla de PVC estaban revestidos con un lubricante ginecológico y se insertaron suavemente en el recto hasta que se pudieron visualizar los ovarios, uno cada vez. Los diámetros de los tres folículos mayores se registraron (en lo más cercano a 0,1 mm) en cada barrido. Se declaró que una cerda adulta había ovulado cuando el número de folículos grandes ($\geq 6,5$ mm) disminuyó a menos de 3.

45

En el Día 5 después del destete, el tamaño medio del folículo más grande fue de 7,3 mm y no estuvo influenciado por el tratamiento. La expresión del estro a 7 días del destete promedió un 79 % y no difirió significativamente entre tratamientos. Tampoco hubo ningún efecto del tratamiento en el intervalo desde el destete al estro (promedio de

50 112 horas).

50

El porcentaje de cerdas adultas que habían ovulado no se vio afectado significativamente por el tratamiento, 24 horas, 32 horas o 40 horas después del tratamiento (véanse la Tabla 3 y la Figura 1). Sin embargo, el porcentaje de cerdas adultas ovulando 48 horas después del tratamiento aumentó ($p = 0,0054$) en todos los grupos tratados con triptorelina [74,0 % (AI a 18 horas), 77,0 % (AI a 24 horas), y 76,8 % (AI a 30 horas)] en comparación con las cerdas adultas tratadas con vehículo (42,6 %). El tratamiento no afectó al porcentaje de cerdas adultas ovulando 56 horas después del tratamiento ($p = 0,10$) aunque, sin embargo, las cerdas adultas tratadas con triptorelina tuvieron un mayor porcentaje de cerdas adultas ovulando (promedio de un 80,4 %) que las cerdas adultas tratadas con vehículo (58,3 %). Aunque el intervalo medio de destete a ovulación no difirió entre los animales tratados con triptorelina y tratados con vehículo, se observó una mayor sincronía de ovulación en las cerdas adultas tratadas con triptorelina con un 70-77 % de cerdas adultas ovulando durante su periodo de 24 h más sincronizado (de 120 a 144 h después del destete) en comparación con las cerdas adultas tratadas con vehículo con solo un 39,9 % de cerdas adultas ovulando durante su periodo de 24 h más sincronizado (de 128 a 156 horas después del destete).

60

65

EJEMPLO 7

TASA DE PREÑEZ Y TAMAÑO DE LA CAMADA

5 Las tasas de preñez, calculadas como el porcentaje de animales asignados a cada grupo de tratamiento que
 estuvieron preñados en el sacrificio, promedió un 66,6 % y no difirió significativamente entre los grupos de
 tratamiento aunque la preñez fue numéricamente la más elevada en las cerdas adultas tratadas con triptorelina
 10 inseminadas 18 horas después del tratamiento (74,4 %) seguido de las cerdas adultas tratadas con triptorelina
 inseminadas 24 horas después del tratamiento (68,1 %), las cerdas adultas tratadas con triptorelina inseminadas
 30 horas después del tratamiento (62,3 %) y las cerdas adultas tratadas con placebo inseminadas 24 horas después
 del tratamiento (61,8 %). Hubo una tendencia ($p = 0,09$) para las cerdas tratadas con triptorelina inseminadas
 15 18 horas (12,4 fetos) y 24 horas (11,8 fetos) después del tratamiento a tener un mayor número de fetos sanos que
 las cerdas adultas tratadas con triptorelina inseminadas 30 horas (8,6) después del tratamiento y para las cerdas
 adultas tratadas con vehículo inseminadas 24 horas (8,6) después del tratamiento. El peso de los fetos sanos no
 difirió significativamente entre los grupos tratados.

Tabla 3. Medias de mínimos cuadrados para respuesta variable.

	Placebo AI 24	OG AI 18	OG AI 24	OG AI 30	SEM	P
N	31	32	32	32		
Estro (%)	81,5	81,5	78,3	75,7	7,50	0,94
Intervalo de destete a estro (h)	114,6	114,3	108,6	111,8	4,04	0,69
Tamaño medio de fólculo el día 5 (mm)	7,1	7,3	7,2	7,3	0,18	0,85
Intervalo de destete a ovulación (h)	140,0	140,3	139,9	139,3	1,63	0,97
Intervalo de AI a ovulación (h)	19,6 ^x	26,3 ^y	19,9 ^x	13,3 ^z	1,63	0,0001
OV24 (%)	2,7	2,7	0	5,8	3,14	0,58
OV32 (%)	15,3	8,9	12,1	13,4	5,95	0,89
OV40 (%)	31,3	27,9	31,0	27,7	8,19	0,98
OV48 (%)	42,6 ^x	74,0 ^y	77,0 ^y	76,8 ^y	8,00	0,0054
OV56 (%)	58,3	77,2	82,2	81,7	7,74	0,10
Preñez (%)	61,8	74,4	68,1	62,3	8,07	0,66
Número de fetos sanos	8,6	12,4	11,8	8,6	1,40	0,09
Peso de los fetos sanos (g)	1,5	1,6	1,6	1,6	0,04	0,17

Las medias con diferentes superíndices en una fila comen significativamente a $p = 0,05$
 Las abreviaturas son las que siguen a continuación: N (número de cerdas adultas), Estro (estro durante el período del Día 3 hasta el Día 6), OV24 (porcentaje de cerdas adultas que ovularon 24 h después del tratamiento), y preñez (cerdas adultas preñadas de todas las cerdas adultas asignadas).

Err. std. de AIOVh: 1,8379 1,5804 1,5483 1,5700
 Err. std. de n.º de fetos sanos: 1,3966 1,3966 1,3968 1,4105

20 EJEMPLO 8

ESTUDIO 1 - GRANJA DE INVESTIGACIÓN UNITED FEEDS

25 Se llevaron a cabo tres duplicados de estudio en una granja de investigación de 800 cerdas adultas. Todos los
 duplicados incluyeron datos de estro y ovulación y dos duplicados incluyeron resultados de AI, preñez y camada. En
 el destete, cerdas de paridad mixta ($n = 32$ /tratamiento) recibieron excipiente de vehículo 96 h después del destete y
 una AI única 24 h más tarde (Placebo), la sustancia de ensayo OVUGEL™ 96 h después del destete y una AI única
 18 h más tarde (OG18), OVUGEL™ 96 h después del destete y una AI única 24 h más tarde (OG24), u OVUGEL™
 96 h después del destete y una AI única 30 h más tarde (OG30). OVUGEL™ se administró ~2 cm posterior al cuello
 30 uterino usando el catéter de deposición. La detección del estro se llevó a cabo una vez diariamente desde d 3
 después del destete hasta d 7. Se llevaron a cabo ultrasonidos cada 8 h desde d 5 a d 6. En d 30 de gestación, las
 cerdas adultas se sacrificaron y se examinaron los tractos reproductores.

No hubo ningún efecto del tratamiento en las cerdas adultas que expresan estro en 7 días de destete (79 %) o en el intervalo del destete al estro (4,7 días). El porcentaje de las cerdas adultas que ovularon 48 h después del tratamiento fue mayor (P = 0,005) en OG18, OG24, y OG30 que en el tratamiento con placebo (Tabla 4). El intervalo desde la AI hasta la ovulación fue diferente entre los grupos de tratamiento (P < 0,001, Tabla 4) y se produjo más alejado de la ovulación para OG18, intermedio para Placebo y OG24, y más cercano para OG30. Las tasas de preñez no se vieron influidas por el tratamiento (P = 0,60, Tabla 4) pero se vieron influidas por el intervalo desde la AI a la ovulación (P = 0,02). Hubo un efecto significativo del tratamiento (P = 0,003) en el número de fetos sanos en el día 30 con más fetos en OG18 y OG24 en comparación con los tratamientos de OG30 y Placebo (Tabla 4). No hubo ningún efecto del tratamiento en el número de CL (P = 0,30) pero hubo una tendencia (P = 0,09) para un efecto en la supervivencia embrionaria (Tabla 4).

Los resultados indican que OVUGEL™ sincronizó de forma eficaz la ovulación sin afectar a la tasa de preñez, y que el tamaño de la camada en el día 30 de la preñez fue mayor siguiendo una AI única 18 o 24 horas después de OVUGEL™ en comparación con AI 30 h después de OVUGEL™ o en comparación con inseminaciones individuales después del tratamiento con placebo.

Tabla 4. Medias sin ajustar para respuestas de tratamiento.

	Placebo	OG18	OG24	OG30	SE
Ovulan en 48 h, %	40,6 ^a	71,9 ^d	75,0 ^d	75,0 ^d	4,2
AI* a ovulación (h)	20,3 ^a	26,4 ^b	19,1 ^a	15,5 ^c	1,0
Preñez (%)	68,2	86,4	81,8	68,2	4,6
Fetos	12,9 ^a	16,5 ^d	17,4 ^d	12,6 ^a	0,6
Número de CL	18,5	22,1	23,0	17,6	1,2
ES (%)	53,2	65,9	67,3	57,0	2,4
AI = inseminación artificial CL = cuerpos lúteos ES = supervivencia embrionaria OG = OVUGEL™					

EJEMPLO 9

ESTUDIO 2 - ESTUDIO DE GRANJA BACHE

Se destetaron cerdas adultas (Día 0) y se analizaron sistemáticamente para inscripción en el estudio, se registraron las condiciones corporales, y se asignaron a un grupo de tratamiento. Las cerdas adultas posparto, de 1 a 10 de paridad, se bloquearon mediante calificación de longitud de lactancia, paridad, y condiciones corporales. No se usó ninguna cerda adulta con una calificación de condiciones corporales inferior a 2,5 de superior a 3,5. Los genotipos usados fueron los usados por lo general en comercio en los Estados Unidos de América y Canadá. Los grupos de tratamiento se alojaron en áreas separadas entre sí de un modo tal que las cerdas adultas que se alimentaron más tarde en el día no recibieran múltiples sesiones de exposición a verraco. Cada cerda adulta de tratamiento recibió una dosis individual de la composición de triptorelina (OVUGEL™) en el Día 4 después del destete. Las cerdas adultas de control fueron sin tratar.

La detección del estro se llevó a cabo en el Día 4, y se continuó una vez al día hasta 4 días después del tratamiento (Día 8) o hasta que las cerdas adultas ya no mostraron estro. Las cerdas adultas de control (sin tratar) se inseminaron a diferentes intervalos después de la detección del estro como se pone en práctica normalmente en la granja. Las cerdas tratadas con OVUGEL™ se inseminaron con una inseminación única 15 horas (6:00 a. m. +/- 0,5 h), 18 horas (9:00 a. m. +/- 0,5 h), 21 horas (12:00 p. m. +/- 0,5 h), 24 horas (3:00 p. m. +/- 0,5 h), y 27 horas (6:00 p. m. +/- 0,5 h) después del tratamiento.

La detección del estro se llevó a cabo una vez al día entre los Días 18-24 después de la inseminación para determinar si las cerdas adultas habían reciclado. Las cerdas adultas que habían vuelto al estro se registraron y a continuación se reprodujeron nuevamente después de SOP de granja normal (estos animales se retiraron del estudio pero se sometieron al periodo de retirada). Se llevó a cabo ultrasonido transabdominal (una vez) para confirmar la preñez en las cerdas adultas que no habían vuelto al estro de 28 a 32 días después de la inseminación. El periodo de retirada se verificó 51 días después del tratamiento. Se registraron la fecha del parto, el número de cerdos nacidos vivos, y el número de cerdos nacidos muertos en 24 horas después del parto. Los lechones se acogieron de acuerdo con protocolos habituales de la granja.

Se asignaron al menos 90 cerdas adultas a cada uno de los siguientes grupos. Los controles fueron sin tratar. A todas las demás cerdas adultas se les dio OVUGEL™ que contenía 200 µg de triptorelina, en forma del acetato.

1) Controles: sin tratar e inseminado a intervalos después de la detección de estro como se práctica normalmente en cada lugar;

2) Triptorelina: inseminado una vez 15 h (+/- 0,5 h) después del tratamiento con triptorelina;

3) Triptorelina: inseminado una vez 18 h (+/- 0,5 h) después del tratamiento con triptorelina;

4) Triptorelina: inseminado una vez 21 h (+/- 0,5 h) después del tratamiento con triptorelina;

5) Triptorelina: inseminado una vez 24 h (+/- 0,5 h) después del tratamiento con triptorelina;

6) Triptorelina: inseminado una vez 27 h (+/- 0,5 h) después del tratamiento con triptorelina.

Tabla 5. Momento de inseminación después de administración de OvuGel

	SOP granja criado	Criado 15 h después de OvuGel™	Criado 18 h después de OvuGel™	Criado 21 h después de OvuGel™	Criado 24 h después de OvuGel™	Criado 27 h después de OvuGel™	Err. std. Medias	Contraste, tratamiento P<
Vuelta a 21 d, %	19,46 ^{ab}	7,94 ^d	7,99 ^d	19,72 ^{ab}	16,18 ^{ab}	22,74 ^a	4,5420	0,09
Preñez	79,28 ^{bc}	80,80 ^c	82,55 ^c	60,66 ^a	71,08 ^{abc}	64,52 ^{ab}	5,5913	0,03
A 28 d, %								
% parido de destete	75,83 ^d	77,32 ^d	79,11 ^d	59,44 ^a	67,63 ^{ab}	59,44 ^a	5,7977	0,04
Nacimiento total	12,27	11,84	13,10	12,39	12,15	12,59	0,5563	0,65
Nacido vivo	11,15	10,19	11,48	10,84	10,41	11,13	0,6030	0,62
Nacido muerto	1,13	1,65	1,62	1,56	1,74	1,47	0,3780	0,88
Momias	0,51 ^d	0,28 ^{ab}	0,27 ^{ab}	0,11 ^a	0,36 ^{ab}	0,40 ^{ab}	0,1110	0,21

Los datos se recogieron de 366 cerdas adultas (61 cerdas adultas por tratamiento).
Medias de LS calculadas usando el procedimiento PROC GLM de SAS y supuesto un modelo con tratamiento y cohorte.
No hubo ningún tratamiento mediante interacción de cohorte para ninguna de las variables sometidas a ensayo.
Medias de LS con diferentes superíndices difieren en P < 0,05.

EJEMPLO 10

ESTABILIDAD DE LA HORMONA

La Figura 2 muestra la estabilidad de la triptorelina (250 µg por ml⁻¹). El efecto del pH se analizó a 0-4 °C, 30 °C, y 50 °C (tampón de McIlvaine). La Figura 2 muestra un intervalo de pH óptimo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 para la estabilidad de la hormona.

EJEMPLO 11

ANÁLISIS DE ESTABILIZANTE

La estabilidad de formulaciones que contenían diversos estabilizantes se estudio en un punto temporal de 3 meses. Los datos resumidos en la Tabla 6 indican que la L-metionina proporcionó la formulación más estable.

Tabla 6. Resumen de estabilidad de formulaciones que contenían estabilizantes

Estabilizante	Formulación F-0	Condiciones (°C)	% de reivindicación de etiqueta	% TA (como área de pico)	Total Rel Subs (cada > 0,15 %)
Ninguno (Control)	11	25	94 %	96 %	2,6 %
		50	43 %	71 %	28,8 %
EDTA al 0,02 %	17	2-8	98 %	98 %	0,5 %
		25	94 %	97 %	1,6 %
		50	78 %	89 %	10,7 %
L-metionina (0,1 %)	18	2-8	102 %	99 %	Ninguno > 0,3 %
		25	99 %	98 %	0,7 %
		50	87 %	90 %	9,3 %
EDTA/L-metionina (0,02/0,1 %)	23	2-8	101 %	98 %	0,7 %
		25	98 %	98 %	0,7 %
		40	91 %	94 %	4,7 %
		50	79 %	90 %	8,9 %
Manitol (3 %)	25	2-8	96 %	98 %	0,7 %
		40	89 %	94 %	6,5 %
		50	78 %	87 %	11,0 %
EDTA/L-metionina/ D-Manitol (0,02/ 0,1/3 %)	26	2-8	98 %	99 %	0,4 %
		40	83 %	94 %	5,0 %
		50	76 %	88 %	11,4 %
EDTA/L-metionina/ D-Manitol/P-30 (0,02/0,1/3/0,1 %)	27	2-8	95 %	98 %	0,3 %
		40	86 %	95 %	4,4 %
		50	73 %	88 %	10,9 %

Donde P.60 es polisorbato 60

EJEMPLO 12**5 MÉTODO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIÓN DE HORMONA**

En un método de la realización de preparación, la hormona se disuelve en un vaso que contiene ácido cítrico y agua, pero separado de los demás ingredientes. Los demás ingredientes se añaden a continuación a la composición de hormona, y se añade agua antes de la adición de la composición de metilcelulosa. La composición de metilcelulosa se añade lentamente con mezcla de alta cizalladura para asegurar homogeneidad de la composición y para evitar la formación de grumos.

EJEMPLO 13**15 INSEMINACIÓN TEMPORIZADA DESPUÉS DE TRATAMIENTO DE AGONISTA DE GnRH INTRAVAGINAL EN CERDAS ADULTAS POSPARTO**

Este estudio muestra el efecto de una inseminación temporizada fija individual después de administración de GnRH en la tasa de partos y el tamaño de camada posteriores en comparación con las cerdas adultas de control reproducidas al inicio del estro y diariamente para la duración del estro (Tabla 7 y 8). Se bloquearon ciento noventa y nueve cerdas adultas destetadas (PIC) por paridad (paridades de 1 a 6; paridad promedio de 2,9), duración de lactancia previa (intervalo de 13 a 23 d; duración media de 19 d), y calificación de condiciones corporales (intervalo de 2,0 a 4,0; calificación media de 3,1) y se asignaron a uno de dos tratamientos. Las cerdas adultas de control se observaron para estro conductual durante 7 d después del destete y se inseminaron el día en que se observó el estro y a intervalos de 24 h durante la duración del estro. Las cerdas adultas del grupo de tratamiento de GnRH

(cerdas adultas de GnRH) se administraron por vía intravaginal con la preparación de agonista de GnRH (OvuGel™), que se describe en los Ejemplos 2 y 3, en la mañana cuatro días después del destete y se inseminaron una vez 21-22 h después de tratamiento con OvuGel™. Las cerdas adultas de GnRH también se observaron durante 7 d después del destete para signos de estro conductual pero se inseminaron independientemente de los signos de presentar estro.

De las 99 cerdas adultas de control, un 90,9 % (90) se reprodujeron 7 d después del destete en comparación con un 100 % (100) de las cerdas adultas de GnRH ($P < 0,01$). Las cerdas adultas de control promediaron 2,1 inseminaciones por cerda adulta mientras que las cerdas adultas de GnRH tuvieron todas 1 inseminación por cerda adulta ($P < 0,01$). No hubo ninguna diferencia ($P > 0,75$) en el número de partos de cerdas adultas entre las cerdas adultas de Control y de GnRH, 79,2 % (79 cerdas adultas) y 80,7 % (81 cerdas adultas), respectivamente. No hubo ningún efecto del tratamiento en el número de nacidos muertos ($P > 0,45$) y momias ($P > 0,15$). Las cerdas adultas de GnRH parieron un promedio de 11,2 cerdos nacidos vivos en comparación con 11,4 cerdos nacidos vivos de las cerdas adultas de control ($P > 0,65$). Los cerdos nacidos por dosis de semen fueron 5,2 frente a 9,6 ($P < 0,01$) para las cerdas adultas de control y GnRH, respectivamente. Estos datos indican que el tratamiento de cerdas adultas con OvuGel™ y la inseminación una vez después del tratamiento da como resultado tasas de parto y tamaños de camada comparables a las cerdas adultas que reciben múltiples inseminaciones durante estro conductual, y un mayor número de cerdos nacidos por dosis de semen para los animales tratados con OvuGel™.

Tabla 7. Respuestas al tratamiento y comparaciones entre cerdas adultas de control y GnRH ¹

	Control	GnRH
Número de cerdas adultas asignadas	99	100
Intervalo de destete a estro, d	4,4	4,3
En estro en la inseminación, %	100	90
N.º inseminadas en 7 d después del destete	90	100
Dosis de semen por cerda adulta inseminada	2,1	1,0
Vuelve a 21 d de cerdas adultas inseminadas, %	6,7	8
N.º de vueltas a 21 d	6	8
Preñez en 30 d de cerdas adultas asignadas, %	81,8	85
N.º de preñeces en 30 d	81	85
N.º de cerdas adultas paridas	79	81
Cerdas adultas paridas de cerdas adultas asignadas, %	79,8	81,0
Total de nacimientos por camada	12,1	11,8
Total de nacimientos por dosis de semen	5,3	9,6
Nacidos vivos por camada	11,4	11,2
Nacidos muertos por camada	0,7	0,6
Momias por camada	0,8	0,6
Índice de lechones (cerdos nacidos vivos/100 cerdas adultas asignadas)	906	909

¹ Las cerdas adultas de GnRH se trataron entre 99 y 102 horas después del destete y se inseminaron entre 21 y 22 horas después del tratamiento. Las cerdas adultas de control fueron sin tratar y se reprodujeron normalmente. Los números en la tabla son medias sin ajustar y números en bruto.

Tabla 8. Respuestas al tratamiento (medias de LS \pm SEM) y comparaciones entre cerdas adultas de control y GnRH ¹

	Control	GnRH	SEM	Contraste, P<
Cerdas adultas asignadas a tratamientos	99	100	*	*
Cerdas adultas inseminadas en un periodo de 7 d después del destete	90	100	*	*
Cerdas adultas en estro en la AI (%)	100	90,0	2,28	0,005

	Control	GnRH	SEM	Contraste, P<
Intervalo de destete a estro (d)	4,4	4,3	0,06	0,33
N.º de inseminaciones/cerda adulta	2,1	1,0	0,02	0,0001
Cerdas adultas preñadas de cerdas adultas asignadas (%)	81,4	84,8	3,74	0,52
N.º de cerdas adultas paridas	79	81	*	*
Cerdas adultas paridas de cerdas adultas asignadas (%)	79,2	80,7	3,94	0,78
Total de cerdos nacidos/dosis de semen	5,2	9,6	0,45	0,0001
Total de cerdos nacidos vivos (todas las camadas)	901	910	*	*
Total de cerdos nacidos/camada	12,1	11,8	0,36	0,56
Cerdos nacidos vivos/camada	11,4	11,2	0,34	0,67

¹ Datos recogidos de 199 cerdas adultas (99 de Control, 100 de GnRH). Las cerdas adultas de control se reprodujeron siguiendo SOP de la granja normal. Las cerdas adultas de GnRH se trataron en d 4 después del destete y se inseminaron una vez 21-22 h más tarde.
Medias de LS calculadas usando el procedimiento PROC MIX de SAS y supuesto un modelo con tratamiento y cohorte. No hubo ningún tratamiento mediante interacción de cohorte para ninguna de las variables sometidas a ensayo.

EJEMPLO 14

INSEMINACIÓN TEMPORIZADA DESPUÉS DE TRATAMIENTO DE AGONISTA DE GnRH EN CERDAS ADULTAS DESTETADAS

5

Este estudio muestra el efecto de una inseminación temporizada fija individual después de administración de GnRH en la tasa de partos y el tamaño de camada posteriores (Tablas 9 y 10). Se bloquearon trescientas cerdas adultas destetadas (PIC) por paridad (paridades de 1 a 6; paridad promedio de 2,8), duración de lactancia previa (intervalo de 17 a 25 d; duración media de 21 d), y calificación de condiciones corporales (intervalo de 2,5 a 3,5; calificación media de 2,8) y se asignaron a uno de dos tratamientos. Las cerdas adultas de control se observaron durante 7 d después del destete para estro conductual durante y se inseminaron el día en que se observó el estro y a intervalos de 24 h durante la duración del estro. Las cerdas adultas del grupo de tratamiento de GnRH (cerdas adultas de GnRH) también se observaron durante 7 d después del destete para signos de estro conductual pero se trataron por vía intravaginal con la preparación de agonista de GnRH (OvuGel™), que se describe en los Ejemplos 2 y 3, en d 4 después del destete y a continuación se inseminaron una vez 24 ± 2 h después de tratamiento con OvuGel™, independientemente de si mostraron o no signos de presentar estro. De las 150 cerdas adultas de control, un 80,7 % (121) se reprodujeron 7 d después del destete en comparación con un 100 % (150) de las cerdas adultas de GnRH (P < 0,01).

20

Las cerdas adultas de control promediaron 2,3 inseminaciones por cerda adulta mientras que las cerdas adultas de GnRH tenían todas 1 inseminación por cerda adulta (P < 0,01). No hubo ninguna diferencia (P > 0,40) en el número de cerdas adultas que parieron entre las cerdas adultas de Control y GnRH, 72,7 % (109 cerdas adultas) y 76,7 % (115 cerdas adultas), respectivamente. No hubo ningún efecto del tratamiento en el número de nacidos muertos (P > 0,30) y momias (P > 0,45). Las cerdas adultas de GnRH parieron un promedio de 11,3 cerdos nacidos vivos en comparación con 10,9 cerdos nacidos vivos para las cerdas adultas de control (P < 0,37). Los cerdos nacidos por dosis de semen fueron 5,6 frente a 9,6 (P < 0,01) para las cerdas adultas de Control y GnRH, respectivamente. Estos datos indican que el tratamiento de cerdas adultas con el agonista de GnRH, OvuGel™ y la inseminación una vez con respecto al tiempo de tratamiento de GnRH da como resultado tasas de parto y tamaños de camada comparables con las cerdas adultas que reciben múltiples inseminaciones durante estro conductual. Los resultados también muestran que nace una mayor cantidad de cerdos por dosis de semen para los animales tratados con OvuGel™ que para los animales de control.

25

30

Tabla 9. Respuestas al tratamiento y comparaciones entre las cerdas adultas de Control y GnRH ¹

	Control	GnRH
Número de cerdas adultas asignadas	150	150
Intervalo de destete a estro, d	4,4	4,4

	Control	GnRH
En estro en la inseminación, %	100	84
N.º de inseminadas en 7 d después del destete	121	150
N.º de inseminadas 8 a 15 d después del destete	5	.
Dosis de semen por cerda adulta inseminada	2,2	1,0
Vueltas a 21 d de cerdas adultas inseminadas, %	3,3	8,7
N.º devueltas a 21 d	4	13
Preñada en 30 d de cerdas adultas asignadas, %	74,0	80,0
N.º de preñadas en 30 d	111	120
N.º de cerdas adultas paridas	109	115
Cerdas adultas paridas de cerdas adultas asignadas, %	72,7	76,7
Total nacidos por camada	12,2	12,6
Total nacidos por dosis de semen	5,6	9,6
Nacidos vivos por camada	10,9	11,3
Nacidos muertos por camada	1,0	0,9
Momias por camada	0,3	0,4
Índice de lechones (cerdos nacidos vivos/100 cerdas adultas asignadas)	794	867

¹ Las cerdas adultas se trataron 96 después del destete y se inseminaron 24 ± 2 horas más tarde en d 5 después del destete (120 a 122 h después del destete). Las cerdas adultas de control fueron sin tratar y se reprodujeron normalmente. Los números de la Tabla son medias sin ajustar y valores en bruto.

Tabla 10. Respuestas al tratamiento (medias de LS ± SEM) y comparaciones entre cerdas adultas de control y GnRH¹

	Control	GnRH	SEM	Contraste, P<
Cerdas adultas asignadas a tratamientos	150	150	*	*
Cerdas adultas inseminadas en un periodo de 7 d después del destete	121	150	*	*
Cerdas adultas en estro en la AI (%)	100	84,0	2,34	0,0001
Intervalo de destete a estro (d)	4,4	4,4	0,05	0,75
N.º de inseminaciones/cerda adulta	2,3	1,0	0,04	0,0001
Cerdas adultas preñadas de cerdas adultas asignadas (%)	74,0	80,0	3,44	0,22
N.º de cerdas adultas paridas	109	115	*	*
Cerdas adultas paridas de cerdas adultas asignadas (%)	72,7	76,7	3,56	0,43
Total de cerdos nacidos/dosis de semen	5,6	9,6	0,43	0,0001
Total de cerdos nacidos vivos (todas las camadas)	1191	1300	*	*
Total de cerdos nacidos/camada	12,2	12,6	0,31	0,41
Cerdos nacidos vivos/camada	10,9	11,3	0,29	0,37

	Control	GnRH	SEM	Contraste, P<
¹ Datos recogidos de 300 cerdas adultas (150 de Control, 150 de GnRH). Las cerdas adultas de control se reprodujeron siguiendo SOP de la granja normal. Las cerdas adultas de GnRH se trataron en d 4 después del destete y se inseminaron una vez 24 +/- 2 h más tarde. Medias de LS calculadas usando el procedimiento PROC MIX de SAS y supuesto un modelo con tratamiento y cohorte. No hubo ningún tratamiento mediante interacción de cohorte para ninguna de las variables sometidas a ensayo.				

EJEMPLO 15

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

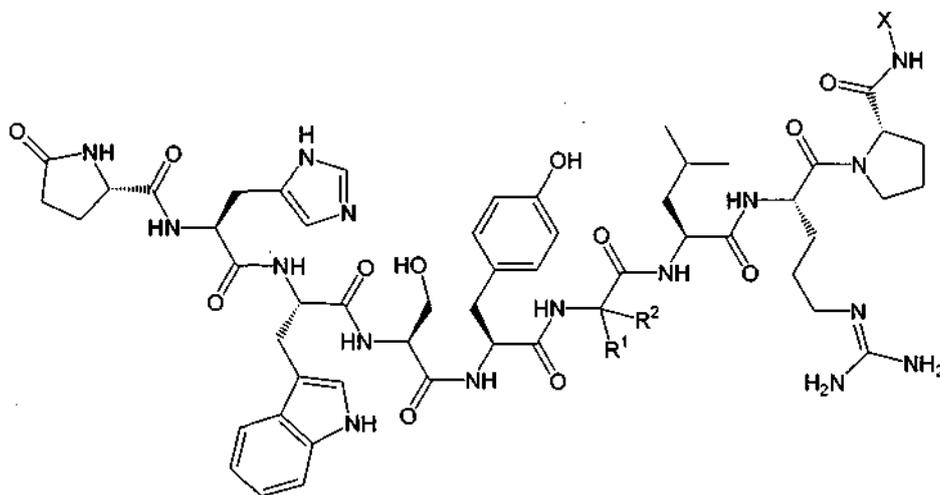
5 Estos datos se analizaron usando los procedimientos de modelos lineales de Proc MIXED y General de SAS (Cary, NC) para variables continuas y discretas. Para todos los análisis, los modelos contenían los efectos fijos del tratamiento (controles de placebo inseminados 24 horas después del tratamiento, cerdas adultas tratadas con triptorelina inseminadas 18 horas después del tratamiento, cerdas adultas tratadas con triptorelina inseminadas 24 horas después del tratamiento y cerdas adultas tratadas con triptorelina inseminadas 30 horas después del tratamiento) y duplicado. Los registros para paridad y duración de lactancia de cerda adulta se incluyeron como covariables. Se sometió a ensayo la interacción de primer orden de tratamiento y duplicado y se retiró cuando no fue significativa. Se sometieron a ensayo diferencias entre tratamientos en estimaciones de medias de mínimos cuadrados usando el ensayo T a $P < 0,05$.

10

15

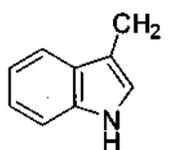
REIVINDICACIONES

1. Uso de una hormona liberadora de gonadotropina en la sincronización del momento de inseminación en una cerda, donde la hormona es para administrarse a la cerda, en el cuarto día después del destete, donde la cerda se
5 insemina solo una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona, y donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula



- 10 o un solvato, un hidrato, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde
15 R^1 y R^2 son independientemente en cada caso hidrógeno, o se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 y el carbono unido forman un carbociclo o heterociclo; preferentemente R^1 es metilen-heteroarilo, y donde heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, tiazolilo, piridazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, indolilo, benzopirazolilo, y benzoimidazolilo; y
20 X es hidrógeno, o X se selecciona entre el grupo que consiste en, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, alquilen-carboxamida opcionalmente sustituida; preferentemente X es $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; y
25 $\text{HNC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, donde R^3 y R^4 se seleccionan en cada caso independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo y haloalquilo.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cerda es una cerda adulta posparto.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde la inseminación es una inseminación artificial.
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la hormona se administra en una cantidad eficaz y la cantidad eficaz de la hormona es de aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 μg .
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde la dosis de la hormona se administra usando un método seleccionado entre el grupo que consiste en el uso de un catéter de deposición, administración manual, e inyección.
6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde la cerda se insemina de
35 aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas después de la administración de la hormona.
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde la tasa de preñez de la cerda se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.
8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el número de fetos sanos se aumenta con respecto a una cerda a la que no se administra ninguna hormona.
9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde la hormona es para administrarse por vía intravaginal, preferentemente en la vagina anterior.
10. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde la hormona es un agonista del receptor de la
45 hormona liberadora de gonadotropina.

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde la hormona está en forma de acetato.
12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde la hormona es para administrarse en una composición que comprende un gel, preferentemente un polisacárido, más preferentemente el polisacárido se selecciona entre el grupo que consiste en celulosas, dextranos, y alginatos.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el polisacárido es una celulosa y la celulosa es metilcelulosa.
14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la hormona es para administrarse en una composición que comprende un gel donde la composición tiene un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 donde la composición comprende además un estabilizante donde el estabilizante es L-metionina.
16. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15 donde el gel comprende de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso de metilcelulosa.
17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde la hormona es triptorelina.
18. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y 15 donde la hormona liberadora de gonadotropina tiene la fórmula pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂.
19. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18 donde la hormona liberadora de gonadotropina está en una cantidad eficaz de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 500 µg.
20. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19 donde la hormona está en un kit donde el kit comprende además instrucciones para su uso y donde las instrucciones indican que la cerda se inseminaría una vez de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 horas después de la administración de la hormona.
21. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 donde la cerda se insemina de aproximadamente 18 a aproximadamente 22 horas después de la administración de la hormona.
22. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 donde X es H₂CC(O)NH₂, R₁ es hidrógeno, y R₂ es



23. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 donde la hormona es para administrarse de aproximadamente 92 a aproximadamente 106 horas después del destete.
24. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde la hormona se administra en una cantidad eficaz y la cantidad eficaz de la hormona es de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg.
25. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 donde la hormona se administra en una cantidad eficaz y la cantidad eficaz de la hormona es aproximadamente 200 µg.
26. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde la hormona es para administrarse en una composición que comprende un gel que comprende un polisacárido.
27. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 donde la hormona es para administrarse en una composición que comprende un gel que comprende un polisacárido, donde el polisacárido es una celulosa y la celulosa es metilcelulosa, donde el gel comprende de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso de la metilcelulosa.

FIGURA 1

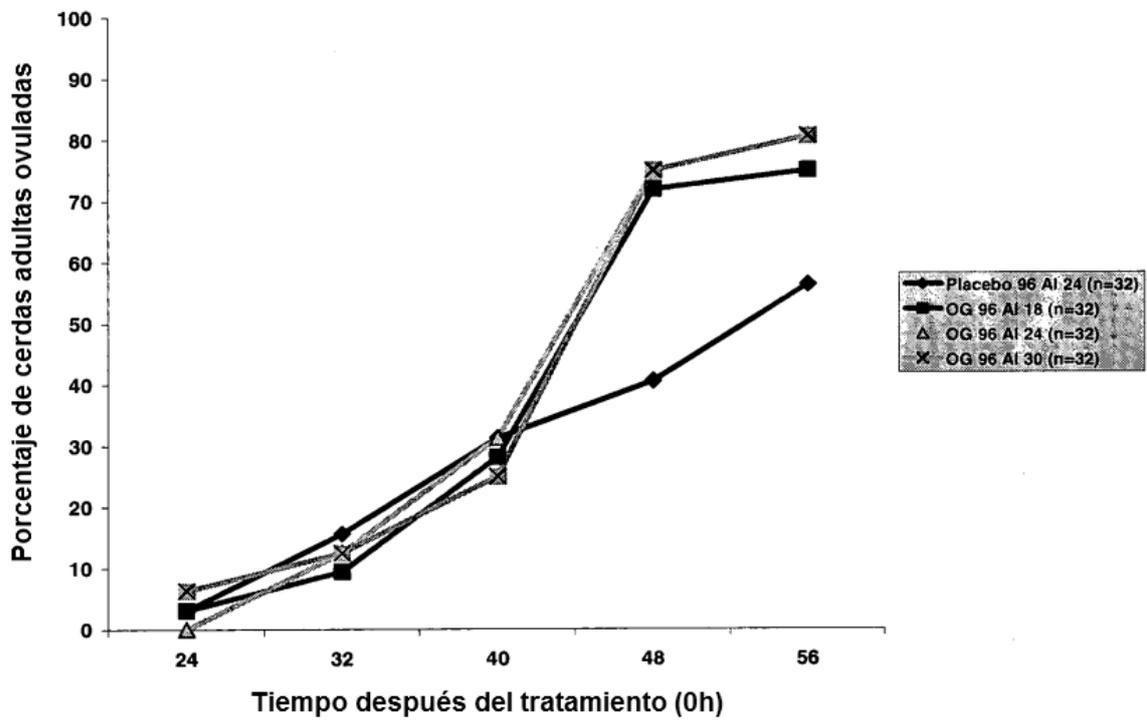
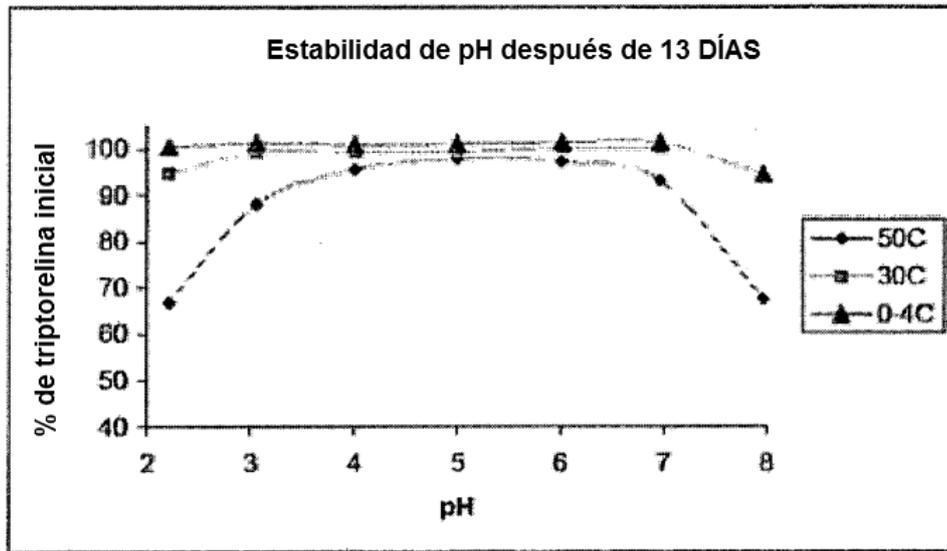


FIGURA 2



INDS02 ELEHR 1106489v1