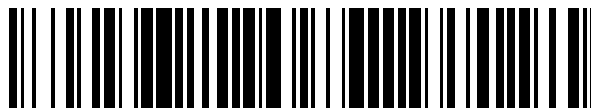


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 397**

21 Número de solicitud: 201131349

51 Int. Cl.:

**A61D 19/00** (2006.01)

12

## ADICIÓN A LA PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**02.08.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**21.02.2013**

Fecha de la concesión:

**15.01.2014**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**22.01.2014**

61 Número y fecha presentación solicitud principal:

**P 200303053 26.12.2003**

73 Titular/es:

**INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y  
TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)  
(100.0%)**

**OTRI - Edificio INIA Autovía A6 Km. 7,5  
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ SEBASTIÁN, Antonio;  
CARRIZOSA DURÁN, Juan Antonio;  
URRUTIA LÓPEZ, Baltasar;  
GÓMEZ BRUNET, Amelia;  
SANTIAGO MORENO, Julián;  
TOLEDANO DÍAZ, Adolfo y  
COLOMBA EUSEBIO, Miguel Ángel**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

54 Título: **MÉTODO DE INDUCCIÓN Y SINCRONIZACIÓN DE LA OVULACIÓN PARA LA INSEMINACIÓN  
ARTIFICIAL SISTEMÁTICA EN GANADO CAPRINO, MEJORADO.**

57 Resumen:

Adición a la patente ES2235654 método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino.

La presente invención divulga un método basado en la inducción de la ovulación mediante estímulo ovárico provocado por la presencia de los machos después de un periodo de aislamiento de machos y hembras (efecto macho); además el tratamiento comprende la administración a la hembra de progesterona vía intravaginal, con lo que se consigue la sincronización del celo y la ovulación, que permite la inseminación artificial sistemática por los métodos habituales.

**ES 2 396 397 B1**

**DESCRIPCIÓN**

**ADICIÓN A LA PATENTE ES2235654 MÉTODO DE INDUCCIÓN Y SINCRONIZACIÓN DE LA OVULACIÓN PARA LA INSEMINACIÓN ARTIFICIAL SISTEMÁTICA EN GANADO CAPRINO.**

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención es una adición a la patente ES 2235654. La invención divulga un método para el control de la ovulación en la reproducción de ganado caprino. Más concretamente se trata de un sistema de inducción y sincronización de la ovulación en las hembras, para llevar acabo el proceso de inseminación artificial sistemática, sin detección  
10 previa del celo. El objeto de la invención es proporcionar un método eficaz, basado en la capacidad de estímulo ovárico de las hembras, provocado por la presencia de los machos (efecto macho) y la administración intravaginal de progesterona, junto con el efecto luteolítico de los análogos de la prostaglandina F2 $\alpha$ . Se trata de un método aplicable en el  
15 sector ganadero para la reproducción de ganado caprino.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

En el ganado caprino el desarrollo de la inseminación artificial está ligado al uso de metodologías de inducción y sincronización del celo y la ovulación, mediante tratamientos  
20 hormonales que permiten un alto grado de sincronización del celo en los grupos de hembras tratadas, y esto a su vez permite el uso de la inseminación artificial sistemática sin detección previa del celo.

Estos sistemas tienen numerosas ventajas de tipo práctico, como es la posibilidad de realizar la inseminación simultánea de grupos numerosos de hembras, en muy poco tiempo,  
25 manteniendo la calidad del semen y la uniformidad de la inseminación. Estos métodos implican el uso de un progestágeno, generalmente en un soporte de espuma de poliuretano que se inserta por vía vaginal y, se mantiene intravaginalmente durante 11 días. El día 9 después de la inserción se inyectan, por vía intramuscular 100  $\mu$ g de un análogo de la  
30 prostaglandina F2 $\alpha$ , junto con una dosis, también intramuscular, de alrededor de 300 UI de gonadotropina coriónica equina (eCG).

El día 11 se retiran las esponjas vaginales y el celo comienza a aparecer a partir de las 24 horas, siendo la mayor concentración de celo sobre las 30 horas, teniendo lugar las ovulaciones entre las 48 y 60 horas. Todas las hembras tratadas son inseminadas a las 46 - 47  
35 horas después de la retirada de las esponjas vaginales, con semen refrigerado a 5°C o con semen congelado, por vía cervical, con los catéteres habituales de inseminación para esta

especie. Con estos tratamientos, los porcentajes de fertilidad medios de este celo inducido son de alrededor del 50%.

5 Junto a la ventaja de hacer posible la inseminación de grandes grupos de hembras simultáneamente, con celo sincronizado, estos métodos, presentan también diversos inconvenientes. Los mayores son los relacionados con las características de los compuestos hormonales utilizados, principalmente los progestágenos, ya que los residuos, sobre todo en leche, obligan a periodos de supresión del ordeño durante el tratamiento y hasta 14 días después del mismo.

10 Otros inconvenientes son los relacionados con el uso de la eCG, ya que siendo una proteína de alto peso molecular, de origen equino, provoca tasas elevadas de anticuerpos, con el consiguiente fallo de respuesta a partir del segundo o tercer tratamiento.

15 Estos tratamientos hormonales no tienen tampoco una eficacia total en el porcentaje de hembras con celo inducido, que no suele alcanzar de media el 90% de las hembras tratadas, así como el porcentaje de hembras ovulando y el grado de sincronización de las ovulaciones que oscila en un rango mínimo de 24 horas. Teniendo en cuenta las limitaciones que plantea este tipo de tratamientos, la patente ES 2235654 resolvió de forma plenamente satisfactoria la problemática anteriormente expuesta. Dicha patente ES 2235654 divulga un método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino, caracterizado porque comprende las etapas de:

20 -Separación de hembras y machos, evitando contactos de visión y olor durante al menos un mes;

-Introducción de machos y administración a las hembras de 25 mg de progesterona en vehículo oleoso por vía intramuscular;

25 -Pasados 9 días, se realiza el tratamiento de las hembras, por vía intramuscular, administrándolas un análogo de la prostaglandina F<sub>2α</sub> a una concentración de 100 µg;

-Finalmente, 50 horas después del tratamiento con prostaglandina F<sub>2α</sub>, se lleva a cabo la inseminación artificial sistemática por los métodos habituales.

30 A posteriori, la Unión Europea prohibió la administración, vía intramuscular, de determinadas sustancias de naturaleza hormonal, entre ellas la progesterona, por lo que el método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino descrito en la solicitud ES 2235654 no podía ser utilizado. Para solucionar este inconveniente, la presente invención ha diseñado una nueva metodología para la inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino, basada en el efecto macho junto con la

administración intravaginal de progesterona mediante una formulación veterinaria en forma de capsulas de gelatina que contienen progesterona en un vehículo oleoso.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

5

El nuevo método de inducción y sincronización de la ovulación para la reproducción e inseminación artificial sistemática en ganado caprino que la invención propone, resuelve de forma plenamente satisfactoria la problemática anteriormente expuesta. Este método, al igual que el descrito en la patente ES 2235654, está basado en la capacidad de estímulo ovárico  
10 provocado por la presencia de los machos después de un periodo de aislamiento de machos y hembras (efecto macho). El estímulo viene determinado por el efecto de las feromonas del macho, que a través de los bulbos olfatorios alcanzan el hipotálamo y son capaces de estimular la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) induciendo la ovulación. En el caso del ganado caprino, el celo fértil y la ovulación inducida por la  
15 presencia de los machos, se producen entre el día 7 y 9 después de la introducción de los machos.

Una vez inducido el celo y la ovulación de las hembras, es importante su sincronización, de manera que se pueda llevar a cabo la inseminación artificial sistemática a todo el grupo de hembras. Como método de sincronización de la ovulación inducida por la  
20 presencia de los machos así como reducción del intervalo entre la introducción de los machos y la ovulación, se administra progesterona por vía intravaginal, mediante una formulación veterinaria en forma de cápsula o similar que contiene 120 mg de progesterona diluida en un vehículo, preferentemente, de naturaleza oleosa, en el momento de la introducción de los machos. Dicha formulación veterinaria está comprendida en una  
25 sustancia inerte, preferentemente gelatina, lo que permite, junto con el vehículo de naturaleza oleosa y el resto de excipientes que puede contener la formulación, como por ejemplo, lecitina de soja, la liberación mantenida o prolongada de la progesterona durante al menos unas 30 horas después de la administración de dichas cápsulas.

Una vez realizado todo el proceso anteriormente descrito de inducción y  
30 sincronización del celo y la ovulación, el momento más idóneo para la inseminación artificial sistemática son 60 horas después del tratamiento con prostaglandina, obteniendo con ello unos resultados de fertilidad medios del 60% de las hembras tratadas, superiores a los hasta ahora conocidos en el estado de la técnica.

Por tanto, uno de los objetos de la presente invención se refiere a una formulación  
35 veterinaria en forma de cápsula o similar que comprende progesterona en combinación con

un vehículo, preferentemente, oleoso. La formulación veterinaria de la invención, si se desea, puede contener también, cuando sea necesario, excipientes para aumentar, controlar o dirigir de otro modo el efecto deseado de la misma, así como sustancias auxiliares o sustancias veterinariamente aceptables, tales como agentes tamponantes, tensioactivos, codisolventes, conservantes, etc. Dichas sustancias aceptables para preparar una formulación veterinaria son conocidas, en general, por los técnicos en la materia y se usan normalmente en la elaboración de dichas composiciones. Ejemplos de vehículos veterinarios adecuados se pueden encontrar en cualquier manual de tecnología farmacéutica y/o veterinaria (Farmacia Galénica).

El término "vehículo" se refiere a cualquier sustancia empleada en las formulaciones farmacéuticas y/o veterinarias, para diluir el complejo total hasta un volumen o peso determinado. Dichas sustancias deben estar aprobadas por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense o la Farmacopea Europea, u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales.

Otro de los objetos de la presente invención se refiere a un método de inducción y sincronización de la ovulación en ganado caprino que comprende la administración vía intravaginal, de la formulación veterinaria descrita previamente.

Esta metodología, y debido a las variaciones estacionales de la actividad cíclica de las hembras, se empleará entre los meses de marzo a junio, época de anestro estacional. El resto del año, cuando existen porcentajes más o menos elevados de hembras cíclicas, el tratamiento será el mismo pero se incluirá además, una inyección del análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$  en el momento de la introducción de los machos, para sincronizar el celo de las posibles hembras cíclicas.

## Descripción de las figuras

Figura 1. Liberación de progesterona en muestras de plasma sanguíneo de cabras sometidas a un método de administración de progesterona mediante inyección intramuscular ( $\square$ ) o mediante cápsulas por vía intravaginal ( $\bullet$ ). En el eje X se muestra el tiempo expresado en horas y en el eje Y se muestra la concentración de progesterona expresada en ng/ml.

**Descripción detallada de la invención**

Uno de los objetos de la presente invención se refiere a una formulación veterinaria de administración intravaginal, de liberación no inmediata, preferentemente prolongada, que  
5 comprende progesterona y, al menos, un vehículo veterinariamente aceptable.

En una realización preferida, la formulación de la invención se caracteriza por que la formulación se presenta en forma de cápsula o similar, preferentemente en forma de cápsula de gelatina. A efectos de la presente invención, el término similar hace referencia a cualquier formulación, según se define en la presente invención que permita una liberación prolongada  
10 o mantenida de su contenido, pudiendo presentarse en forma de cápsula, píldora, tableta, comprimido, gragea, etc.

En otra realización preferida, la formulación de la invención se caracteriza por que comprende además, al menos, un excipiente veterinariamente aceptable.

En otra realización preferida, la formulación de la invención se caracteriza por que la  
15 concentración de progesterona varía entre 100 mg a 150 mg, siendo preferentemente dicha concentración de 120 mg.

En otra realización preferida, la formulación de la invención se caracteriza por que el vehículo es de naturaleza oleosa y se selecciona entre cualquiera de los siguientes: aceite de palma o aceite de oliva.

En otra realización preferida, la formulación de la invención se caracteriza por que el  
20 vehículo de naturaleza oleosa es aceite de palma.

Otro de los objetos descritos en la presente invención se refiere al uso de la formulación descrita anteriormente para la inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado, preferentemente ganado caprino.

Otro de los objetos de la presente invención se refiere a un método de inducción y  
25 sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- Separación de hembras y machos, evitando contactos de visión y olor durante al menos un mes;
- 30 - Introducción de machos y administración a las hembras, vía intravaginal, de la formulación veterinaria descrita en la presente invención;
- Administración, por vía intramuscular, 9 días después de la introducción de los machos y de la administración intravaginal de la formulación veterinaria de la invención, de un análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$ ;

- 60 horas después del tratamiento con prostaglandina F<sub>2α</sub>, se lleva a cabo la inseminación artificial sistemática por los métodos habituales.

En otra realización preferida, el método de la invención se caracteriza por que se realiza en ganado caprino.

5 En otra realización preferida de la invención, el método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino se caracteriza por que los machos se introducen en una proporción mínima de 1/12.

10 En otra realización preferida, el método de la invención se caracteriza por que la formulación comprende entre 100 mg a 150 mg de progesterona, siendo preferentemente dicha concentración de 120 mg.

En otra realización preferida, el método de la invención se caracteriza por que la progesterona está diluida en un vehículo oleoso, siendo el mismo, preferentemente, aceite de palma.

15 En otra realización preferida, el método de la invención se caracteriza por que la dosis administrada del análogo de la prostaglandina F<sub>2α</sub>, preferentemente el cloprostenol varía entre 50 µg a 100 µg siendo preferentemente dicha concentración de 75 µg.

En otra realización preferida el método de la invención, se caracteriza por que la formulación veterinaria descrita en la presente invención se encuentra en forma de cápsula o similar, preferentemente en forma de cápsula de gelatina.

20 En otra realización preferida, el método de la invención se caracteriza por que en el periodo del año que no esté comprendido entre marzo y junio, el tratamiento será el mismo que el descrito en las reivindicaciones anteriores, pero incluirá la inyección a las hembras de una dosis del análogo de la prostaglandina F<sub>2α</sub>, en el momento de la introducción de los machos.

25 El ejemplo que se describe a continuación tiene como objeto ilustrar la invención, sin limitar el alcance de la misma.

**Ejemplo. Comparación entre la efectividad del método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial en ganado caprino basado en la administración de progesterona mediante inyección intramuscular respecto a la administración de progesterona vía intravaginal.**

30

En primer lugar se analizó la capacidad de la administración de progesterona mediante la formulación veterinaria descrita en la presente invención, vía intravaginal, en  
35 cabras para inducir la descarga preovulatoria de la hormona luteinizante (LH), responsable

de la ovulación, respecto al método basado en la inyección intramuscular de progesterona descrito en la patente ES 2235654.

Para ello, se llevo a cabo la separación de los animales hembras y machos, privándolos de visión y olor durante al menos un mes. Las hembras (n=24) se dividieron en tres grupos (n=8). Pasado ese tiempo se introducen los machos, en una proporción de uno por cada 12 hembras y a la vez se administra a cada grupo de hembras el tratamiento adecuado. El grupo 1 (G1) fue tratado con 25 mg de progesterona vía intramuscular en aceite de oliva en el momento de introducción de los machos. El grupo 3 (G3) fue tratado con la formulación veterinaria de la invención, vía intravaginal, que contenía 120 mg de progesterona en aceite de palma, también en el momento de introducción de los machos. El grupo 2 (G2) se corresponde con el grupo control que fue tratado con un tratamiento clásico, progestágeno vía esponja intravaginal (FGA: acetato de fluorogestona) durante 30 h después de la introducción de los machos.

Como se puede observar en la Tabla 1, no se mostraron diferencias significativas en el tratamiento ni en el intervalo de aparición del celo o en el pico pre-ovulatorio de la LH.

**Tabla 1.** Número de horas medio de aparición del pico pre-ovulatorio de la LH tras la administración de progesterona vía intramuscular (Grupo 1), administración de progestágeno vía intravaginal mediante esponja (Grupo 2) o administración de progesterona vía intravaginal mediante cápsulas de gelatina (Grupo 3).

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>
	<b>Nº Animal</b>	<b>Nº Animal</b>	<b>Nº Animal</b>
	4038	18	3026
	6010	3021	6047
	7002	3013	6046
	8015	6034	7035
	7020	6033	7031
	8013	7029	8020
	7023	8016	7114
	6052	8010	8014
<b>Media</b>	<b>67,00</b>	<b>64,00</b>	<b>58,00</b>
<b>SD</b>	3,55	3,70	7,09
<b>ES</b>	0,24	0,24	0,33

Mediante el tratamiento intramuscular con progesterona, la descarga de LH endógena y por tanto, la ovulación se retrasan unas horas respecto al tratamiento con la cápsula intravaginal de progesterona, pero el grado de respuesta y sincronización es similar. El pico pre-ovulatorio de LH ocurrió a las  $67,0 \pm 3,5$  h en el grupo G1 al que se le administró la progesterona por vía intramuscular. El pico pre-ovulatorio de LH ocurrió a las  $64,0 \pm 3,7$  h en el grupo G2 (grupo control) al que se le administró el progestágeno FGA mediante esponjas intravaginales, las cuales se retiraron 30 horas después de su aplicación y, por último, en el grupo G3, grupo tratado con las capsulas intravaginales según la formulación veterinaria descrita en la presente invención, el pico pre-ovulatorio de LH ocurrió a las  $65,0 \pm 1,3$  h.  $58,0 \pm 7,1$  h.

Adicionalmente, se analizó la liberación de progesterona en el plasma sanguíneo de cabras tratadas con progesterona vía intramuscular o vía intravaginal respectivamente. Ambos grupos de cabras estaban ovariectomizadas, dado que para el análisis de liberación de progesterona mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica, es necesaria la ovariectomía de los animales y posteriormente, se les recogieron muestras de sangre cada hora y cada 2 horas después del tratamiento. Una vez recogidas las muestras de sangre y sometidas a centrifugación para obtener el plasma sanguíneo, se determinaron las concentraciones de progesterona en dicho plasma mediante técnicas de análisis radioinmunológico.

Como se puede observar en la Figura 1, la liberación de progesterona en ambos grupos de animales fue similar, por lo tanto y como ya hemos comentado previamente, la sincronización de la ovulación es similar en ambos grupos de animales. Por tanto, el nuevo método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caprino basado en la administración intravaginal de progesterona mediante la formulación veterinaria descrita en la presente invención, es una alternativa válida para llevar a cabo dicho método y salvar la prohibición de la UE para la administración de progesterona vía intramuscular.

Posteriormente, se procedió al análisis de las tasas de gestación que presentaban las cabras tratadas con progesterona por vía intramuscular respecto a las tratadas con progesterona por vía intravaginal, como se describe en la presente invención. Pasados 9 días del tratamiento con progesterona vía intramuscular o intravaginal, y efecto macho se sometió a ambos grupos de animales al tratamiento, vía intramuscular, con un análogo de la prostaglandina  $F2\alpha$ , específicamente con closprostenol (Estrumate®, Schering-Plough) a una dosis que puede variar de entre 50  $\mu$ g a 100  $\mu$ g, utilizando preferentemente una dosis de

75 µg. 60 horas después del tratamiento con dicho análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$ , ambos grupos de animales fueron inseminados vía intravaginal mediante los métodos habituales.

Las tasas de gestación obtenidas en ambos grupos de animales fueron similares. El grupo de animales tratados con la administración intramuscular de progesterona (n=61) 5 presentaron una tasa de gestación de un 60,6% y el grupo de animales tratados con las cápsulas intravaginales de progesterona (n = 62) descritas en la presente invención, mostraron una tasa de gestación de un 58,5%.

En conclusión, los resultados ponen de manifiesto que el uso, por vía intravaginal, de las cápsulas de progesterona descritas en la presente invención, en el momento de la 10 introducción de los machos, seguido del tratamiento, vía intramuscular, con un análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$ , nueve días más tarde, constituye un método efectivo para sincronizar estros y ovulaciones durante el anestro estacional en ganado caprino.

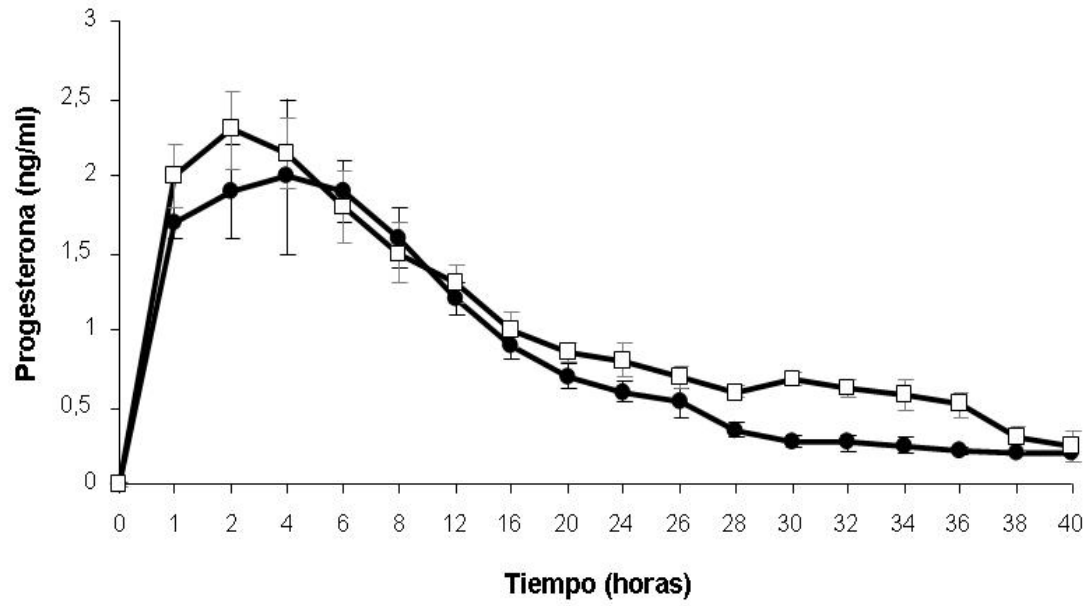
**REIVINDICACIONES**

1. Método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
- 5           - Separación de hembras y machos, evitando contactos de visión y olor durante al menos un mes;
- Introducción de machos y administración a las hembras, vía intravaginal, de una formulación veterinaria de liberación no inmediata que comprenda progesterona;
- Administración, por vía intramuscular, de un análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$ , 9
- 10 días después de la introducción de los machos de la administración intravaginal de la formulación veterinaria de liberación no inmediata que comprenda progesterona;
- 60 horas después del tratamiento con prostaglandina F2 $\alpha$ , se lleva a cabo la inseminación artificial sistemática por los métodos habituales.
- 15 2. Método según la reivindicación 1 caracterizado por que el ganado es caprino.
3. Método según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que los machos se introducen en una proporción mínima de 1/12.
- 20 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la formulación de progesterona comprende además un vehículo veterinariamente aceptable.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la concentración de progesterona en la formulación varía de entre 100-150 mg.
- 25 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la concentración de progesterona en la formulación es de 120 mg.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que el vehículo
- 30 es de naturaleza oleosa.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado por que el vehículo de naturaleza oleosa se selecciona entre: aceite de palma o aceite de oliva.

9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado por que el vehículo de naturaleza oleosa es aceite de palma.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la  
5 formulación está en forma de cápsula.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el análogo de la prostaglandina es closprostenol.
- 10 12. Método según la reivindicación 11, caracterizado por que la dosis administrada del análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$ , closprostenol, es de 75  $\mu$ g.
13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que en el periodo del año que no esté comprendido entre marzo y junio, el tratamiento será el mismo  
15 que el descrito en las reivindicaciones anteriores, pero incluirá la inyección a las hembras de una dosis del análogo de la prostaglandina F2 $\alpha$ , en el momento de la introducción de los machos.
14. Uso de una formulación veterinaria de administración intravaginal de liberación no  
20 inmediata que comprende progesterona y, al menos, un vehículo veterinariamente aceptable para la inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial en ganado, utilizable en el método de las reivindicaciones 1-13.
15. Uso según la reivindicación 14 donde la formulación veterinaria comprende además un  
25 excipiente veterinariamente aceptable.
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15 donde la concentración de progesterona en la formulación varía de entre 100 a 150 mg.
- 30 17. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 donde la concentración de progesterona en la formulación es 120 mg.
18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 caracterizado por que el vehículo veterinariamente aceptable de la formulación es de naturaleza oleosa.

19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18 caracterizado por que el vehículo de naturaleza oleosa se selecciona entre: aceite de palma o aceite de oliva.
20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19 caracterizado por que el vehículo  
5 de naturaleza oleosa es aceite de palma.
21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 caracterizado por que la formulación se presenta en forma de cápsula o similar.
- 10 22. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21 caracterizado por que el ganado es caprino.

**Figura 1**





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201131349

②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.08.2011

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61D19/00** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	DÍAZ DELFA et al. Inducción y sincronización de ovulaciones en cabras de la raza murciano-granadina, mediante la utilización del efecto macho y progesterona. SEOC 2002, [en línea] [recuperado el 26.09.2012]. Recuperado en Internet: <URL:http://www.exopol.com/seoc/docs/gxg8p7cw.pdf>. Material y Métodos.	1-22
A	RUIZ et al. Evaluación de diferentes tratamientos hormonales para la sincronización del estro en cabras criollas serranas durante el verano. Zootecnia Tropical. 2002, Vol. 20, nº 4, páginas 473-482. Material y Métodos.	1-22
A	LASSOUED et al. Effect of progesterone on ovulation rate and oestrus cycle length induced by the male effect in the Barbarine ewe and Tunisian local goat. Reproduction Nutrition Development. 1995, Vol. 35, nº 4, páginas 415-426. Resumen. Recuperado en Internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7546232>	1-22

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
28.09.2012

Examinador  
J. López Nieto

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, ELSEVIER DATABASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.09.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-22	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-22	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	DÍAZ DELFA et al. Inducción y sincronización de ovulaciones en cabras de la raza murciano-granadina, mediante la utilización del efecto macho y progesterona. SEOC 2002, [en línea] [recuperado el 26.09.2012]. Recuperado en Internet: <URL:http://www.exopol.com/seoc/docs/gxg8p7cw.pdf>. Material y Métodos	
D02	RUIZ et al. Evaluación de diferentes tratamientos hormonales para la sincronización del estro en cabras criollas serranas durante el verano. Zootecnia Tropical. 2002, Vol. 20, nº 4, páginas 473-482. Material y Métodos.	
D03	LASSOUED et al. Effect of progesterone on ovulation rate and oestrus cycle length induced by the male effect in the Barbarineewe and Tunisian local goat. Reproduction Nutrition Development. 1995, Vol. 35, nº 4, páginas 415-426. Resumen. Recuperado en Internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7546232	

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un método de inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial sistemática en ganado que se caracteriza por comprender las siguientes etapas:

- Separación de machos y hembras, evitando contactos de visión y olor durante al menos un mes;
- Introducción de machos y administración a las hembras, vía intravaginal, de una formulación veterinaria de liberación no inmediata que comprende progesterona;
- Administración, por vía intramuscular, de un análogo de la prostaglandina F2-alfa, 9 días después de la introducción de los machos y la administración intravaginal de progesterona;
- Realización de la inseminación artificial sistemática 60 horas después del tratamiento con I prostaglandina F2-alfa (Reivindicaciones 1-14)

Se reivindica también el uso de una fórmula veterinaria de administración intravaginal de liberación no inmediata que comprende progesterona y, al menos, un vehículo veterinariamente aceptable para la inducción y sincronización de la ovulación para la inseminación artificial en ganado, utilizable en el método anterior (Reivindicaciones 15-22)

El documento D01 contiene un estudio sobre la inducción y sincronización de la ovulación en cabras mediante la utilización del efecto macho y progesterona (Material y Métodos) Al igual que en el método de la invención se administra progesterona en vehículo oleoso a un grupo de hembras, antes de ponerlas en contacto con los machos, sin embargo, en este procedimiento, la progesterona se suministra vía intramuscular y además no se administra posteriormente prostaglandina F2-alfa.

El documento D02 es un estudio para evaluar la eficiencia de dos tratamientos hormonales en la sincronización del celo en cabras. Un tratamiento hormonal consistía en la administración de prostaglandina y el otro en la aplicación de esponjas intravaginales impregnadas en medroxiprogesterona (Materiales y métodos) Aunque este procedimiento persigue la sincronización de la ovulación en las cabras y utiliza hormonas similares a las del procedimiento de la invención, las etapas que sigue son diferentes al procedimiento reivindicado.

En el documento D03 cabras hembra son tratadas con progesterona intramuscular justo antes de su puesta en contacto con los machos para estudiar el efecto de la progesterona sobre la inducción de la ovulación en las hembras (Resumen) En este estudio se llega a la conclusión de que la progesterona aumenta la tasa de ovulación inducida por el efecto macho. La forma de administrar la progesterona y el procedimiento total son diferentes del de la invención.

Los documentos D01-D03 forman parte del estado de la técnica próximo a la invención pero no afectan a su novedad o actividad inventiva. Por lo tanto la invención recogida en las reivindicaciones 1-22 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva en el sentido de los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/86.