



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0095715
(43) 공개일자 2015년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A01K 67/02 (2014.01)

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A01K 67/02 (2013.01)

A61K 38/09 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7017237

(22) 출원일자(국제) 2013년11월27일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년06월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/072359

(87) 국제공개번호 WO 2014/085674

국제공개일자 2014년06월05일

(30) 우선권주장

61/730,763 2012년11월28일 미국(US)

(71) 출원인

제이비에스 유나이티드 애니멀 헬스투 엘엘씨

미합중국, 인디애나 46069, 웨리단, 4310 스테이트 로드 38 웨스트

(72) 발명자

웨벨, 스테판, 켄트

미국, 일리노이 62314, 베일리스, 39308 372번 스트리트

스완슨, 마크, 이.

미국, 뉴저지 08550, 프린스턴 정선, 16 헤레포드 드라이브

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강명구

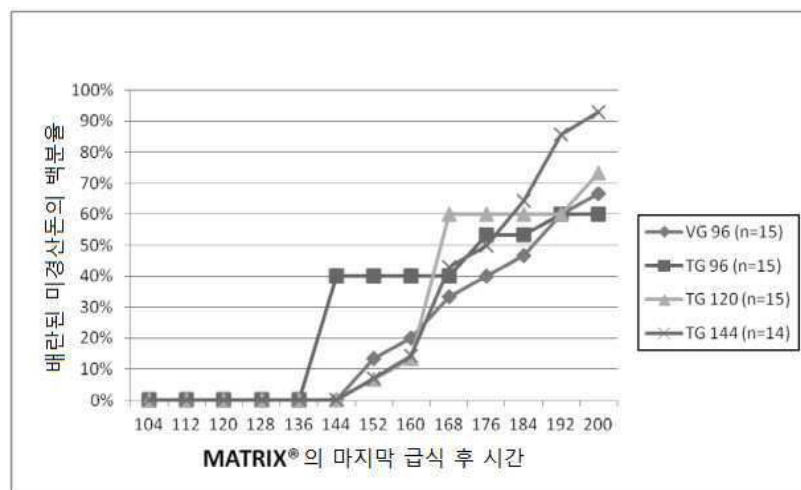
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법

(57) 요약

미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 더욱 특정하게, 고나도트로핀-방출 호르몬 및 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 이용하여 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A01K 2227/108 (2013.01)

(72) 발명자

크렐링, 로버트, 알.

미국, 인디애나 46069, 웨리단, 4310 스테이트 로드 38 웨스트

존스틴, 마이클, 이.

미국, 인디애나 46069, 웨리단, 4310 스테이트 로드 38 웨스트

특허청구의 범위

청구항 1

미경산돈(gilt)에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

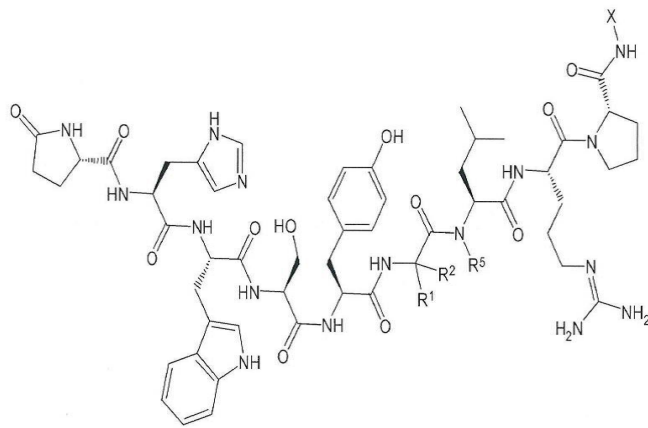
발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;

배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨; 및

발정기를 모니터링하는 것 없이, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 오직 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 고나도트로핀 방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 것을 특징으로 하는 방법:



여기서

R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

청구항 3

제2항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 제2항의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서

a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

- b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 및
- o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 수정은 인공 수정인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토텐린(triptorelin)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;

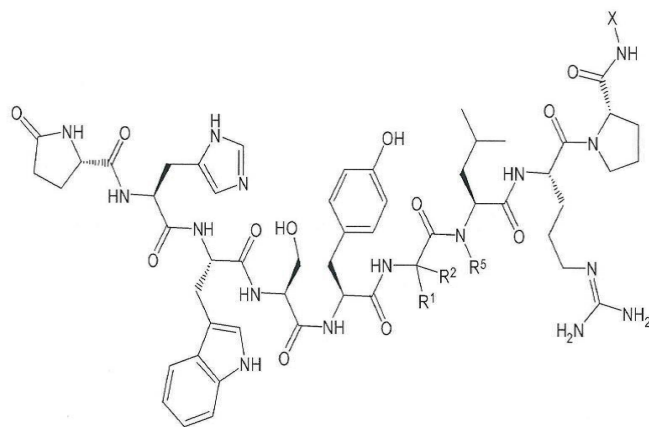
배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨;

발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기를 모니터링하고, 그 다음 미경산돈이 발정기에 있다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병용하여 수정됨; 및

미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있거나 발정기에 있지 않다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 모니터링되지 않음.

청구항 9

제8항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 것을 특징으로 하는 방법:



여기서

R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

청구항 10

제9항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 제9항의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서

a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

- c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 및
- o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 수정은 인공 수정인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토헤린인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;

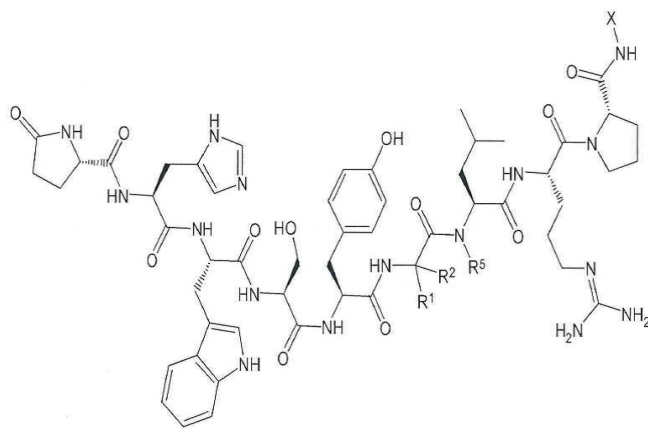
배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨;

고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 7시간에 처음으로 미경산돈을 수정시키는 단계; 및

발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 다시 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 일차 및 이차 수정은 발정기를 모니터링하지 않고 이루어짐.

청구항 16

제15항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 것을 특징으로 하는 방법:



여기서

R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

청구항 17

제16항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 제16항의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서

- R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

- f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R임.

청구항 18

제15항에 있어서, 수정은 인공 수정인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μ g인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토헤린인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련된 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2012년 11월 28일에 제출된 미국 가출원 일련 번호 제61/730,763호에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권을 주장하며, 본 개시는 참조로서 본 명세서에 편입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 미경산돈(gilt)에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법 및 조성물과 관련된다. 더욱 특정하게, 본 발명은 고나도트로핀-방출 호르몬 및 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 이용하여 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법 및 조성물과 관련된다.

배 경 기 술

발명의 배경

고나도트로핀-방출 호르몬은 10개 아미노산의 펩티드이고 또한 황체형성-호르몬 방출 호르몬 (LHRH)으로도 공지된다. 고나도트로핀-방출 호르몬은 시상하부에서 생성되고, 그리고 뇌하수체로부터 여포-자극 호르몬 및 황체형성 호르몬의 방출을 담당한다. 고나도트로핀-방출 호르몬은 시상하부에서의 뉴런으로부터 방출되고, 여포-자극 호르몬 및 황체형성 호르몬 방출의 복합 조절의 역할을 한다. 여포-자극 호르몬 및 황체형성 호르몬은 조합하여, 정소에서 테스토스테론을 그리고 난소에서 프로게스테론과 에스트로겐을 생성하기 위한 생식샘의 기능을 조절하고, 그리고 생식 세포의 생성과 성숙을 조절한다. 예를 들어, 여포-자극 호르몬은 난소에서 미성숙 난소 여포의 성장과 모집을 자극하고, 그리고 황체형성 호르몬은 배란을 일으킨다.

여성과 남성 사이에서 고나도트로핀-방출 호르몬 분비의 차이가 있다. 남성에서는 고나도트로핀-방출 호르몬이 일정한 빈도로 규칙적으로 분비되지만, 여성에서는 박동의 빈도가 발정 주기 동안 변화하고 배란 바로 직전에 고나도트로핀-방출 호르몬이 급증한다. 고나도트로핀-방출 호르몬 분비는 모든 척추동물에서 박동성이고, 생식 기능을 보장하는 데 있어 필요하다. 따라서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 여성에서 여포 성장, 배란, 황체 유지, 그리고 남성에서 정자생성의 복잡한 과정을 조절한다.

고나도트로핀-방출 호르몬은 단리되었고 데카펩티드로서 특징지어졌다. 고나도트로핀-방출 호르몬의 합성 형태가 시판되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 데카펩티드 구조의 변형은 고나도트로핀, 가령 황체형성 호르몬 및 여포-자극 호르몬의 방출을 자극하거나 억제하는 다수의 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체를 야기하였다.

돼지 생산을 더 수익성 있게 하는 생식 효능을 최대화하는 것이 상업용 돼지 생산에 있어 중요하다. 돼지, 가령 미경산돈 및 암태지(sow)에서 인공 수정의 성공 가능성을 증가시키기 위해 발정기에 대한 일일 점검과 같은 노동 집약적인 방법이 현재 요구된다. 발정기 탐지를 위한 일일 점검에 대해 시간, 육체 노동, 및 자재비를 충족하는 것이 현재 필요한데, 그 이유는 일일 발정기 탐지를 요구하는 방법을 이용하는 것 없이 발정기 시간을 예측하는 것 (즉, 수정을 위한 최적 시간을 예측하는 것)이 어렵기 때문이다. 이에 따라, 미경산돈과 암태지를 비롯한 돼지의 수정의 성공을 최적화하고, 노동 비용, 자재비를 감소시키고, 그리고 돼지 생산의 수익성을 증가시키는 데에 더 간단하고, 덜 노동 집약적인, 하지만 동등하게 효과적인 방법이 요구된다.

높은 암태지 도태율은 일정한 돼지 생산 흐름을 유지하기 위한 미경산돈 관리의 대체에 대해 상당한 압박을 준다. 미경산돈에서 배란 과정과 연관된 변화는 생식 능력을 최적화하는 것과 관련된 매우 중요한 사안 중 하나이다. 따라서, 그룹내 모든 미경산돈이 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법에 대한 요구 없이 수정될 수 있도록 더욱 정확하게 배란을 조절하기 위한 효과적인 처리가 필요하다.

발명의 내용

발명의 요약

출원인은 그룹내 미경산돈이 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법에 대한 요구 없이 수정될 수 있도록 미경산돈에서 더욱 정확하게 배란을 조절하기 위한 효과적인 처리를 발견하였다. 본 명세서에서 설명된 방법 및 조성물은 일일 발정기 탐지보다 훨씬 더 간편하지만, 예상치 않게도, 한배새끼 수(litter size) 및 전체 출생 새끼 돼지를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 미경산돈의 생식 능력을 최적화하는 데에서, 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법만큼 효과적이었다.

한 가지 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 및 3) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 발정기 탐지 없이 오직 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계.

또 다른 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일

투여 후 5번째 날에 투여됨, 2) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기를 모니터링하고, 그 다음 미경산돈이 발정기에 있다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병용하여 수정됨, 및 3) 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있거나 발정기에 있지 않다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 모니터링되지 않음.

[0015]

또 다른 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 2) 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 7시간에 처음으로 미경산돈을 수정시키는 단계; 및 3) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 다시 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 일차 및 이차 수정은 발정기를 모니터링하지 않고 이루어짐.

[0016]

아래 항목에서 설명된 구체예, 또는 이의 임의의 조합이 또한, 본 발명에서의 이용을 위해 고려된다:

[0017]

1. 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[0018]

발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;

[0019]

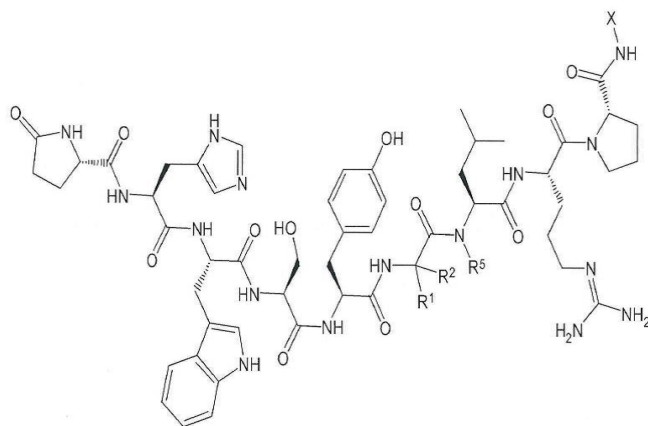
배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨; 및

[0020]

발정기를 모니터링하는 것 없이, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 오직 한번 미경산돈을 수정시키는 단계.

[0021]

2. 항목 1에 있어서, 고나도트로핀 방출 호르몬은 다음 화학식, 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 방법:



[0022]

여기서

[0023]

[0024]

R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0025]

R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

[0026]

X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬

로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

- [0027] 3. 항목 2에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 항목 2의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되고, 여기서
- [0028] a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0029] b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0030] c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0031] d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0032] e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0033] f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0034] g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0035] h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0036] i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0037] j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0038] k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0039] l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0040] m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0041] n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- [0042] o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 방법.
- [0043] 4. 항목 1 내지 항목 3 중 어느 한 항목에 있어서, 수정은 인공 수정인 방법.
- [0044] 5. 항목 1 내지 항목 4 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 1 μg 내지 약 500 μg 인 방법.
- [0045] 6. 항목 1 내지 항목 5 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 μg 내지 약 300 μg 인 방법.
- [0046] 7. 항목 1 내지 항목 6 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 방법.
- [0047] 8. 항목 1 내지 항목 7 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약

200 $\mu\text{g/mL}$ 인 방법.

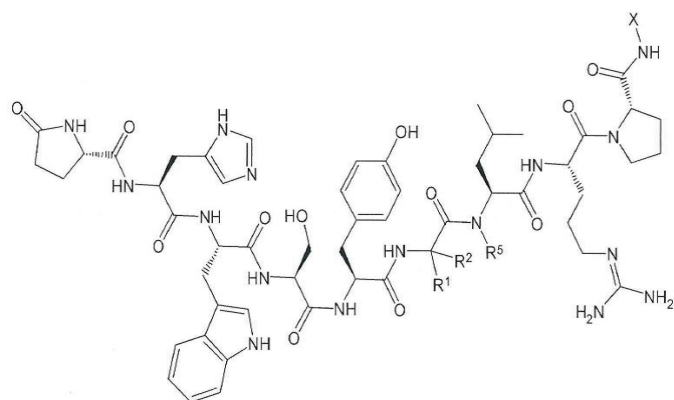
- [0048] 9. 항목 1 내지 항목 8 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 인 방법.
- [0049] 10. 항목 1 내지 항목 9 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 인 방법.
- [0050] 11. 항목 1 내지 항목 10 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 방법.
- [0051] 12. 항목 11에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 침착 카테터를 이용하여 투여되는 방법.
- [0052] 13. 항목 11에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 주사에 의해 투여되는 방법.
- [0053] 14. 항목 1 내지 항목 13 중 어느 한 항목에 있어서, 호르몬은 아세테이트 형태로 있는 방법.
- [0054] 15. 항목 1 내지 항목 12 중 어느 한 항목 또는 항목 14에 있어서, 호르몬은 겔을 포함한 조성물로 투여되는 방법.
- [0055] 16. 항목 15에 있어서, 겔은 셀룰로오스, 텍스트란, 및 알기네이트로 구성된 군에서 선택된 폴리사카라이드인 방법.
- [0056] 17. 항목 16에 있어서, 폴리사카라이드는 셀룰로오스이고 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0057] 18. 항목 17에 있어서, 겔은 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %의 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0058] 19. 항목 18에 있어서, 겔은 1.2% 메틸 셀룰로오스인 방법.
- [0059] 20. 항목 15에 있어서, 겔은 약 200 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 가지는 방법.
- [0060] 21. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 20 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 겔 내로 투여되는 방법.
- [0061] 22. 항목 21에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 앞쪽 겔 내로 투여되는 방법.
- [0062] 23. 항목 1 내지 항목 22 중 어느 한 항목에 있어서, 방법은 미경산돈의 생식력을 야기하는 방법.
- [0063] 24. 항목 2 내지 항목 23 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 X는 $\text{H}_2\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$ 이고, R_1 은 수소이고, 그리고 R_2 는



- [0064] 인 방법.
- [0065] 25. 항목 1 내지 항목 24 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토텐린(triptorelin)인 방법.
- [0066] 26. 항목 1 내지 항목 25 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하는 호르몬은 알트레노게스트(altrenogest)인 방법.
- [0067] 27. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 26 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 안정화제는 L-메티오닌인 방법.
- [0068] 28. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 5 내지 약 6의 pH를 가진 조성물 내에 있는 방법.
- [0069] 29. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 28 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 보존제를 추가로 포함하는 조성물 내에 있는 방법.
- [0070] 30. 항목 29에 있어서, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤으로 구성된 군에서 선택되는 방법.
- [0071] 31. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 30 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산,

트립토판린, 및 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.

- [0072] 32. 항목 31에 있어서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토판린, 그리고 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도를 제공하는 양으로 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0073] 33. 항목 1 내지 항목 14 또는 항목 21 내지 항목 26 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 완충 식염수, 액체 알코올, 글리콜, 글루코오스 용액, 에스테르, 아마이드 및 멸균수로 구성된 군에서 선택된 부형제 내에 있는 방법.
- [0074] 34. 항목 33에 있어서, 부형제는 아세트이트 완충액, 보레이트 완충액, 카보네이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 염산 완충액, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 및 인산 수소 이나트륨으로 구성된 군에서 선택된 pH 완충제를 추가로 포함하는 방법.
- [0075] 35. 항목 1 내지 항목 34 중 어느 한 항목에 있어서, 수태자에게 미경산돈을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0076] 36. 항목 1 내지 항목 35 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의해 투여되는 방법.
- [0077] 37. 항목 1 내지 항목 36 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 118 내지 약 124시간에 투여되는 방법.
- [0078] 38. 항목 1 내지 항목 36 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 132시간에 투여되는 방법.
- [0079] 39. 항목 1 내지 항목 38 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 수정되는 방법.
- [0080] 40. 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:
- [0081] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;
- [0082] 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨;
- [0083] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기를 모니터링하고, 그 다음 미경산돈이 발정기에 있다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병용하여 수정됨; 및
- [0084] 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있거나 발정기에 있지 않다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 모니터링되지 않음.
- [0085] 41. 항목 40에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 방법:



여기서

R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

42. 항목 41에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 항목 41의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서

a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

- [0102] k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0103] l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0104] m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0105] n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- [0106] o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 방법.
- [0107] 43. 항목 40 내지 항목 42 중 어느 한 항목에 있어서, 수정은 인공 수정인 방법.
- [0108] 44. 항목 40 내지 항목 43 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 1 μg 내지 약 500 μg 인 방법.
- [0109] 45. 항목 40 내지 항목 44 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 μg 내지 약 300 μg 인 방법.
- [0110] 46. 항목 40 내지 항목 45 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 방법.
- [0111] 47. 항목 40 내지 항목 46 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 200 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0112] 48. 항목 40 내지 항목 47 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 150 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0113] 49. 항목 40 내지 항목 48 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 100 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0114] 50. 항목 40 내지 항목 49 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 방법.
- [0115] 51. 항목 50에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 침착 카테터를 이용하여 투여되는 방법.
- [0116] 52. 항목 50에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 주사에 의해 투여되는 방법.
- [0117] 53. 항목 40 내지 항목 52 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 아세테이트 형태인 방법.
- [0118] 54. 항목 40 내지 항목 51 중 어느 한 항목 또는 항목 53에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 겔을 포함한 조성물로 투여되는 방법.
- [0119] 55. 항목 54에 있어서, 겔은 셀룰로오스, 텍스트란, 및 알기네이트로 구성된 군에서 선택된 폴리사카라이드인 방법.
- [0120] 56. 항목 55에 있어서, 폴리사카라이드는 셀룰로오스이고 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0121] 57. 항목 56에 있어서, 겔은 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %의 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0122] 58. 항목 57에 있어서, 겔은 1.2% 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0123] 59. 항목 54에 있어서, 겔은 약 200 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 가지는 방법.
- [0124] 60. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 59 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 질 내로 투여되는 방법.
- [0125] 61. 항목 60에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 앞쪽 질 내로 투여되는 방법.

[0126] 62. 항목 40 내지 항목 61 중 어느 한 항목에 있어서, 방법은 미경산돈의 생식력을 야기하는 방법.

[0127] 63. 항목 41 내지 항목 62 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 X는 $H_2CC(O)NH_2$ 이고, R_1 은 수소이고, 그리고 R_2 는



[0128] 인 방법.

[0129] 64. 항목 40 내지 항목 63 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토텐린인 방법.

[0130] 65. 항목 40 내지 항목 64 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하는 호르몬은 알트레노게스트인 방법.

[0131] 66. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 65 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 안정화제는 L-메티오닌인 방법.

[0132] 67. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 66 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 5 내지 약 6의 pH를 가진 조성물 내에 있는 방법.

[0133] 68. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 67 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 보존제를 추가로 포함하는 조성물 내에 있는 방법.

[0134] 69. 항목 68에 있어서, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

[0135] 70. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 69 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산, 트립토텐린, 및 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.

[0136] 71. 항목 70에 있어서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토텐린, 그리고 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도를 제공하는 양으로 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.

[0137] 72. 항목 40 내지 항목 53 또는 항목 60 내지 항목 65 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 완충 식염수, 액체 알코올, 글리콜, 글루코오스 용액, 에스테르, 아마이드 및 멸균수로 구성된 군에서 선택된 부형제 내에 있는 방법.

[0138] 73. 항목 72에 있어서, 부형제는 아세테이트 완충액, 보레이트 완충액, 카보네이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 염산 완충액, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 및 인산 수소 이나트륨으로 구성된 군에서 선택된 pH 완충제를 추가로 포함하는 방법.

[0139] 74. 항목 40 내지 항목 73 중 어느 한 항목에 있어서, 수태지에게 미경산돈을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0140] 75. 항목 40 내지 항목 74 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의해 투여되는 방법.

[0141] 76. 항목 40 내지 항목 75 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 118 내지 약 124시간에 투여되는 방법.

[0142] 77. 항목 40 내지 항목 75 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 132시간에 투여되는 방법.

[0143] 78. 항목 40 내지 항목 77 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있다면, 미경산돈은 약 2시간 이내의 고나도트로핀-방출 호르몬 투여 시간에 처음으로 수정되는 방법.

[0144] 79. 항목 40 내지 항목 78 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 6번째 날 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여

후 약 24 내지 약 28시간에 수정되는 방법.

[0145] 80. 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

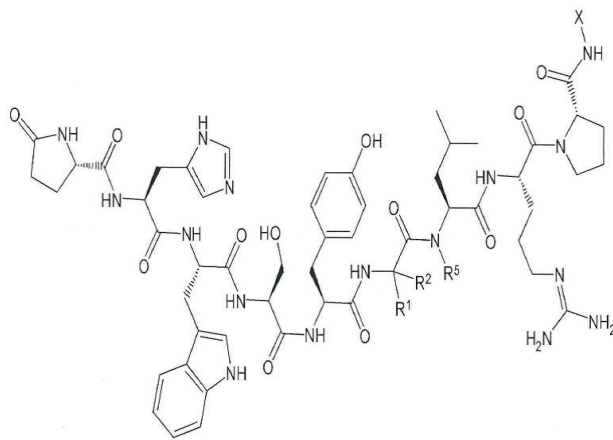
[0146] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;

[0147] 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨;

[0148] 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 7시간에 처음으로 미경산돈을 수정시키는 단계; 및

[0149] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 다시 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 일차 및 이차 수정은 발정기를 모니터링하지 않고 이루어짐.

[0150] 81. 항목 80에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 방법:



[0151]

[0152] 여기서

[0153] R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0154] R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

[0155] X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

[0156] 82. 항목 81에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 항목 81의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서

[0157] a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

[0158] b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0159] c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0160] d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

- [0161] e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0162] f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0163] g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0164] h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0165] i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0166] j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0167] k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0168] l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0169] m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0170] n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- [0171] o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 방법.
- [0172] 83. 항목 80 내지 항목 82 중 어느 한 항목에 있어서, 수정은 인공 수정인 방법.
- [0173] 84. 항목 80 내지 항목 83 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 1 μg 내지 약 500 μg 인 방법.
- [0174] 85. 항목 80 내지 항목 84 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 μg 내지 약 300 μg 인 방법.
- [0175] 86. 항목 80 내지 항목 85 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 방법.
- [0176] 87. 항목 80 내지 항목 86 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 200 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0177] 88. 항목 80 내지 항목 87 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 150 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0178] 89. 항목 80 내지 항목 88 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 100 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0179] 90. 항목 80 내지 항목 89 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 방법.
- [0180] 91. 항목 90에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 침착 카테터를 이용하여 투여되는 방법.
- [0181] 92. 항목 90에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 주사에 의해 투여되는 방법.
- [0182] 93. 항목 80 내지 항목 92 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 아세테이트 형태로 있는 방

법.

- [0183] 94. 항목 80 내지 항목 91 중 어느 한 항목 또는 항목 93에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬 겔을 포함하는 조성물로 투여되는 방법.
- [0184] 95. 항목 94에 있어서, 겔은 셀룰로오스, 텍스트란, 및 알기네이트로 구성된 군에서 선택된 폴리사카라이드인 방법.
- [0185] 96. 항목 95에 있어서, 폴리사카라이드는 셀룰로오스이고 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0186] 97. 항목 96에 있어서, 겔은 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %의 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0187] 98. 항목 97에 있어서, 겔은 1.2% 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0188] 99. 항목 94에 있어서, 겔은 약 200 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 가지는 방법.
- [0189] 100. 항목 90 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 99 중 어느 한 항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 질 내로 투여되는 방법.
- [0190] 101. 항목 100에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 앞쪽 질 내로 투여되는 방법.
- [0191] 102. 항목 80 내지 항목 101 중 어느 한 항목에 있어서, 방법은 미경산돈의 생식력을 야기하는 방법.
- [0192] 103. 항목 81 내지 항목 102 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 X는 $H_2CC(O)NH_2$ 이고, R_1 은 수소이고, 그리고 R_2 는



- [0193] 인 방법.
- [0194] 104. 항목 80 내지 항목 103 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토텐린인 방법.
- [0195] 105. 항목 80 내지 항목 104 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하는 호르몬은 알트레노게스트인 방법.
- [0196] 106. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 105 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 안정화제는 L-메티오닌인 방법.
- [0197] 107. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 106 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 5 내지 약 6의 pH를 가진 조성물 내에 있는 방법.
- [0198] 108. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 107 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 보존제를 추가로 포함하는 조성물 내에 있는 방법.
- [0199] 109. 항목 108에 있어서, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤으로 구성된 군에서 선택되는 방법.
- [0200] 110. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 109 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산, 트립토텐린, 및 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0201] 111. 항목 110에 있어서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토텐린, 그리고 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도를 제공하는 양으로 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0202] 112. 항목 80 내지 항목 93 또는 항목 100 내지 항목 105 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 완충 식염수, 액체 알코올, 글리콜, 글루코오스 용액, 에스테르, 아미드 및 멸균수로 구성된 군에서 선택된 부형제 내에 있는 방법.
- [0203] 113. 항목 112에 있어서, 부형제는 아세테이트 완충액, 보레이트 완충액, 카보네이트 완충액, 시트레이트 완충

액, 포스페이트 완충액, 염산 완충액, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 및 인산 수소 이나트륨으로 구성된 군에서 선택된 pH 완충제를 추가로 포함하는 방법.

- [0204] 114. 항목 80 내지 항목 113 중 어느 한 항목에 있어서, 수태자에게 미경산돈을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0205] 115. 항목 80 내지 항목 114 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의해 투여되는 방법.
- [0206] 116. 항목 80 내지 항목 115 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 118 내지 약 124시간에 투여되는 방법.
- [0207] 117. 항목 80 내지 항목 115 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 132시간에 투여되는 방법.
- [0208] 118. 항목 80 내지 항목 117 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 4시간에 처음으로 수정되는 방법.
- [0209] 119. 항목 80 내지 항목 118 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 다시 한번 수정되는 방법.
- [0210] 120. 항목 80 내지 항목 119 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 3시간에 처음으로 수정되는 방법.
- [0211] 121. 항목 1 내지 항목 120 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈의 한배새끼 수는 일일 발정기 탐지에 기반하여 수정된 대조 미경산돈의 한배새끼 수와 유사한 방법.
- [0212] 122. 항목 1 내지 항목 121에 있어서, 미경산돈에 대한 전체 출생 새끼돼지는 일일 발정기 탐지에 기반하여 수정된 대조 미경산돈에 대한 전체 출생 새끼돼지와 유사한 방법.

도면의 간단한 설명

[0213] 도면의 간단한 설명

도 1은 반복실험 1에서 마지막 MATRIX[®] 급식 후 96시간에 비히클 겔 (VG 96) 또는 96시간에 200 µg 트립토텐린을 함유한 트립토텐린 겔 (TG 96), 120시간에 상기 트립토텐린 겔 (TG 120) 또는 144시간에 상기 트립토텐린 겔 (TG 144)의 투여 후 배란된 미경산돈의 누적 백분율을 보여준다.

도 2는 반복실험 2에서 마지막 MATRIX[®] 급식 후 96시간에 비히클 겔 (VG 96) 또는 96시간에 200 µg 트립토텐린을 함유한 트립토텐린 겔 (TG 96), 120시간에 상기 트립토텐린 겔 (TG 120) 또는 144시간에 상기 트립토텐린 겔 (TG 144)의 투여 후 배란된 미경산돈의 누적 백분율을 보여준다.

도 3은 반복실험 1과 2의 조합에서 마지막 MATRIX[®] 급식 후 96시간에 비히클 겔 (VG 96) 또는 96시간에 200 µg 트립토텐린을 함유한 트립토텐린 겔 (TG 96), 120시간에 상기 트립토텐린 겔 (TG 120) 또는 144시간에 상기 트립토텐린 겔 (TG 144)의 투여 후 배란된 미경산돈의 누적 백분율을 보여준다.

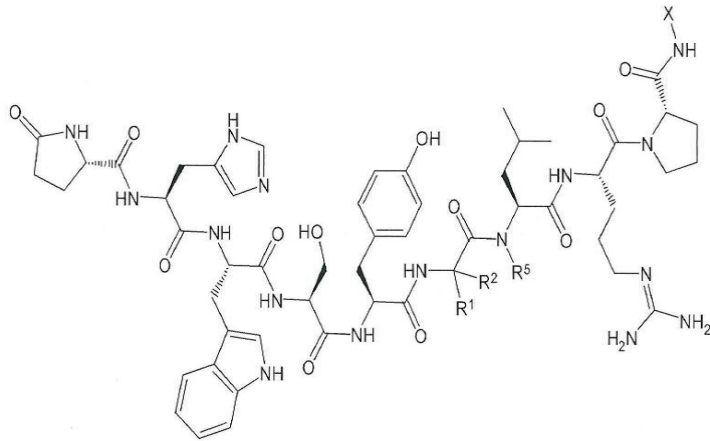
도 4는 MATRIX[®]의 마지막 급식 후 120시간에 비히클 겔 또는, 100, 200, 또는 400 mcg 트립토텐린을 함유한 트립토텐린 겔의 투여 후 배란된 미경산돈의 누적 백분율을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0214] 예시적인 구체예의 상세한 설명

- [0215] 출원인은 그룹내 미경산돈이 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법에 대한 요구 없이도 수정될 수 있도록 미경산돈에서 더욱 정확하게 배란을 조절하기 위한 효과적인 치료에 대해 제공하는 본 명세서에서 설명된 방법, 키트, 및 조성물을 발견하였다. 본 명세서에서 설명된 방법 및 조성물은 일일 발정기 탐지보다 훨씬 더 간편하지만, 예상치 않게도, 한배새끼 수 및 전체 출생 새끼돼지를 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 생식 능력을 최적화하는 데에서, 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법만큼 효과적이다.

- [0216] 한 가지 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음의 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 및 3) 발정기를 모니터링하는 것 없이, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 오직 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계.
- [0217] 또 다른 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 3) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기를 모니터링하고, 그 다음 미경산돈이 발정기에 있다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병용하여 수정됨, 및 4) 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있거나 발정기에 있지 않다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 모니터링되지 않음.
- [0218] 또 다른 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 3) 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 7시간에 처음으로 미경산돈을 수정시키는 단계; 및 4) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 다시 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 일차 및 이차 수정은 발정기를 모니터링하지 않고 이루어짐. 각각의 상기-설명된 구체예, 임의의 특징, 또는 이의 조합에 대하여, 본 특허 출원의 상세한 설명 및 예시적인 구체예에서 설명되는 것이 적용가능하다.
- [0219] 예를 들어, 아래 항목에서 설명된 구체예 또는 이의 임의의 조합이 본 발명의 방법 및 조성물에서 이용하기 위해 고려된다:
- [0220] 1. 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:
- [0221] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;
- [0222] 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨; 및
- [0223] 발정기를 모니터링하는 것 없이, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 오직 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계.
- [0224] 2. 항목 1에 있어서, 고나도트로핀 방출 호르몬은 다음 화학식, 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 방법:



[0225]

[0226] 여기서

[0227] R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0228] R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고

[0229] X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

[0230] 3. 항목 2에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 항목 2의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되고, 여기서

[0231] a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

[0232] b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0233] c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0234] d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0235] e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0236] f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

[0237] g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

[0238] h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

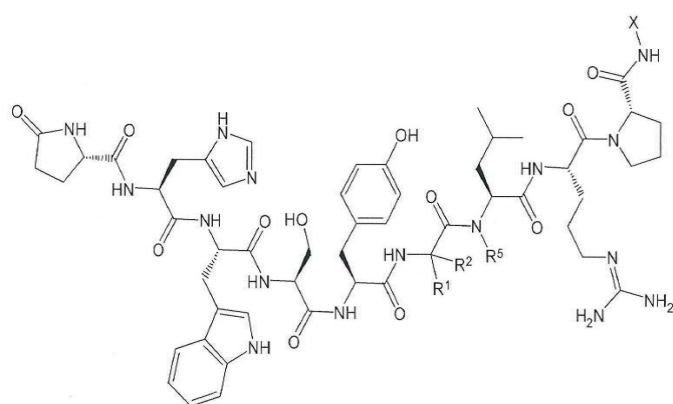
[0239] i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

[0240] j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;

- [0241] k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0242] l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0243] m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0244] n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- [0245] o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 방법.
- [0246] 4. 항목 1 내지 항목 3 중 어느 한 항목에 있어서, 수정은 인공 수정인 방법.
- [0247] 5. 항목 1 내지 항목 4 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 1 μg 내지 약 500 μg 인 방법.
- [0248] 6. 항목 1 내지 항목 5 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 μg 내지 약 300 μg 인 방법.
- [0249] 7. 항목 1 내지 항목 6 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 방법.
- [0250] 8. 항목 1 내지 항목 7 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 200 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0251] 9. 항목 1 내지 항목 8 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 150 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0252] 10. 항목 1 내지 항목 9 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 100 $\mu g/mL$ 의 농도인 방법.
- [0253] 11. 항목 1 내지 항목 10 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 방법.
- [0254] 12. 항목 11에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 침착 카테터를 이용하여 투여되는 방법.
- [0255] 13. 항목 11에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 주사에 의해 투여되는 방법.
- [0256] 14. 항목 1 내지 항목 13 중 어느 한 항목에 있어서, 호르몬은 아세테이트 형태로 있는 방법.
- [0257] 15. 항목 1 내지 항목 12 중 어느 한 항목 또는 항목 14에 있어서, 호르몬은 겔을 포함한 조성물로 투여되는 방법.
- [0258] 16. 항목 15에 있어서, 겔은 셀룰로오스, 텍스트란, 및 알기네이트로 구성된 군에서 선택된 폴리사카라이드인 방법.
- [0259] 17. 항목 16에 있어서, 폴리사카라이드는 셀룰로오스이고 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0260] 18. 항목 17에 있어서, 겔은 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %의 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0261] 19. 항목 18에 있어서, 겔은 1.2% 메틸 셀룰로오스인 방법.
- [0262] 20. 항목 15에 있어서, 겔은 약 200 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 가지는 방법.
- [0263] 21. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 20 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 질 내로 투여되는 방법.
- [0264] 22. 항목 21에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 앞쪽 질 내로 투여되는 방법.

- [0265] 23. 항목 1 내지 항목 22 중 어느 한 항목에 있어서, 방법은 미경산돈의 생식력을 야기하는 방법.
- [0266] 24. 항목 2 내지 항목 23 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 X는 $H_2CC(O)NH_2$ 이고, R_1 은 수소이고, 그리고 R_2 는
-
- [0267] 인 방법.
- [0268] 25. 항목 1 내지 항목 24 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토판인 방법.
- [0269] 26. 항목 1 내지 항목 25 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하는 호르몬은 알트레노게스트인 방법.
- [0270] 27. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 26 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 안정화제는 L-메티오닌인 방법.
- [0271] 28. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 27 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 5 내지 약 6의 pH를 가진 조성물 내에 있는 방법.
- [0272] 29. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 28 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 보존제를 추가로 포함하는 조성물 내에 있는 방법.
- [0273] 30. 항목 29에 있어서, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤으로 구성된 군에서 선택되는 방법.
- [0274] 31. 항목 1 내지 항목 12 또는 항목 14 내지 항목 30 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산, 트립토판, 및 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0275] 32. 항목 31에 있어서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토판, 그리고 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도를 제공하는 양으로 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0276] 33. 항목 1 내지 항목 14 또는 항목 21 내지 항목 26 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 완충 식염수, 액체 알코올, 글리콜, 글루코오스 용액, 에스테르, 아마이드 및 멸균수로 구성된 군에서 선택된 부형제 내에 있는 방법.
- [0277] 34. 항목 33에 있어서, 부형제는 아세트이트 완충액, 보레이트 완충액, 카보네이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 염산 완충액, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 및 인산 수소 이나트륨으로 구성된 군에서 선택된 pH 완충제를 추가로 포함하는 방법.
- [0278] 35. 항목 1 내지 항목 34 중 어느 한 항목에 있어서, 수태지에게 미경산돈을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0279] 36. 항목 1 내지 항목 35 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의해 투여되는 방법.
- [0280] 37. 항목 1 내지 항목 36 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 118 내지 약 124시간에 투여되는 방법.
- [0281] 38. 항목 1 내지 항목 36 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 132시간에 투여되는 방법.
- [0282] 39. 항목 1 내지 항목 38 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 수정되는 방법.
- [0283] 40. 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

- [0284] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;
- [0285] 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨;
- [0286] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기를 모니터링하고, 그 다음 미경산돈이 발정기에 있다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병용하여 수정됨; 및
- [0287] 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있거나 발정기에 있지 않다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 모니터링되지 않음.
- [0288] 41. 항목 40에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 방법:



- [0289] 여기서
- [0290] 여기서
- [0291] R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;
- [0292] R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고
- [0293] X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 $HNC(O)NR^3R^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.
- [0294] 42. 항목 41에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 항목 41의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서
- [0295] a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0296] b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0297] c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0298] d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0299] e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;

- [0300] f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0301] g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0302] h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0303] i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0304] j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0305] k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0306] l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0307] m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0308] n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- [0309] o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 방법.
- [0310] 43. 항목 40 내지 항목 42 중 어느 한 항목에 있어서, 수정은 인공 수정인 방법.
- [0311] 44. 항목 40 내지 항목 43 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 1 μg 내지 약 500 μg 인 방법.
- [0312] 45. 항목 40 내지 항목 44 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 μg 내지 약 300 μg 인 방법.
- [0313] 46. 항목 40 내지 항목 45 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 방법.
- [0314] 47. 항목 40 내지 항목 46 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 200 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0315] 48. 항목 40 내지 항목 47 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu g/mL$ 내지 약 150 $\mu g/mL$ 인 방법.
- [0316] 49. 항목 40 내지 항목 48 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 100 $\mu g/mL$ 의 농도인 방법.
- [0317] 50. 항목 40 내지 항목 49 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 방법.
- [0318] 51. 항목 50에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 침착 카테터를 이용하여 투여되는 방법.
- [0319] 52. 항목 50에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 주사에 의해 투여되는 방법.
- [0320] 53. 항목 40 내지 항목 52 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 아세테이트 형태인 방법.
- [0321] 54. 항목 40 내지 항목 51 중 어느 한 항목 또는 항목 53에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 겔을 포함한

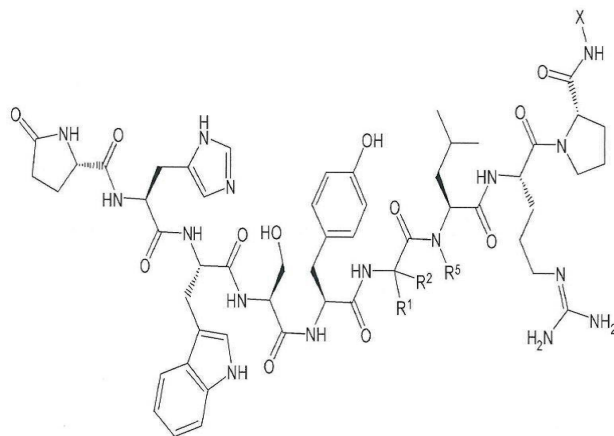
조성물로 투여되는 방법.

- [0322] 55. 항목 54에 있어서, 겔은 셀룰로오스, 텍스트란, 및 알기네이트로 구성된 군에서 선택된 폴리사카라이드인 방법.
- [0323] 56. 항목 55에 있어서, 폴리사카라이드는 셀룰로오스이고 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0324] 57. 항목 56에 있어서, 겔은 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %의 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0325] 58. 항목 57에 있어서, 겔은 1.2% 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0326] 59. 항목 54에 있어서, 겔은 약 200 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 가지는 방법.
- [0327] 60. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 59 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 질 내로 투여되는 방법.
- [0328] 61. 항목 60에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 앞쪽 질 내로 투여되는 방법.
- [0329] 62. 항목 40 내지 항목 61 중 어느 한 항목에 있어서, 방법은 미경산돈의 생식력을 야기하는 방법.
- [0330] 63. 항목 41 내지 항목 62 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 X는 $H_2CC(O)NH_2$ 이고, R_1 은 수소이고, 그리고 R_2 는



- [0331] 인 방법.
- [0332] 64. 항목 40 내지 항목 63 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토텐린인 방법.
- [0333] 65. 항목 40 내지 항목 64 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하는 호르몬은 알트레노게스트인 방법.
- [0334] 66. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 65 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 안정화제는 L-메티오닌인 방법.
- [0335] 67. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 66 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 5 내지 약 6의 pH를 가진 조성물 내에 있는 방법.
- [0336] 68. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 67 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 보존제를 추가로 포함하는 조성물 내에 있는 방법.
- [0337] 69. 항목 68에 있어서, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤으로 구성된 군에서 선택되는 방법.
- [0338] 70. 항목 40 내지 항목 51 또는 항목 53 내지 항목 69 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산, 트립토텐린, 및 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0339] 71. 항목 70에 있어서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토텐린, 그리고 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도를 제공하는 양으로 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0340] 72. 항목 40 내지 항목 53 또는 항목 60 내지 항목 65 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 완충 식염수, 액체 알코올, 글리콜, 글루코오스 용액, 에스테르, 아마이드 및 멸균수로 구성된 군에서 선택된 부형제 내에 있는 방법.
- [0341] 73. 항목 72에 있어서, 부형제는 아세테이트 완충액, 보레이트 완충액, 카보네이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 염산 완충액, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 및 인산 수소 이나트륨으로 구성된 군에서 선택된 pH 완충제를 추가로 포함하는 방법.

- [0342] 74. 항목 40 내지 항목 73 중 어느 한 항목에 있어서, 수태지에게 미경산돈을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0343] 75. 항목 40 내지 항목 74 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의해 투여되는 방법.
- [0344] 76. 항목 40 내지 항목 75 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 118 내지 약 124시간에 투여되는 방법.
- [0345] 77. 항목 40 내지 항목 75 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 132시간에 투여되는 방법.
- [0346] 78. 항목 40 내지 항목 77 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있다면, 미경산돈은 약 2시간 이내의 고나도트로핀-방출 호르몬 투여 시간에 처음으로 수정되는 방법.
- [0347] 79. 항목 40 내지 항목 78 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 6번째 날 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 수정되는 방법.
- [0348] 80. 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:
- [0349] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계;
- [0350] 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨;
- [0351] 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 7시간에 처음으로 미경산돈을 수정시키는 단계; 및
- [0352] 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 다시 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 일차 및 이차 수정은 발정기를 모니터링하지 않고 이루어짐.
- [0353] 81. 항목 80에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 다음 화학식 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 가지는 방법:

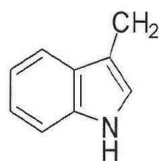


- [0354] 여기서
- [0355]
- [0356] R^1 및 R^2 는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^2 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;
- [0357] R^5 는 수소 또는 알킬이고; 그리고
- [0358] X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및

$\text{HNC(O)NR}^3\text{R}^4$ 로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R^3 및 R^4 는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

- [0359] 82. 항목 81에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 항목 81의 화학식의 화합물로 구성된 군에서 선택되며, 여기서
- [0360] a) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0361] b) R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0362] c) R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0363] d) R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0364] e) R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0365] f) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0366] g) R^1 은 벤질이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0367] h) R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0368] i) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이고;
- [0369] j) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0370] k) R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; R^5 은 메틸이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0371] l) R^1 은 메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0372] m) R^1 은 4-아미노부틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이고;
- [0373] n) R^1 은 메틸이고, R^2 은 메틸이고, X는 $\text{HN}(\text{CO})\text{NH}_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이고; 그리고
- [0374] o) R^1 은 에틸이고, R^2 는 수소이고, X는 수소이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R인 방법.
- [0375] 83. 항목 80 내지 항목 82 중 어느 한 항목에 있어서, 수정은 인공 수정인 방법.
- [0376] 84. 항목 80 내지 항목 83 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 1 μg 내지 약 500 μg 인 방법.
- [0377] 85. 항목 80 내지 항목 84 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 μg 내지 약 300 μg 인 방법.
- [0378] 86. 항목 80 내지 항목 85 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 유효량으로 투여되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 200 μg 인 방법.

- [0379] 87. 항목 80 내지 항목 86 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/mL}$ 인 방법.
- [0380] 88. 항목 80 내지 항목 87 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 50 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$ 인 방법.
- [0381] 89. 항목 80 내지 항목 88 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 농도가 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도인 방법.
- [0382] 90. 항목 80 내지 항목 89 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 침착 카테터, 수동 투여, 및 주사의 용도로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여되는 방법.
- [0383] 91. 항목 90에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 침착 카테터를 이용하여 투여되는 방법.
- [0384] 92. 항목 90에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 주사에 의해 투여되는 방법.
- [0385] 93. 항목 80 내지 항목 92 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 아세테이트 형태로 있는 방법.
- [0386] 94. 항목 80 내지 항목 91 중 어느 한 항목 또는 항목 93에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬 겔을 포함하는 조성물로 투여되는 방법.
- [0387] 95. 항목 94에 있어서, 겔은 셀룰로오스, 텍스트란, 및 알기네이트로 구성된 군에서 선택된 폴리사카라이드인 방법.
- [0388] 96. 항목 95에 있어서, 폴리사카라이드는 셀룰로오스이고 셀룰로오스는 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0389] 97. 항목 96에 있어서, 겔은 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %의 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0390] 98. 항목 97에 있어서, 겔은 1.2% 메틸셀룰로오스인 방법.
- [0391] 99. 항목 94에 있어서, 겔은 약 200 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 가지는 방법.
- [0392] 100. 항목 90 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 99 중 어느 한 항에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 질 내로 투여되는 방법.
- [0393] 101. 항목 100에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 앞쪽 질 내로 투여되는 방법.
- [0394] 102. 항목 80 내지 항목 101 중 어느 한 항목에 있어서, 방법은 미경산돈의 생식력을 야기하는 방법.
- [0395] 103. 항목 81 내지 항목 102 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 X는 $\text{H}_2\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$ 이고, R_1 은 수소이고, 그리고 R_2 는



- [0396] 인 방법.
- [0397] 104. 항목 80 내지 항목 103 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 트립토텐린인 방법.
- [0398] 105. 항목 80 내지 항목 104 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하는 호르몬은 알트레노게스트인 방법.
- [0399] 106. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 105 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 안정화제를 추가로 포함하며, 여기서 안정화제는 L-메티오닌인 방법.
- [0400] 107. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 106 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 5 내지 약 6의 pH를 가진 조성물 내에 있는 방법.
- [0401] 108. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 107 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 보존제를 추가로 포함하는 조성물 내에 있는 방법.
- [0402] 109. 항목 108에 있어서, 보존제는 메틸파라벤 및 프로필파라벤으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

- [0403] 110. 항목 80 내지 항목 91 또는 항목 93 내지 항목 109 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산, 트립토텐린, 및 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0404] 111. 항목 110에 있어서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토텐린, 그리고 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도를 제공하는 양으로 메틸셀룰로오스를 포함하는 방법.
- [0405] 112. 항목 80 내지 항목 93 또는 항목 100 내지 항목 105 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 완충 식염수, 액체 알코올, 글리콜, 글루코오스 용액, 에스테르, 아마이드 및 멸균수로 구성된 군에서 선택된 부형제 내에 있는 방법.
- [0406] 113. 항목 112에 있어서, 부형제는 아세테이트 완충액, 보레이트 완충액, 카보네이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 염산 완충액, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 및 인산 수소 이나트륨으로 구성된 군에서 선택된 pH 완충제를 추가로 포함하는 방법.
- [0407] 114. 항목 80 내지 항목 113 중 어느 한 항목에 있어서, 수태자에게 미경산돈을 노출시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [0408] 115. 항목 80 내지 항목 114 중 어느 한 항목에 있어서, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의해 투여되는 방법.
- [0409] 116. 항목 80 내지 항목 115 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 118 내지 약 124시간에 투여되는 방법.
- [0410] 117. 항목 80 내지 항목 115 중 어느 한 항목에 있어서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 132시간에 투여되는 방법.
- [0411] 118. 항목 80 내지 항목 117 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 4시간에 처음으로 수정되는 방법.
- [0412] 119. 항목 80 내지 항목 118 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 다시 한번 수정되는 방법.
- [0413] 120. 항목 80 내지 항목 119 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 3시간에 처음으로 수정되는 방법.
- [0414] 121. 항목 1 내지 항목 120 중 어느 한 항목에 있어서, 미경산돈의 한배새끼 수는 일일 발정기 탐지에 기반하여 수정된 대조 미경산돈의 한배새끼 수와 유사한 방법.
- [0415] 122. 항목 1 내지 항목 121에 있어서, 미경산돈에 대한 전체 출생 새끼돼지는 일일 발정기 탐지에 기반하여 수정된 대조 미경산돈에 대한 전체 출생 새끼돼지와 유사한 방법.
- [0416] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, "일일 발정기 탐지에 기반하여 수정된 대조 미경산돈"은 농장에서 이용된 표준 절차 (즉, 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법)에 기반하여 수정된 미경산돈을 의미하며, 이때 미경산돈은 수정을 위한 최적의 시간을 예측하기 위해 2 내지 8일 또는 그 이상의 날 동안 발정기에 대해 모니터링된다. 아래에 설명된 모든 예시적인 구체예, 변형 및 대안적인 형태는 예시적인 구체예 섹션의 이러한 상세 설명의 이전 단락 [00139] 내지 [00264]에서 설명된 구체예에 그리고 발명의 요약에서 설명된 구체예에 적용될 수도 있다.
- [0417] 본 명세서에서 설명된 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법은 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량을 미경산돈에 투여하기 위한 단계를 포함한다. 한 가지 구체예에 따라, 호르몬은 임의의 돼지 중, 가령 암돼지 또는 성숙기의 미경산돈을 비롯한, 그리고 성적으로 성숙한 (즉, 적어도 1회 발정 주기를 가진) 미경산돈 또는 성적으로 미성숙한 (즉, 발정 주기를 가지지 않은) 미경산돈을 비롯한, 미경산돈 (즉, 첫 번째 짝짓기를 하기 전의 암컷 돼지)에게 투여된다. 본 명세서에서 설명된 방법은 미경산돈의 생식력을 야기할 수 있다. 본 명세서에서 설명된 방법은 전형적으로, 한배새끼 수 및 전체 출생 새끼돼지를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 미경산돈

의 생식 능력을 최적화하는 데에서, 발정기를 모니터링하기 위한 일일 요법만큼 효과적이다.

- [0418] 한 가지 구체예에서, 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 및 3) 발정기를 모니터링하는 것 없이, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 오직 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계.
- [0419] 설명적으로, 단락 [00267]의 구체예에서, 미경산돈은 전형적으로, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬 (가령, 알트레노게스트)의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에, 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 받는다. 이 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 예를 들어, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 4번째 날에, 투여될 수 있다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에, 가령 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 120 내지 약 128시간에 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 구절 "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 4번째 날", "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날", 그리고 "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날"은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후, 각각 제4일, 제5일, 제6일을 의미하며, 여기서 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여는 제0일이다.
- [0420] 단락 [00267]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 105 내지 약 120, 약 105 내지 약 136, 약 116 내지 약 126, 약 117 내지 약 125, 약 117 내지 약 124, 약 118 내지 약 122, 약 119 내지 약 121, 또는 약 120시간에 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 117, 약 118, 약 119, 약 120, 약 121, 약 122, 약 123, 또는 약 124시간에 투여될 수 있다.
- [0421] 단락 [00267]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 134, 약 125 내지 약 133, 약 125 내지 약 132, 약 126 내지 약 130, 약 127 내지 약 129, 또는 약 128시간에 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 125, 약 126, 약 127, 약 128, 약 129, 약 130, 약 131, 또는 약 132시간에 투여될 수 있다.
- [0422] 단락 [00267]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬으로 처리를 받은 미경산돈은 전형적으로, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 20시간 (또는 20시간 $\pm$ 2시간), 22시간 (또는 22시간 $\pm$ 2시간), 23시간 (또는 23시간 $\pm$ 2시간), 24시간 (또는 24시간 $\pm$ 2시간), 25시간 (또는 25시간 $\pm$ 2시간), 26시간 (또는 26시간 $\pm$ 2시간), 27시간 (또는 27시간 $\pm$ 2시간), 28시간 (또는 28시간 $\pm$ 2시간), 29시간 (또는 29시간 $\pm$ 2시간), 또는 30시간 (또는 30시간 $\pm$ 2시간)에 1회 수정된다.
- [0423] 단락 [00267]의 구체예에서, 미경산돈은 1회, 예를 들어 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 또한 수정될 수 있다. 여러 가지 추가적이고 예시적인 구체예에서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 22 내지 약 30시간에, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 10 내지 약 40시간, 약 23 내지 약 29시간, 약 24 내지 약 27시간, 또는 약 23 내지 약 30시간에 수정된다. 이 구체예에서, 미경산돈은 발정기를 모니터링하는 것 없이 수정된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 구절 "발정기를 모니터링하는 것 없이"는 동물이 발정기에 있는지에 대해 탐지하기 위한, 해당 분야에서 잘 알려진 검사가 수행되지 않는다는 것을 의미한다.
- [0424] 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 3) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기를 모니터링하는 단계, 4) 그 다음, 미경산돈이 발정기에 있다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병용하여 수정됨, 및 5) 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있거나 발정기

에 있지 않다면, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 모니터링되지 않음.

[0425] 설명적으로, 단락 [00273]의 구체예에서, 미경산돈은 전형적으로, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬 (가령, 알트레노게스트)의 마지막 일일 투여 후, 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 받는다. 이 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 예를 들어, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 4번째 날에 투여될 수 있다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에, 가령, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 120 또는 약 128시간에 투여될 수 있다. 이 구체예에 대하여, 구절 "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 4번째 날", "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날", 그리고 "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날"은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후, 각각 제4일, 제5일, 제6일을 의미하며, 여기서 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여는 제0일이다.

[0426] 단락 [00273]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 이 구체예에서, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 105 내지 약 120, 약 105 내지 약 136, 약 116 내지 약 126, 약 117 내지 약 125, 약 117 내지 약 124, 약 118 내지 약 122, 약 119 내지 약 121, 또는 약 120시간에 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 117, 약 118, 약 119, 약 120, 약 121, 약 122, 약 123, 또는 약 124시간에 투여될 수 있다.

[0427] 단락 [00273]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 134, 약 125 내지 약 133, 약 125 내지 약 132, 약 126 내지 약 130, 약 127 내지 약 129, 또는 약 128시간에 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 125, 약 126, 약 127, 약 128, 약 129, 약 130, 약 131, 또는 약 132시간에 투여될 수 있다.

[0428] 단락 [00273]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬으로 처리를 받은 미경산돈은 1회 또는 2회 수정된다. 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬 (가령, 알트레노게스트)의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 발정기에 있다면, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병행하여 수정될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고나도트로핀-방출 호르몬의 투여와 병행하여"는 미경산돈이 발정기를 동기화하기 위해 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 수정되고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬이 동일한 날 (즉, 5번째 날)에 미경산돈에게 투여된다는 것을 의미한다. 수정과 미경산돈에게 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여는 임의의 순서로 수행될 수 있다. 예를 들어, 미경산돈은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날의 아침에 수정될 수 있고, 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬은 5번째 날동안 그 이후의 임의의 시간에 미경산돈에게 투여될 수 있다. 이 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈이 수정된 후 적어도 2시간에 미경산돈에게 바람직하게 투여된다. 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 예를 들어, 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날의 아침에, 처음으로 미경산돈에게 투여될 수 있다. 이후 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬이 미경산돈에게 투여된 후 5번째 날동안 그 이후의 임의의 시간에 수정될 수 있다. 이 구체예에서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬이 투여된 후 적어도 2시간에 바람직하게 수정된다. 여러가지 다른 구체예에서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬이 투여된 시간의 약 2시간 이내에 수정된다. 예를 들어, 수정은 미경산돈에게 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 그리고 미경산돈의 수정의 순서와 관계 없이, 약 10분 이내, 약 20분 이내, 약 30분 이내, 약 45분 이내, 약 60분 이내, 약 75분 이내, 또는 약 120분 이내의 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 시간에 이루어질 수 있다.

[0429] 이에 따라, 단락 [00273]의 구체예에서, 5번째 날에 수정은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 108 내지 약 120, 약 108 내지 약 132, 약 116 내지 약 126, 약 117 내지 약 125, 약 117 내지 약 124, 약 118 내지 약 122, 약 119 내지 약 121, 또는 약 120시간에 수행될 수 있다. 다른 예시적인 구체예에서, 5번째 날에 수정은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 134, 약 125 내지 약 133, 약 125 내지 약 132, 약 126 내지 약 130, 약 127 내지 약 129, 또는 약 128시간에 수행될 수 있다.

[0430] 단락 [00273]의 구체예에서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 6번째 날 22시간 (또는 22시간 ±

2시간), 23시간 (또는 23시간 $\pm$ 2시간), 24시간 (또는 24시간 $\pm$ 2시간), 25시간 (또는 25시간 $\pm$ 2시간), 26시간 (또는 26시간 $\pm$ 2시간), 27시간 (또는 27시간 $\pm$ 2시간), 28시간 (또는 28시간 $\pm$ 2시간), 29시간 (또는 29시간 $\pm$ 2시간), 또는 30시간 (또는 30시간 $\pm$ 2시간)에 수정된다.

[0431]

단락 [00273]의 구체예에서, 미경산돈은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에, 예를 들어, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 수정될 수 있다. 다양한 추가적이고 예시적인 구체예에서, 미경산돈은 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 22 내지 약 30시간, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 10 내지 약 40시간, 약 23 내지 약 29시간, 약 24 내지 약 27시간, 또는 약 23 내지 약 30시간에 수정된다. 이 구체예에서, 미경산돈이 발정기에 있다면 (즉, 발정기는 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 모니터링됨), 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 수정된다. 미경산돈은 발정기를 모니터링하는 것 없이 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 수정된다.

[0432]

미경산돈에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 2) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 미경산돈에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에 투여됨, 3) 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2 내지 약 7시간에 처음으로 미경산돈을 수정시키는 단계; 및 4) 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날에 다시 한 번 미경산돈을 수정시키는 단계, 여기서 일차 및 이차 수정은 발정기를 모니터링하지 않고 이루어짐.

[0433]

설명적으로, 단락 [00281]의 구체예에서, 미경산돈은 전형적으로, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬 (가령, 알트레노게스트)의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에, 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 받는다. 이 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 예를 들어, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 4번째 날에 투여될 수 있다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날에, 가령, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 120 또는 약 128시간에 투여될 수 있다. 이 구체예에 대하여, 구절 "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 4번째 날", "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 5번째 날", 그리고 "발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 6번째 날"은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후, 각각 제4일, 제5일, 제6일을 의미하며, 여기서 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여는 제0일이다.

[0434]

단락 [00281]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 이 구체예에서, 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 105 내지 약 120, 약 105 내지 약 136, 약 116 내지 약 126, 약 117 내지 약 125, 약 117 내지 약 124, 약 118 내지 약 122, 약 119 내지 약 121, 또는 약 120시간에 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 117, 약 118, 약 119, 약 120, 약 121, 약 122, 약 123, 또는 약 124시간에 투여될 수 있다.

[0435]

단락 [00281]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 124 내지 약 134, 약 125 내지 약 133, 약 125 내지 약 132, 약 126 내지 약 130, 약 127 내지 약 129, 또는 약 128시간에 투여될 수 있다. 대안적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 미경산돈에게 발정기를 동기화하기 위한 호르몬의 마지막 일일 투여 후 약 125, 약 126, 약 127, 약 128, 약 129, 약 130, 약 131, 또는 약 132시간에 투여될 수 있다.

[0436]

단락 [00281]의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬으로 처리를 받은 미경산돈은 전형적으로 2회 수정된다. 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2시간 내지 약 8시간에 또는 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2시간 내지 약 14시간에 처음으로 수정된다. 다른 구체예에서, 일차 수정은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 2시간 내지 약 7시간, 약 2시간 내지 약 6시간, 약 2시간 내지 약 5시간, 또는 약 2시간 내지 약 4시간에 이루어질 수 있다.

[0437]

단락 [00281]의 구체예에서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 22시간 (또는 22시간 $\pm$ 2시간), 23시간 (또는 23시간 $\pm$ 2시간), 24시간 (또는 24시간 $\pm$ 2시간), 25시간 (또는 25시간 $\pm$ 2시간), 26시간 (또는 26시간 $\pm$ 2시간), 27시간 (또는 27시간 $\pm$ 2시간), 28시간 (또는 28시간 $\pm$ 2시간), 29시간 (또는 29시간 $\pm$ 2시간), 또는 30시간 (또는 30시간 $\pm$ 2시간)에 다시 한 번 수정된다.

- [0438] 단락 [00281]의 구체예에서, 미경산돈은 또한, 예를 들어, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 24 내지 약 28시간에 다시 한 번 수정될 수 있다. 다양한 추가적이고 예시적인 구체예에서, 미경산돈은 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 22 내지 약 30시간, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 10 내지 약 40시간, 약 23 내지 약 29시간, 약 24 내지 약 27시간, 또는 약 23 내지 약 30시간에 다시 한 번 수정된다. 이 구체예에서, 미경산돈은 발정기를 모니터링하는 것 없이 처음으로 그리고 다시 한 번 수정된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 구절 "발정기를 모니터링하는 것 없이"는 동물이 발정기에 있는지에 대해 탐지하기 위한, 해당 분야에서 잘 알려진 검사가 수행되지 않는다는 것을 의미한다.
- [0439] 아래에 설명된 임의의 구체예는 임의의 상기-설명된 구체예 중 어느 하나에 적용가능하다. 임의의 고나도트로핀-방출 호르몬 구체예 그리고 임의의 투여 방법 (가령, 본 명세서에서 설명된 겔 조성물로 주사 또는 질내 투여)을 비롯한, 아래에 설명된 임의의 구체예는 구체예가 미경산돈에 특정하게 제한되는 경우를 제외하고, 암태지에서 수정 시간을 동기화하기 위한 방법에도 또한 적용가능하다. 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: 1) 배란을 동기화하기 위한 임의의 다른 호르몬의 투여 없이, 배란을 동기화하기 위한 단일 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 암태지에게 투여하는 단계, 여기서 고나도트로핀-방출 호르몬은 젓떼기(weaning) 후 4번째 날에 투여됨, 그리고 3) 발정기를 모니터링하는 것 없이, 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 18 내지 약 24시간, 예를 들어 고나도트로핀-방출 호르몬의 투여 후 약 20 ± 2 시간 또는 약 20 ± 1 시간에 오직 한 번 암태지를 수정시키는 단계.
- [0440] 동물의 번식은 인공 수정 (AI)을 비롯한 임의의 수단으로, 또는 천연 번식을 통해 이루어질 수 있다. 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 이차 번식 또는 후속 번식 (가령, 인공 수정)이 수행될 수도 있다. 또 다른 구체예에서, 돼지는 오직 한 번만 인공적으로 수정된다. 또 다른 예시적인 측면에서, 발정기 탐지 (즉, 발정기의 모니터링)는 없다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 방법은 인공 수정의 시기를 확립하기 위해 발정기를 모니터링하는 과정 동안 수태지에게 미경산돈 또는 암태지를 노출시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0441] 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 돼지에서 수정 시간을 동기화하기 위한 조성물은 다음을 포함한다: a) 고나도트로핀-방출 호르몬; 및 b) 약 pH 4 내지 약 pH 9의 범위에서 pH를 제공하기 위한 제약학적으로 허용되는 pH 완충제. 다른 구체예에서, pH는 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 7, 약 4.5 내지 약 6.5, 약 4.5 내지 약 6, 또는 약 5 내지 약 6의 범위일 수 있다.
- [0442] 추가로, 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물은 제형에 따라, 첨가제, 가령 다양한 부형제, 붕괴제, 결합제, 염, 윤활제, 국부 마취제 (가령, 리도카인), 희석제, 보존제, 킬레이트제, 완충액, 등장화제(tonicity agent), 소독제, 습윤제, 에멀전화제, 분산제, 안정화제, 용액 어쥬번트, 또는 이의 조합과 적절하게 혼합함으로써, 상기 첨가제와 용해시킴으로써, 또는 상기 첨가제에서 용해시킴으로써 일과적인 방법을 통하여 생성될 수 있다.
- [0443] 설명적으로, 고나도트로핀-방출 호르몬을 포함한 조성물은 겔의 형태로 될 수 있고 조성물은 예를 들어, 약 10 cP (센티푸아즈) 내지 약 300,000 cP의 점도를 가질 수 있다. 다양한 예시적인 구체예에서, 조성물의 점도는 약 100 cP 내지 약 100,000 cP, 약 250 cP 내지 약 400 cP, 약 300 cP 내지 약 400 cP, 약 500 cP 내지 약 100,000 cP, 약 700 cP 내지 약 100,000 cP, 약 200 cP 내지 약 20,000 cP, 약 200 cP 내지 약 10,000 cP, 약 200 cP 내지 약 5,000 cP, 약 200 내지 약 1,000 cP, 약 200 cP 내지 약 600 cP, 약 100 cP 내지 약 600 cP, 약 100 cP 내지 약 500 cP, 약 200 cP 내지 약 500 cP, 약 200 cP 내지 약 450 cP, 또는 약 100,000 cP 내지 약 250,000 cP일 수 있다. 본 명세서에서 설명된 다양한 구체예에 따라서, 조성물의 점도는 약 200 cP, 약 250 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 1,000 cP, 약 15,000 cP, 약 20,000 cP, 약 30,000 cP, 약 40,000 cP, 약 50,000 cP, 약 75,000 cP, 약 100,000 cP, 약 200,000 cP, 또는 약 300,000 cP일 수 있다. 용액의 점도는 해당 분야에서 잘 알려진 기술에 기반하여, 점도계, 가령 유량계를 이용해 측정될 수 있다. 용어 겔은 굳어지지 않는 점성 용액을 포함한다.
- [0444] 전형적으로, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 겔은 약 0.001 내지 약 3.0% 중량/중량 (w/w)의 고나도트로핀-방출 호르몬 또는 이의 염, 더욱 전형적으로 약 0.5-5.0% (w/w) 또는 약 0.1-5.0% (w/w)의 고나도트로핀-방출 호르몬 또는 이의 염, 보존제, 겔 (즉, 점도-조절제, 가령 메틸셀룰로오스), 약 5 내지 약 6에서 pH를 유지시키기 위한 완충액, 및 약 200 내지 약 400 mOsm/kg 사이의 장성을 유지시키기 위한 등장화제를 포함한다.
- [0445] 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에 따라, 조성물은 미경산돈 또는 암태지에게 유효량의 고나도트로핀-방출 호르몬을 전달하는 데에 충분한 시간 동안 표적 조직 (가령, 질 조직)에 조성물이 부착될 수 있도록 충분하게 점성이다. 전형적인 점도는 예를 들어 고나도트로핀-방출 호르몬의 침투율 및 적용되는 고나도트로핀-방출 호르

몬의 정량과 같은 인자에 의존할 것이다. 적절한 점도 조절제는 이온 및 비이온 수용성 폴리머; 가교된 아크릴 산 폴리머; 친수성 폴리머 가령 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머, 및 폴리비닐 알코올; 셀룰로오스 폴리머 및 셀룰로오스 폴리머 유도체, 가령 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 에테르화 셀룰로오스; 검, 가령 트래거캔스 및 잔탄검; 알긴산 나트륨; 젤라틴, 히알루론산 및 이의 염, 키토산, 젤란 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0446] 점도 조절제는 겔, 반죽, 크림, 연고 등의 형태로 될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 조성물은 점도 조절제로서, (가령, 점성 용액을 형성하기 위한) 고나도트로핀-방출 호르몬 및 겔을 포함하고, 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬은 겔을 포함한 조성물로 투여된다. 한 가지 구체예에서, 겔은 하이드로겔, 리포겔, 또는 점성 졸(sol)이다. 또 다른 구체예에서, 겔은 하이드로겔이다. 겔은 참조로서 본 명세서에 편입되는, 예를 들어, 미국 특허 번호 제6,908,623호 및 제7,456,207호에서 설명된 이들 방법과 같은, 해당 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0447] 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 겔 (즉, 점도 조절제)은 폴리사카라이드를 포함한다. 본 명세서에서 설명된 방법 및 조성물에 따라, 폴리사카라이드는 예를 들어, 알기네이트 및 글루코오스, 가령 글리코젠, 전분 (가령, 아밀로오스 및 아밀로펙틴), 셀룰로오스, 및 텍스트란을 포함할 수 있다. 폴리사카라이드는 예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 프로필 셀룰로오스 에스테르, 에테르, 하이드록시-에테르, 하이드록시-알킬, 또는 하이드록시-에스테릴 수 있다. 바람직한 점도를 성취하기 위하여, 충분한 양의 폴리사카라이드가 하나 이상 이용될 수 있다. 전형적으로, 약 0.25 내지 약 10 중량 % 폴리사카라이드 (조성물의 전체 중량에 기반)가 바람직하다. 또 다른 구체예에서, 폴리사카라이드의 중량 %는 약 0.25 중량 % 내지 약 3.0 중량 %, 약 1.0 중량 % 내지 약 7 중량 %, 약 1.0 중량 % 내지 약 4.0 중량 %, 또는 약 1.0 중량 % 내지 약 2.0 중량 %이다. 다른 구체예에서, 폴리사카라이드의 중량 %는 (모두 중량/중량으로) 약 0.1%, 약 0.5 %, 약 0.75%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1.0%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.4%, 약 1.8%, 약 2.0%, 약 5%, 약 8%, 또는 약 10%이다. 조성물의 점도를 증가시키기 위하여, 폴리사카라이드는 해당 분야에 공지된 하나 이상의 비-폴리사카라이드 점증제(viscosifier)와 접합하여 이용될 수 있다. 하나 이상의 폴리사카라이드와 접합하여 이용될 수 있는 비-폴리사카라이드 점증제의 예시는 잔탄검, 알긴산 및 이의 염, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 텍스트린, 수크로오스 및 이의 유도체, 그리고 이의 혼합물을 포함한다. 비-폴리사카라이드 점증제의 양은, 존재한다면, 바람직한 점도에 따라, 약 0.1 중량 % 내지 약 10 중량 %일 수 있다.

[0448] 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 겔은 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 셀룰로오스의 예시적인 구체예는 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 및 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 셀룰로오스는 셀룰로오스 유도체, 바람직하게는 비-이온성 셀룰로오스 에스테르, 에테르, 하이드록시-에테르, 또는 하이드록시-에스테르, 또는 비-이온성 전분 유도체일 수 있다. 전형적으로, 약 0.25 중량 % 내지 약 10 중량 %의 셀룰로오스 (조성물의 전체 중량에 기반)가 바람직하다. 또 다른 구체예에서, 셀룰로오스의 중량 %는 약 0.25 중량 % 내지 약 3.0 중량 %, 약 0.5 중량 % 내지 약 3.0 중량 %, 약 0.5 중량 % 내지 약 4.0 중량 %, 약 1.0 중량 % 내지 약 7 중량 %, 약 1.0 중량 % 내지 약 4.0 중량 %, 또는 약 1.0 중량 % 내지 약 2.0 중량 %이다. 다른 구체예에서, 셀룰로오스의 중량 %는 (모두 중량/중량로) 약 0.1%, 약 0.5 %, 약 0.75%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1.0%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.4%, 약 1.8%, 약 2.0%, 약 5%, 약 8%, 또는 약 10%이다. 균일한 겔이 바람직하다면, 분산제, 가령 알코올, 소르비톨, 또는 글리세린이 첨가될 수 있고, 또는 겔화제가 배산, 기계적인 혼합, 또는 교반, 또는 이의 조합으로 분산될 수 있다.

[0449] 본 명세서에서 설명된 방법을 위한 조성물에서 사용하기 위한 허용되는 안정화제는 L-아미노산, 가령 L-메티오닌을 포함한다. 다른 구체예에서, 이용될 수 있는 안정화제는 폴리사카라이드, 가령 아카시아, 한천, 알긴산, 구아검 및 트래거캔스, 젤라틴 및 합성 및 반-합성 폴리머, 가령 카보머 레진, 셀룰로오스 에테르 및 카르복시메틸 키틴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 안정화제는 일반적으로, (모두 중량/부피로) 약 0.05 내지 약 10%, 약 0.05 내지 약 5%, 약 0.05 내지 약 2.0%, 약 0.05 내지 약 1.0%, 약 0.05 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 0.2%, 약 0.1 내지 약 5%, 약 0.1 내지 약 10%, 약 0.1 내지 약 20%, 약 1 내지 약 5%, 약 1 내지 약 10%, 약 1 내지 약 20%의 양으로 있다. 한 가지 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 안정화제의 존재에서, 조성물의 저장 수명은 적어도 12개월, 적어도 18개월, 또는 적어도 24개월일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 조성물은 약 2 °C 내지 약 8°C의 범위에 있는 온도에서 저장될 수 있다. 불활성 담체는 가령 락토오스, 전분, 텍

스트린, 디칼슘 포스페이트, 및 황산 칼슘이 또한 포함될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 안정화제를 비롯한, 조성물은 적어도 3개월 동안, 화학적으로 안정하고 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 순수, 적어도 99.5% 순수, 또는 적어도 99.7% 순수하게 남아있다.

[0450]

등장화제는 비-이온성 또는 이온성일 수 있다. 설명적으로, 본 명세서에서 설명된 방법을 위한 조성물에서 이용하기 위한 허용되는 등장화제는 예를 들어, 이온성 작용제 가령 염화 나트륨, 염화 칼륨, 또는 평형 염류 용액을 포함한다. 한 가지 구체예에 따라서, 등장화제는 약 200-400 mOsm/kG, 약 220-380 mOsm/kG, 또는 약 250-340 mOsm/kG에서 장성을 성취하기 위한 양으로 존재한다. 비-이온성 등장화제는 디올, 가령 글리세롤, 만니톨, 에리트리톨, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜; 및 당, 가령 수크로오스 및 텍스트로오스를 포함한다. 등장화제는 일반적으로 (모두 중량/부피로) 약 0.05 내지 약 10%, 약 0.05 내지 약 5%, 약 0.05 내지 약 2.0%, 약 0.05 내지 약 1.0%, 약 0.05 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 0.2%, 약 0.1 내지 약 5%, 약 0.1 내지 약 10%, 약 0.1 내지 약 20%, 0.5 내지 약 2.0%, 약 0.6 내지 약 2.0%, 약 0.5 내지 약 1.8%, 약 0.6 내지 약 1.8%, 약 1.0 내지 약 5.0%, 약 1.0 내지 약 10%, 또는 약 1.0 내지 약 20%의 양으로 있다.

[0451]

본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 방법을 위한 조성물에서 이용하기 위한 pH 완충제는 PH 완충제 또는 조성물이 되는 것으로 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 이들 작용제이고 그리고 예를 들어, 아세테이트, 보레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 및 포스페이트 완충액, 이 뿐만 아니라, 다양한 생물학적 완충액, 예를 들어, TAPS, 비신(Bicine), 트리스(Tris), 트리신(Tricine), HEPES, TES, MOPS, PIPES, 카코딜레이트(Cacodylate), 및 MES를 포함한다. 다른 pH 완충제는 염산, 수산화 나트륨, 산화 마그네슘, 인산 칼륨, 비카보네이트, 암모니아, 탄산, 시트르산 나트륨, 시트르산, 아세트산, 인산 수소 이나트륨, 붕사, 붕산 등을 포함한다. 완충제는 일반적으로 (모두 중량/부피로) 약 0.01 내지 약 10%, 약 0.02 내지 약 10%, 약 0.02 내지 약 5%, 약 0.02 내지 약 2.0%, 약 0.02 내지 약 1.0%, 약 0.02 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 10.0%, 약 0.05 내지 약 1.0%, 약 0.05 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 0.2%, 약 0.1 내지 약 5%, 약 0.1 내지 약 10%, 약 0.1 내지 약 20%, 약 1 내지 약 5%, 약 1 내지 약 10%, 약 1 내지 약 20%로 있다.

[0452]

본 명세서에서 설명된 제제에서 이용되는 pH 완충제는 바람직한 pH 범위를 얻기 위해 요구되는 임의의 농도에서 이용될 수 있다. 예를 들어, 완충제는 약 0.001M 내지 약 1M, 약 0.001M 내지 약 2M, 약 0.001M 내지 약 5M, 약 0.05M 내지 약 0.1M, 약 0.05M 내지 약 0.2M, 약 0.05M 내지 약 1M, 0.05M 내지 약 2M, 약 0.05 내지 약 5M, 약 0.1M 내지 약 1M, 약 0.1M 내지 약 2M, 약 0.1M 내지 약 5M의 농도에서 이용될 수 있다. 바람직한 pH 범위를 얻기 위해 요구되는 임의의 양의 완충제는 본 명세서에서 설명된 제제에서 이용될 수 있다. 전형적으로, 제약학적으로 허용되는 pH 완충제는 약 pH 4 내지 약 pH 9의 범위에서 pH를 제공하는 것으로 이용될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 조성물의 pH는 약 3 내지 약 10, 또는 약 4 내지 약 9의 범위일 수 있다. 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, pH는 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 7, 약 4.5 내지 약 6.5, 약 4.5 내지 약 6, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 5.5, 약 4 내지 약 6, 또는 약 4.5 내지 약 5.5의 범위일 수 있다.

[0453]

임의의 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 조성물은 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 보존제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "보존제"는 조성물을 안정화시키는 것, 미생물 성장을 저해시키는 것, 또는 이 둘 모두를 보조하는 작용제 또는 작용제들의 조합을 포함한다. 적합한 보존제의 예시는 파라벤 (가령, 파라하이드록시 벤조산의 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 에스테르), 프로필 갈레이트, 소르빈산 및 이의 나트륨 및 칼륨 염, 프로피온산 및 이의 칼슘 및 나트륨 염, "디옥신(Dioxin)" (6-아세톡시-2,4-디메틸-m-디옥산), "브로노폴(Bronopol)" (2-브로모-2-니트로프로판-1,3-디올) 및 살리실아닐라이드, 가령 디브로모살리실아닐라이드, 트리브로모살리실아닐라이드, "시나릴(Cinaryl)" 100 및 200 또는 "도위실(Dowicil)" 100 및 200 (Cis 이성질체 of 1-(3-클로로알릴-3,5,7-트리아자-1-아자니드아다만탄 클로라이드), 헥사클로로펜, 벤조산 나트륨, 시트르산, 에틸렌 디아민테트라아세트산 및 이의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 부틸 하이드록시아니솔, 부틸 하이드록시톨루엔, 페놀 화합물, 가령 클로로- 및 브로모크레솔 및 클로로- 및 브로모-옥실레놀, 4차 암모늄 화합물, 가령 벤잘코늄 클로라이드, 방향성 알코올, 가령 페닐에틸 알코올, 벤질 알코올 등, 클로로부탄올, 퀴놀린 유도체, 가령 요오도클로로 하이드록시퀴놀린 등을 포함한다. 존재한다면, 보존제의 전체량은 (모두 중량/중량으로) 약 0.005 중량 % 내지 약 2 중량 %, 약 0.001 중량 % 내지 1.0 중량 %, 약 0.005 중량 % 내지 약 0.25 중량 %, 또는 약 0.05 중량 % 내지 약 0.2 중량 %, 전형적으로 약 0.01 중량 % 내지 약 0.1 중량 %이다.

[0454]

임의의 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 방법을 위한 제약학적 조성물은 킬레이트제, 가령 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 것들, 예를 들면, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), 및 N,N-비스(카르복시메틸)글리신 (NTA), 또는 이의 염을 함유할 수 있다. 조성물은 (모두

중량/부피로) 약 0.003 중량 % 내지 약 1.0 중량 %, 약 0.02 중량 % 내지 약 0.2 중량 %, 약 0.01 중량 % 내지 약 1.0 중량 %, 또는 약 0.02 중량 % 내지 약 0.5 중량 %의 킬레이트제를 함유할 수 있다.

[0455]

본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 항균제는 본 명세서에서 설명된 방법을 위한 조성물 안에 포함될 수 있다. 이러한 작용제는 5-클로로-2-(2,4-디클로로페녹시)-페놀, 8-하이드록시퀴놀린, 구리 II 화합물, 프탈산, 클로르헥시딘, 알렉시딘, 헥세티딘, 상귀나린, 벤잘코늄 클로라이드, 살리실아닐라이드, 도미펜 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 테트라데실피리디늄 클로라이드, N-테트라데실-4-에틸피리디늄 클로라이드, 옥테니딘, 아이오딘, 설폰아미드, 비스비구아니드, 페놀수지, 델모피놀, 옥타피놀, 및 다른 피페리디노 유도체, 및 니신 제조물, 임의의 적합한 항생제, 가령 오구멘틴, 아목시실린, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 메트로니다졸, 네오마이신, 카나마이신, 및 클린다마이신, 및 적용가능한 경우 임의의 이들 화합물의 임의의 염, 및 이들 화합물의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또 다른 구체예에서, 항진균 화합물은 단독으로 또는 상기-설명된 항균제 중 어느 하나와 조합하여 포함될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 조성물에서 이용하기에 적합한 항진균제는 나이스타틴, 미코나졸, 에코나졸 니트레이트, 클로트리마졸, 및 플루사이토신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 항균제 또는 항진균제는 (모두 중량/부피로) 약 0.01 내지 약 10%, 약 0.01 내지 약 5%, 약 0.01 내지 약 2.0%, 약 0.01 내지 약 1.0%, 약 0.01 내지 약 0.5%, 약 0.01 내지 약 0.2%, 0.05 내지 약 10%, 약 0.05 내지 약 5%, 약 0.05 내지 약 2.0%, 약 0.05 내지 약 1.0%, 약 0.05 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 0.2%, 약 0.1 내지 약 5%, 약 0.1 내지 약 10%, 약 0.1 내지 약 20%, 약 1 내지 약 5%, 약 1 내지 약 10%, 약 1 내지 약 20%의 양으로 본 명세서에서 설명된 제제에 첨가될 수 있다.

[0456]

본 명세서에서 설명된 방법을 위한 조성물의 임의의 구체예에서, 항산화제가 또한 첨가될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 이용된 항산화제는 베타-카로틴, 비타민 E, 비타민 C, 비타민 A, 토코페롤, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔, 3차-부틸하이드로퀴논, 프로필 갈레이트, 아스코르빈산, 메타중아황산 나트륨, 요산, 카로테노이드, 플라보노이드, 멜라토닌, 및 에톡시퀸을 포함할 수 있다. 항산화제는 (모두 중량/부피로) 약 0.01 내지 약 10%, 약 0.01 내지 약 5%, 약 0.01 내지 약 2.0%, 약 0.01 내지 약 1.0%, 약 0.01 내지 약 0.5%, 약 0.01 내지 약 0.2%, 0.05 내지 약 10%, 약 0.05 내지 약 5%, 약 0.05 내지 약 2.0%, 약 0.05 내지 약 1.0%, 약 0.05 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 0.2%, 약 0.1 내지 약 5%, 약 0.1 내지 약 10%, 약 0.1 내지 약 20%, 약 1 내지 약 5%, 약 1 내지 약 10%, 약 1 내지 약 20%의 양으로 본 명세서에서 설명된 제제에 첨가될 수 있다.

[0457]

한 가지 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 방법에서 이용하기 위한 고나도트로핀-방출 호르몬은 조성물 내에 있고 조성물은 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화 나트륨, 시트르산 나트륨, L-메티오닌, 시트르산, 트립토텐린, 및 메틸셀룰로오스를 포함한다. 또 다른 측면에서, 조성물은 부피 당 약 0.09% 중량의 양으로 메틸파라벤, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 프로필파라벤, 부피 당 약 0.91% 중량의 양으로 염화 나트륨, 부피 당 약 0.186% 중량의 양으로 시트르산 나트륨, 부피 당 약 0.1% 중량의 양으로 L-메티오닌, 부피 당 약 0.07% 중량의 양으로 시트르산, 부피 당 약 0.01% 중량의 양으로 트립토텐린, 그리고 부피 당 약 1.2% 중량의 양으로 (또는 약 250 cP 내지 약 400 cP의 점도로) 메틸셀룰로오스를 포함한다.

[0458]

본 명세서에서 설명된 방법을 위한 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물은 본 명세서에서 설명된 방법에서 이용될 때 미경산돈에서 수정 시간을 동기화하는 데에 효과적인 양으로 고나도트로핀-방출 호르몬을 함유한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "고나도트로핀-방출 호르몬"은 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체 및 유도체, 그리고 고나도트로핀 방출 호르몬 작동제 및 길항제를 비롯한, 임의의 고나도트로핀 방출 호르몬을 나타낸다. 다른 구체예에서, 황체형성 호르몬 또는 인간 융모성 고나도트로핀, 또는 이의 유도체 또는 유사체, 그리고 이의 조합은 고나도트로핀-방출 호르몬 대신에, 또는 고나도트로핀-방출 호르몬과 조합하여 이용될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "황체형성 호르몬"은 황체형성 호르몬 유사체 및 유도체, 그리고 황체형성 호르몬 작동제 및 길항제를 비롯한, 임의의 황체형성 호르몬을 나타낸다. 한 가지 구체예에서, 황체형성 호르몬은 합성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 황체형성 호르몬은 LH일 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 제5,444,167호를 참고, 이는 참조로서 본 명세서에 편입됨). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "인간 융모성 고나도트로핀"은 인간 인간 융모성 고나도트로핀 유사체 및 유도체, 그리고 인간 융모성 고나도트로핀 작동제 및 길항제를 비롯한, 임의의 인간 융모성 고나도트로핀을 나타낸다. 한 가지 구체예에서, 인간 융모성 고나도트로핀은 합성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 인간 융모성 고나도트로핀은 hCG일 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 제6,469,139호, 제4,400,316호, 및 제4,804,626호를 참고, 이들은 본 명세서에서 참조로서 편입됨). 또 다른 구체예에서, eCG, hCG, 및 LH는 본 명세서에서 설명된 방법에서 이용되지 않는다.

[0459]

한 가지 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 합성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호

르몬은 아세테이트 형태로 될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 GnRH (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) (예를 들어, 미국 특허 번호 제5,688,506호를 참고, 이는 참조로서 본 명세서에 편입됨) 또는 트립토텔린 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)일 수 있다.

[0460]

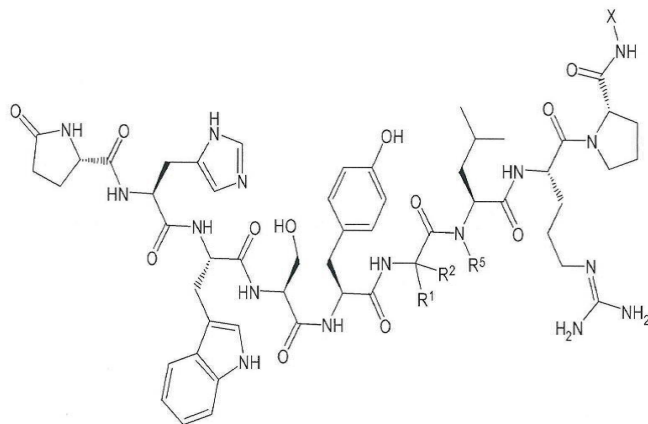
본 명세서에서 이용하기 위한 고나도트로핀 방출 호르몬 작동제의 예시는 류프롤리드, 나파렐린, 부세렐린, [DAIa⁶, 데스 Gly-NH₂¹⁰]GnRH, [DLys⁶]GnRH, [DAIa⁶]GnRH, [2-Me-Ala⁶]GnRH, [D-α-아미노부티로일⁶, 데스-GlyNH₂¹⁰]GnRH, 트립토텔린, 루트렐린, 고세렐린, 데스로렐린, 및 히스트렐린을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 고나도트로핀-방출 호르몬 작동제는 전형적으로 위치 6과 10에서 천연 고나도트로핀 방출 호르몬 데카펩티드가 특이적인 아미노산으로 치환 후, 형성된다. 트립토텔린은 위치 6에서 오직 단일 치환만 있는 고나도트로핀 방출 호르몬 작동제의 예시이다.

[0461]

고나도트로핀 방출 호르몬 길항제의 예시는 안타이드(Antide) (화학식 D-Ac-D-2-Nal¹-DpClPhe²-D-3-Pal³-Ser⁴-NiLys⁵-D-NicLys⁶-Leu⁷-ILys⁸-Pro⁹-D-Ala¹⁰으로 표현되는 데카펩티드), [Ac-D4ClDpHe¹, D4ClDpHe², DTrp³, DArg⁶, DAIA¹⁰]GnRH, [Ac-4ClDpHe², D₃Pal³, Arg⁵, D₂Nal⁶, DAIA¹⁰]GnRH, [Ac-D2-Nal¹, 4ClDpHe², DTrp³, DArg⁶, DAIA¹⁰]GnRH, [Ac-D2 Nal¹, 4FDPhe², DTrp³, DArg⁶]GnRH, [Ac-D2Nal¹, 4ClDpHe², DTrp³, DhArg(Et₂)⁶, DAIA¹⁰]GnRH, 및 [Ac-Nal¹, DME4ClPhe², DPal³, Ser⁴, Tyr⁵, DArg⁶, Le⁷, ILys⁸, Pro⁹, DAIA¹⁰]GnRH를 포함한다.

[0462]

본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 다음 화학식 (I) 또는 이의 용매 화합물, 수화물, 또는 제약학적으로 허용되는 염의 고나도트로핀-방출 호르몬이 이용될 수 있다:



[0463]

여기서

[0464]

R¹ 및 R²는 각각의 경우에 독립적으로 수소이고, 또는 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 선택적으로 치환되고, 또는 R¹ 및 R² 및 부착된 탄소는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하고;

[0466]

R⁵는 수소 또는 알킬이고; 그리고

[0467]

X는 수소이고, 또는 X는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알킬렌-카르복사미드, 및 HNC(O)NR³R⁴로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 R³ 및 R⁴는 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택됨.

[0468]

또 다른 구체예에서, R¹은 메틸렌-아릴이다. 또 다른 구체예에서, 아릴은 페닐 또는 4-하이드록시페닐이다. 또 다른 구체예에서, R¹은 메틸렌-헤테로아릴이다. 또 다른 구체예에서, 헤테로아릴은 피리딜, 티아졸릴, 피리다졸릴, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 및 벤즈이미다졸릴로 구성된

군에서 선택되고; 그리고 R^2 는 수소이고 또는 메틸이다. 여러 가지 다른 구체예에서, R^1 은 2-메틸프로필이고, R^1 은 2-나프틸메틸이고, R^1 은 t-부톡시메틸이고, R^1 은 메틸이고, R^1 은 4-아미노부틸이고, R^1 은 에틸이고, R^1 및 R^2 는 메틸이고, R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, 또는 R^1 은 벤질이다.

[0469] 추가적인 구체예에서, R^2 는 수소이고, R^2 는 수소이고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬은 R^1 이 부착되는 탄소에서 R-입체배치를 가지고 R^2 는 수소이고 고나도트로핀-방출 호르몬은 R^1 이 부착되는 탄소에서 S-입체배치를 가지고, 또는 R^2 는 수소이고 그리고 고나도트로핀-방출 호르몬은 R^1 이 부착되는 탄소에서 R-입체배치와 R^1 이 부착되는 탄소에서 S-입체배치를 가진 고나도트로핀-방출 호르몬의 혼합이다.

[0470] 추가적인 구체예에서, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고, X는 에틸이고, X는 수소이고, R^5 는 수소이고, 또는 R^5 은 메틸이다.

[0471] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R^1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R^5 는 수소이고; 그리고 R^1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이다.

[0472] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R^1 은 수소이고, R^2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R^5 는 수소이다.

[0473] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R^1 은 1H-1-벤질-이미다졸-4-일-메틸이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이다.

[0474] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R^1 은 2-메틸프로필이고, R^2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R^5 는 수소이다.

[0475] 또 다른 구체예에서, X가 $CH_2(CO)NH_2$ 인 이전에 설명된 구체예 중 어느 하나가 제공된다.

[0476] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 2-나프틸메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R_5 는 수소이다.

[0477] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 t-부톡시메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 에틸이고; R_5 는 수소이고; 그리고 R_1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이다.

[0478] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 벤질이고, R_2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R_5 는 수소이고; 그리고 R_1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이다.

[0479] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 t-부톡시메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 $HN(CO)NH_2$ 이고; 그리고 R_5 는 수소이다.

[0480] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 에틸이고; 그리고 R_5 는 수소이다.

[0481] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 수소이고; R_5 는 수소이고; 그리고 R_1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이다.

[0482] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 1H-인돌-3-일-메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 에틸이고; R_5 는 메틸이고; 그리고 R_1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이다.

[0483] 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 화학식 I의 호르몬이고 여기서 R_1 은 메틸이고, R_2 는 수소이고, X는 $CH_2(CO)NH_2$ 이고; R_5 는 수소이고; 그리고 R_1 이 부착되는 탄소의 입체 배치는 R이다.

[0484] 본 명세서에서 이용되는 고나도트로핀-방출 호르몬, 가령 상기 화학식에서 설명된 것들은 제약학적으로 허용되는 비-독성 염 또는 복합체의 형태로 투여될 수 있다. 염은 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 탄네이트, 말

레에이트, 아세테이트, 벤조에이트, 석시네이트, 알기네이트, 말레이트, 아스코르베이트, 타르트레이트 등과 같은 산 부가염을 포함한다. 복합체는 예를 들어 아연, 바륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 등과 같은 금속과 이루어질 수 있다.

[0485]

본 명세서에서 설명된 방법에서 이용하기 위한 허용가능한 호르몬의 추가적인 예시는 프로스타글란딘, 프로게스토겐, 프로게스테론, 안드로겐, 테스토스테론, 에스트로겐, 및 에스트라디올, 이의 유도체와 유사체, 이의 조합 등을 포함한다. 본 명세서에서 설명된 방법에서, 발정기를 동기화하는 데에 이용되는 호르몬은 알트레노게스트일 수 있다 (Intervet, Inc. Summit, New Jersey로부터의 MATRIX®). 발정기를 동기화하는 데에 이용되는 호르몬 (가령, 알트레노게스트 또는 임의의 다른 적합한 프로게스틴)은 급식함으로써, 예를 들어, 미경산돈의 사료와 호르몬을 혼합함으로써 또는 미경산돈의 사료에 호르몬을 적용시킴으로써 미경산돈에게 투여될 수 있다. 미경산돈에게 알트레노게스트를 공급하기 위한 방법은 해당 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 한 가지 구체예에서, 0.22% 알트레노게스트 용액 (또는 임의의 다른 적합한 농축물)은 미경산돈 당 15 mg의 알트레노게스트를 미경산돈의 사료에 14일 동안 매일 1회 투여하는 데에 이용될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 0.22% 알트레노게스트 용액 (또는 임의의 다른 적합한 농축물)은 미경산돈 당 20 mg의 알트레노게스트를 미경산돈의 사료에 18일 동안 매일 1회 투여하는 데에 이용될 수 있다. 알트레노게스트 또는 발정기를 동기화하기 위한 또 다른 호르몬 (가령, 임의의 다른 적합한 프로게스틴)의 투여를 위한 임의의 다른 적합한 요법이 본 발명에 따라 이용될 수 있다. 발정기를 동기화하기 위한 호르몬은 급식에 의한 것을 포함하여, 해당 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 미경산돈에게 투여될 수 있다.

[0486]

본 명세서에서 설명된 방법 및 조성물에 따라 이용하기 위해 효과적인 고나도트로핀-방출 호르몬의 양은 고나도트로핀-방출 호르몬의 분자량, 이의 투여 경로, 그리고 상기 호르몬이이의 원형인지 아닌지를 비롯한, 많은 파라미터에 의존한다. 본 명세서에서 설명된 바와 같은 호르몬의 "유효량"은 본 명세서에서 설명된 방법을 이용하여 미경산돈 또는 암태지에서 배란을 동기화하거나 수정 시간을 동기화하는 데에 충분한 양이다.

[0487]

미경산돈 또는 암태지에게 투여되어야 할 고나도트로핀-방출 호르몬의 유효량은 약 100 ng 내지 약 2000 µg, 약 100 ng 내지 약 1000 µg, 약 100 ng 내지 약 500 µg, 약 1 µg 내지 약 2000 µg, 약 1 µg 내지 약 500 µg, 약 1 µg 내지 약 100 µg, 약 1 µg 내지 약 50 µg, 약 1 µg 내지 약 10 µg, 약 10 µg 내지 약 2000 µg, 약 10 µg 내지 약 1000 µg, 약 10 µg 내지 약 500 µg, 약 10 µg 내지 약 100 µg, 약 10 µg 내지 약 50 µg, 약 50 µg 내지 약 2000 µg, 약 50 µg 내지 약 1000 µg, 약 50 µg 내지 약 500 µg, 약 50 µg 내지 약 300 µg, 약 50 µg 내지 약 200 µg, 약 100 µg 내지 약 200 µg, 약 100 µg 내지 약 300 µg, 약 100 µg 내지 약 500 µg, 약 100 µg 내지 약 1000 µg, 약 200 µg 내지 약 2000 µg, 또는 약 0.05 mg 내지 약 50 mg의 범위일 수 있다. 다양한 예시적인 측면에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 약 1 µg, 약 2 µg, 약 5 µg, 약 10 µg, 20 µg, 약 50 µg, 약 75 µg, 약 100 µg, 약 150 µg, 약 180 µg, 약 200 µg, 약 225 µg, 약 250 µg, 약 300 µg, 약 400 µg, 약 500 µg, 약 750 µg, 약 1000 µg, 약 1500 µg, 또는 약 2000 µg의 고나도트로핀-방출 호르몬 용량으로 미경산돈 또는 암태지에게 투여될 수 있다. 고나도트로핀-방출 호르몬은 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 고나도트로핀-방출 호르몬은 배란을 동기화하기 위한 임의의 추가적인 호르몬 없이 투여된다.

[0488]

본 명세서에서 설명된 방법을 위해 이용되는 조성물내 고나도트로핀-방출 호르몬은 예를 들어, 약 0.1 µg/mL, 약 0.5 µg/mL, 약 1 µg/mL, 약 5 µg/mL, 약 10 µg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 500 µg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 400 µg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 300 µg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 200 µg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 150 µg/mL, 약 50 µg/mL 내지 약 250 µg/mL, 또는 약 100 µg/mL의 농도로 투여될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 조성물은 예를 들어 0.1 mL, 0.5 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4mL, 또는 5 mL의 투약 부피를 비롯한 다양한 부피로 투여될 수 있다. 투여를 위한 임의의 적합한 부피는 예를 들어, 동물에게 투여되는 경로, 호르몬이 투여되는 동물의 크기, 호르몬이 투여되는 동물의 종, 그리고 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 요인에 따라서, 이용될 수 있다.

[0489]

본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 본 명세서에서 설명된 방법에 따라 난소 여포 배란을 자극하고 배란을 동기화하는 데에 효과적인 양으로 투여된다. 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량은 1) 침착 카테터의 이용, 2) 수동 투여, 3) 주사, 또는 제약학적 조성물을 투여하기 위한 해당 분야에서 인지된 임의의 다른 수단, 예를 들어 제약학적 조성물, 가령 호르몬을 함유한 조성물을 질 내로 투여하기 위한 해당 분야에서 인지된 임의의 다른 수단으로 구성된 군에서 선택된 방법을 이용하여 투여될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 한 마리 이상의 미경산돈 또는 암태지에게 투여될 수 있다.

- [0490] 질내 투여 외에도, 효과적인 고나도트로핀-방출 호르몬 투여를 위한 방법의 예시는 예를 들어 피하로, 근육 내로, 복강 내로, 척추강 내로, 또는 정맥 내로, 또는 허용되는 담체와 조합하여, 미경산돈 또는 암태지에게로의 비경구 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 수단은 바늘 (미세바늘) 주입기, 무-바늘 주입기 및 주입 기술을 포함한다. 본 발명에 따라 이용하기 위한 비경구 조성물은 1회 이상의 용량의 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물을 포함하는 재구성가능 리오피리제이트(lyophilizate)의 형태로 될 수 있다. 비경구 제형의 예시는 잘 알려진 허용가능한 액상 담체, 가령 액상 알코올, 글리콜 (가령, 폴리에틸렌 글리콜), 글루코오스 용액 (가령, 5%), 에스테르, 아마이드, 멸균수, 완충 염 (포스페이트 또는 아세테이트와 같은 완충액을 포함; 가령, 등장성 염)내 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물의 수성 용액을 포함한다.
- [0491] 본 명세서에서 설명된 임의의 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 방법에서 이용하기 위한 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물은 국부적으로 미경산돈 또는 암태지에게 투여될 수 있다. 본 명세서에서 이용하기 위한 국부적인 투여 방법의 예시는 국소적, 질내, 및 직장내 투여를 포함한다. 이 구체예에서 이용하기 위한 제형의 예시는 크림, 연고, 젤, 반죽, 분말, 로션, 경피 패치, 자궁내 장치, 질내 고리, 및 질정을 포함한다. 하나의 예시적인 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물은 미경산돈 또는 암태지의 앞쪽 질 내로 투여된다. 고나도트로핀-방출 호르몬은 또한, 가령, 기존 좌제 기제, 가령 코코아 버터, 카르보왁스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세라이드를 함유한, 좌제와 같은 질 또는 직장 조성물로 조제될 수 있으며, 이들 모두 실온에서는 굳어 있지만, 체온에서는 녹는다.
- [0492] 고나도트로핀-방출 호르몬은 임의의 유용한 절차 및 임의의 효과적인 용량에 의해 미경산돈 또는 암태지에게 투여될 수 있고 알약, 펠렛, 또는 캡슐과 같은 해당 분야에 공지된 경구 제형을 비롯한, 적합한 제형이 이용될 수 있으며, 그리고 효과적인 용량은 표준 또는 변형된 방출 제형으로 투여될 수 있다. 변형된 방출 투약 제제는 지연, 지속, 박동, 조절, 표적, 및 프로그램화 방출 제제를 포함한다.
- [0493] 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물은 또한 적합한 고체 상 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예시는 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 여러 가지 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리머, 가령 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0494] 또 다른 예시적인 측면에서, 본 명세서에서 설명된 방법에서 이용하기 위한 고나도트로핀-방출 호르몬은 키트의 형태로 될 수 있다. 키트는 본 명세서에서 설명된 바와 같은 고나도트로핀-방출 호르몬의 용량 또는 다수의 용량을 포함할 수 있다. 이 구체예에서, 키트는 미경산돈 또는 암태지에게 호르몬 조성물의 적용을 위하여 수동 투여를 위한 도포용 도구, 침착 카테터, 및/또는 주사기를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 고나도트로핀-방출 호르몬은 본 명세서에서 설명된 바와 같은 겔을 포함한 조성물 내에 있다. 한 가지 예시적인 구체예에서, 키트는 미경산돈 또는 암태지에게 투여하기 전 혼합하기 위하여 고나도트로핀-방출 호르몬과 겔을 별도로 포함할 수 있고, 또는 그들은 하나의 조성물 안에 함께 있을 수 있다. 또 다른 구체예에서, 키트는 즉시 투여를 위해 관에서 혼합되는 고나도트로핀-방출 호르몬 및 겔을 포함할 수도 있다.
- [0495] 또 다른 구체예에서, 키트는 사용 설명서를 포함한다. 설명서는 수정이 1회 이상의 인공 수정을 통하여 이루어져야 한다는 점을 명시할 수 있다. 설명서는 또한, 본 명세서에서 설명된 바와 같은, 미경산돈에게 고나도트로핀-방출 호르몬 및 발정기를 동기화하기 위한 호르몬을 투여하는 시기, 그리고 인공 수정 시기를 제공할 수 있다.
- [0496] 또 다른 구체예에서, 제조품이 제공된다. 제조품은 본 명세서에서 설명된 방법에서 이용하기 위한 본 명세서에서 설명된 임의의 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물을 포함할 수 있다. 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물은 제1 용기, 예를 들어 유리 바이알(vial), 가령 고무 마개 및/또는 알루미늄으로 된, 찢어낼 수 있는 봉인지가 있는 앰버(amber) 유리 바이알 안에 있을 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제1 용기는 플라스틱이거나 알루미늄일 수 있고, 그리고 제1 용기는 밀봉될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제1 용기는 빛으로부터 조성물을 추가로 보호하기 위해 제2 용기 내에 포함될 수 있다. 제2 용기는 예를 들어, 판지일 수 있다. 이들 구체예 중 어느 하나가 또한 상기 설명된 키트 구체예에 적용되고, 그리고 본 명세서에서 설명된 임의의 고나도트로핀-방출 호르몬 조성물 구체예가 제조품에 적용될 수 있다.
- [0497] **실시예**
- [0498] 실시예 1
- [0499] 연구 설계 및 처리

- [0500] 모든 미경산돈에게 15 mg/미경산돈/일의 권장물로 14일 동안 탑-드레스(top-dress)로서 MATRIX[®]를 개별적으로 공급하였다. 미경산돈에게 MATRIX[®] 급식 (제0일 아침에 마지막 탑 사료(top feed))을 중단하고 처리를 배분하였다. MATRIX[®] 중단 (마지막 탑-드레스) 후 96시간에 트립토텐린 없이 1.2% 메틸셀룰로오스 겔 제제로 대조군을 처리하였다. 나머지 미경산돈은 MATRIX[®] 중단 후 여러 시간에 겔 내로 1.2% 메틸셀룰로오스 겔 제제내, 아세테이트로서, 200 mcg 트립토텐린을 받았다. 네 가지 처리는 다음과 같다: 1) MATRIX[®] 중단 후 96시간에 비히클 겔 (VG) 처리, 2) MATRIX[®] 중단 후 96시간에 트립토텐린 겔 (TG) 처리, 3) MATRIX[®] 중단 후 120시간에 TG 처리 그리고 4) MATRIX[®] 중단 후 144시간에 TG 처리. 아래에서 설명되는 바와 같이 모든 미경산돈을 그들의 발정기 및 배란 상태에 대하여 모니터링하였다. 반복실험 1에 포함되는 미경산돈은 성장/완료 헛간(grow/finish barn)에 있는 말단 라인 상업적 생산 미경산돈으로부터 선별하였다. 1회 이상의 발정기 기간으로 명시된 바와 같이, 성 성숙은 MATRIX[®] 급식의 시작에 앞서 확인되지 않았다. 반복실험 2에 포함되는 미경산돈은 모계 미경산돈 모집단으로부터 선별하였다. 성 성숙은 MATRIX[®] 급식의 시작에 앞서 확인되고 기록된 적어도 하나의 발정기 기간으로 확인되었다.
- [0501] 검사 물질
- [0502] 트립토텐린 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)은 Bachem, Torrance, CA로부터 아세테이트 형태로 공급되었다 (아이템 H-4075 CGMP 등급). 트립토텐린 겔 (200 µg/2 mL)은 Methocel Premium A4000 (Dow Chemical), 시트레이트 완충액 (pH 5.5), NaCl, (잠재적인 안정화제로서) 메티오닌 및 EDTA 그리고 (보존제로서) 메틸 및 프로필 파라벤으로 구성된 겔로 Argenta (Auckland, NZ)에 의해 조제되었다. 54 밀리리터의 트립토텐린 겔 (100 mcg 트립토텐린 아세테이트/mL)은 그레이 부틸 파마슈티컬 세럼 바이알 마개(Gray Butyl Pharmaceutical Serum Vial Stopper (73828A-SS))와 표준 알루미늄 봉인지 (Standard Aluminum Seal (SAS20NAT))가 있는 앰버 보로실리케이트 글래스 세럼 바이알(Amber Borosilicate Glass Serum Vial (610206-50)) 안에 포장되었다. 트립토텐린 겔 비히클은 트립토텐린 또는 잠재적인 안정화제, 메티오닌 및 EDTA를 함유하지 않았다는 점을 제외하고, 트립토텐린 겔에서와 동일한 제제 부형제를 함유하였다. MATRIX[®]는 미국 시판 형태로 제공되었다.
- [0503] 발정기 관찰
- [0504] 처리-후 발정기 탐지를 위하여, 미경산돈을 개별적인 우리에 두었다. 수태지를 분리된 방에 두었고, 밋/또는 적어도 12 m 멀리 그리고 바람이 부는 쪽에 두었다. 발정기의 조짐을 유발하기 위하여, 성숙 수태지는 미경산돈이 있는 상자 앞의 좁은 통로를 천천히 걸었으며, 이는 최대 5분 동안 수태지로부터의 시각적, 청각적 및 후각적 신호에 각각의 검사 미경산돈을 노출시키는 것이다. 상품생산 농가에서 표준 방식을 유지하는 것에 있어서, 수태지가 미경산돈이 있는 상자 앞 가까이에 있는 동안, 숙련된 사람이 측면을 문지르면서 미경산돈의 중간부에 등 압력(back pressure)을 적용함으로써 발정기를 검사하였다. 미경산돈이 귀 반사의 몇 가지 표시와 함께 그리고 발정은 없이, 등 압력에 대해 부동일 때 발정기가 확인되었다.
- [0505] 반복실험 1의 경우, 제5일 내지 제8일에 매일 1회 미경산돈에서 발정기 탐지를 수행하였다. 반복실험 2의 경우, 제0일 내지 제8일에 매일 1회 미경산돈에서 발정기 탐지를 수행하였다.
- [0506] 배란 모니터링
- [0507] 경직장 초음파검사로 모든 미경산돈의 배란 상태를 모니터링하였다. 반복실험 1의 경우, 배란을 제5일에 2회, 그 다음 제6일 내지 제8일에 하루 3회 모니터링하였다. 반복실험 2의 경우, 배란을 제5일 내지 제8일에 하루 3회 모니터링하였다. 이러한 목적을 위해 직장 내로의 삽입을 촉진하기 위한 고정-각 PVC 안정화 로드(rod)에 부착되는 7.5 MHz 직선 어레이 변환기를 가진 Aloka 500 초음파 기기를 이용하였다. 변환기와 PVC 로드를 부인과학적 윤활제로 코팅하고 그리고 난소가 가시화될 때까지, 한 번에 직장 내로 부드럽게 삽입하였다. 각각의 스캐닝으로 (0.1 mm에 가까운) 3개의 가장 큰 여포의 지름을 기록하였다. 미경산돈은 큰 여포 (≥ 6.5 mm)의 수가 3 미만으로 떨어졌을 때, 배란된 것으로 표명되었다.
- [0508] 투여
- [0509] 인공 수정을 위해 이용된 것들과 유사한 카테터로 자궁경관보다 대략 1-2 cm 이내 뒤에 단일 2 mL 용량의 트립

토렐린 겔 또는 비히클 겔을 침착시켰다. 카테터에 부착된 표준 다용량 도포기를 이용하여 용량을 전달하였다. 각각의 미경산돈에 대하여 카테터를 둘러싸는 새로운 일회용 덮개(sheath)를 이용하였다.

[0510] 통계 분석

[0511] SAS의 혼합 모델 절차를 이용하여 데이터를 분석하였다. 모델은 MATRIX[®]의 마지막 급식 후 처리 시간, 반복실험, 및 반복된 상호작용에 의한 처리의 주요 효과를 포함하였다. $P < 0.05$ 에서 T 검사를 이용하여 최소 제곱 평균 추정치에 대해 처리 간의 차이를 검사하였다. 데이터 정상상태의 추정에 대하여 분석을 위한 데이터를 검사하였다.

[0512] 결과

[0513] 반복실험 1에서 5마리의 미경산돈 그리고 반복실험 2에서 3마리의 미경산돈은 처리와 관련이 없다는 이유로 데이터 분석으로부터 제외되었다. 결과는 도 1과 2에 제시되며, 여기서 표로 나타난 데이터는 각각, 반복실험 1과 2에 대하여 표 1과 2에 제시되었다. 반복실험 1과 비교하여 반복실험 2에서 더 많은 미경산돈에서 MATRIX[®] 후 발정기가 탐지되었다.

[0514] 성적으로 더욱 성숙하고 반복실험 2에서 고도로 유지되는 환경의 사육 시설에 있던 PIC C-22 성숙 라인 암컷과 비교하여 더 낮은 수준의 성 성숙의 교배종 PIC C-22 X 라인 337 말단 라인 암컷으로 최종 연구 시설에서 반복 실험 1을 수행하였다. 더 낮은 백분율의 미경산돈은 반복실험 2와 비교하여 반복실험 1에서 MATRIX[®] 급식 전에 그들의 첫 번째 발정기를 나타내었다. 반복실험 1과는 상이한 위치에서 반복실험 2가 수행되었다는 것뿐만 아니라, MATRIX[®] 급식의 시작 전 모든 미경산돈에서 문서 기록된 발정 주기에 의해 입증된 바와 같이, 성 성숙도 또한 반복실험 2의 미경산돈이 더 컸다. 반복실험 1에서, 발정 주기는 MATRIX[®] 급식의 시작 전 모든 미경산돈에서 확실하게 문서 기록될 수 없었다.

[0515] 마지막 MATRIX[®] 급식에서부터 배란까지의 간격은 처리 및 반복실험에 의해 영향을 받았다. 트립토렐린 겔 처리에서부터 배란까지의 간격은 처리 후 40-48시간에 피크(peak)일 것으로 예상된다. 따라서, MATRIX[®]에서부터 배란까지의 간격은 트립토렐린 겔이 MATRIX[®]-후 96, 120 또는 144시간에 투여될 때 차이가 있을 것으로 예상된다. 이것은 표 4에서 나타나고 도 3에서 도시된다. 각각의 군에 대하여 처리 후 48시간에 배란 피크가 발생하였다. 하지만, 피크는 각각, 96, 120 및 140시간 처리군에 대하여 MATRIX[®]-후 144, 168 및 192시간이었다. 비히클 처리된 군은 동시발생하는 배란 피크를 나타내지 않았지만, 이보다는 배란 퍼센트에서의 안정된 증가를 나타내었으며, 여기서 상기 퍼센트는 트립토렐린 겔 처리된 미경산돈에서 관찰된 것과 동일한 수준을 절대 달성하진 않았다.

[0516] 반복실험의 효과 또는 아마도 더욱 중요한, 성 성숙의 영향은 표 1과 표 2의 비교로 나타난다. 표 2에 제시된 미경산돈은 성적으로 더 성숙하다는 점이 확인되었고, 반면에, 반복실험 또는 표 1에서의 미경산돈은 그렇지 않았다. 차이는 도 1과 2에서 나타날 수 있다. 성적으로 성숙한 미경산돈 (도 2)은 각각의 세 가지 처리 시간 동안 트립토렐린 겔 처리 후 48시간에 더 높은 배란 반응을 입증하였다. 예를 들어, TG 120 처리 시간에 반복실험 1의 경우 60%인 것과 비교하여 반복실험 2의 경우 90%였다. 미경산돈의 이들 두 가지 군 사이에서 성 성숙의 수준의 차이가 있었지만, 도 1을 도 2와 그리고 도 3에서 제시된 데이터와 비교할 때 일관된 경향이 명확하다. 144시간에 처리된 비히클 대조 및 트립토렐린 겔 미경산돈에 대한 배란 곡선의 시간은 미성숙 (도 1) 또는 성숙 (도 2)인 것과 관계없이, 거의 동일하고, 도 3에서의 조합된 플롯은 144시간에 트립토렐린 겔로의 처리가 효과적으로 배란을 동기화하지 않았다는 점을 제시한다. 144시간 처리 시간은 명백하게, 다수의 미경산돈에서 LH의 내생 방출 후이고 따라서, 동기화된 배란을 유도하는 것은 너무 늦다. 하지만, 144시간에 처리는 트립토렐린 겔-후 40 내지 48시간에 미성숙 미경산돈 (도 1)에서 배란을 진전시키고 동기화하였고, 반면에 성적으로 성숙한 미경산돈 (도 2)에서는 100%의 미경산돈은 이미 40시간 내에 배란되었다는 점에 주목하는 것이 흥미롭다. 이들 데이터는 상이한 처리 시간이 성숙 미경산돈과 비교하여 성적으로 미성숙한 것에게 권고될 수 있다는 점을 제시한다.

[0517] 96 또는 120시간 중 하나에서 트립토렐린 겔 처리는 비히클 대조 처리된 미경산돈 또는 144시간에 처리된 미경산돈보다 더 많은 동시발생 배란을 진전시키고 유발하였다. 48시간 이내에 배란하는 미경산돈의 비율 그리고 배란의 동시성은 96시간에 처리된 미경산돈 (54.2%)과 비교하여 120시간에 처리된 미경산돈 (72%)에서 더 컸다

(표 4). 성적으로 성숙한 미경산돈에 대하여 (도 2 및 표 2), 차이는 각각, TG 120 및 TG 96에 대해 48시간 이내에 90.0% 및 77.8% 배란으로 더욱 두드러졌다. 이들 데이터는 마지막 MATRIX[®] 급식 후 120시간이 처리를 위해 더욱 효과적인 시간이라는 점을 입증한다.

표 1

반복실험 1 에서 MATRIX[®]의 마지막 급식 및 VG 또는 TG 처리 후 여러 가지 시간 간격에서 배란하는 미경산돈의 누적 백분율.

MATRIX- 후 시간	VG 96 (n=15)		TG 96 (n=15)		TG 120 (n=15)		TG 144 (n=14)	
	VG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트
128	32	0.0%	32	0.0%	8	0.0%	-16	0.0%
136	40	0.0%	40	0.0%	16	0.0%	-8	0.0%
144	48	0.0%	48	40.0%	24	0.0%	0	0.0%
152	56	13.3%	56	40.0%	32	6.7%	8	7.1%
160	64	20.0%	64	40.0%	40	13.3%	16	14.3%
168	72	33.3%	72	40.0%	48	60.0%	24	42.9%
176	80	40.0%	80	53.3%	56	60.0%	32	50.0%
184	88	46.7%	88	53.3%	64	60.0%	40	64.3%
192	96	60.0%	96	60.0%	72	60.0%	48	85.7%
200	104	66.7%	104	60.0%	80	73.3%	56	92.9%

[0518]

표 2

반복실험 2 에서 MATRIX[®]의 마지막 급식 및 VG 또는 TG 처리 후 여러 가지 시간 간격에서 배란하는 미경산돈의 누적 백분율.

MATRIX- 후 시간	VG 96 (n=8)		TG 96 (n=9)		TG 120 (n=10)		TG 144 (n=10)	
	VG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트
128	32	0.0%	32	0.0%	8	0.0%	-16	0.0%
136	40	0.0%	40	0.0%	16	10.0%	-8	0.0%
144	48	0.0%	48	77.8%	24	30.0%	0	0.0%
152	56	25.0%	56	77.8%	32	70.0%	8	40.0%
160	64	25.0%	64	77.8%	40	80.0%	16	50.0%
168	72	75.0%	72	77.8%	48	90.0%	24	70.0%
176	80	87.5%	80	88.9%	56	100.0%	32	80.0%
184	88	87.5%	88	88.9%	64	100.0%	40	100.0%
192	96	87.5%	96	100.0%	72	100.0%	48	100.0%
200	104	87.5%	104	100.0%	80	100.0%	56	100.0%

[0519]

표 3

반복실험 1 및 2 조합에서 MATRIX® 중단 후 96 시간에 VG 를, 또는 마지막 MATRIX® 급식 후 96, 120, 또는 144 시간에 TG 를 받도록 할당된 MATRIX®-후 미경산돈에 대해 측정된 반응 변수에 대한 최소 제곱 평균.

	VG 96	TG 96	TG 120	TG 144	SEM	P
N	23	24	25	24		
발정기 발현 (%)	79.8	63.1	79.9	78.2	8.6	0.45
MATRIX® 중단에서부터 발정기까지의 간격 (h)	147.7	143.8	143.3	146.5	4.8	0.90
MATRIX® 중단에서부터 배란까지의 간격 (h)	169.4 ^x	154.7 ^y	162.8 ^{xy}	171.1 ^x	3.4	0.0049
MOV136 (%)	0.4	0.3	4.3	0.2	2.1	0.43
MOV144 (%)	2.6 ^x	56.3 ^y	13.7 ^x	1.4 ^x	6.1	0.0001
MOV152 (%)	23.1 ^x	58.8 ^y	35.7 ^x	23.9 ^x	8.5	0.0117
MOV160 (%)	27.4 ^x	58.8 ^y	43.7 ^{xy}	32.3 ^x	9.1	0.0745
MOV168 (%)	53.0	58.4	75.4	57.0	9.7	0.36
MOV176 (%)	62.3	71.4	79.8	65.7	9.1	0.54
MOV184 (%)	66.7	71.4	79.8	82.3	8.6	0.54
MOV192 (%)	74.2	78.9	79.1	94.2	8.0	0.31
MOV200 (%)	77.3	80.7	86.3	97.7	7.4	0.23

MOV 136 을 제외하고 이들 모두에서 반복실험은 유의적이다.

표 4

반복실험 1 및 2 조합에서 MATRIX®의 마지막 급식 및 VG 또는 TG 처리 후 여러 가지 시간 간격에서 배란하는 미경산돈의 누적 백분율.

MATRIX-후 시간	VG 96 (n=23)		TG 96 (n=24)		TG 120 (n=25)		TG 144 (n=24)	
	VG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트	TG-후 시간	배란된 미경산돈 퍼센트
128	32	0%	32	0%	8	0%	-16	0%
136	40	0%	40	0%	16	4.0%	-8	0%
144	48	0%	48	54.2%	24	12.0%	0	0%
152	56	17.4%	56	54.2%	32	32.0%	8	20.8%
160	64	21.7%	64	54.2%	40	40.0%	16	29.2%
168	72	47.8%	72	54.2%	48	72.0%	24	54.2%
176	80	56.5%	80	66.7%	56	76.0%	32	62.5%
184	88	60.9%	88	66.7%	64	76.0%	40	79.2%
192	96	69.6%	96	75.0%	72	76.0%	48	91.7%
200	104	73.9%	104	75.0%	80	84.0%	56	95.8%

[®]의 마지막 급식은 5:30 AM (제0일)이었다. 대략 100마리의 미경산돈에게 각각의 다음 처리를 배분하였다:

- [0525] 1. 군 1, 대조 (n=100); MATRIX[®]를 처리하였지만, OvuGelTM은 처리하지 않음, 일반적으로 실시되는 바와 같이, 발정기 동안 매일 수정시킴 (미경산돈 당 평균 1.9회 수정).
- [0526] 2. 군 2 (n=98); 제5일에 6:30 am (+/- 1시간)에 OvuGelTM을 처리하고 발정기를 발현한다면 제5에 OvuGelTM 처리-후 2 내지 11시간에 수정시킴. 발정기 상태와 관계없이, 제6일, OvuGelTM 처리-후 26시간 (+/- 2.5시간)에 모든 미경산돈을 1회 수정시킴.
- [0527] 3. 군 3 (n=99); 제5일에 6:30 am (+/- 1시간)에 OvuGelTM을 처리하고 그리고 어느 날에서의 발정기와 관계없이, 제5일에 OvuGelTM 처리-후 2.5 내지 9.5시간에 1회 수정시키고 그리고 제6일, OvuGelTM 처리-후 26.5 시간 (+/- 3시간)에 다시 수정시킴.
- [0528] 검사 물질
- [0529] 트립토텔린 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)은 Bachem, Torrance, CA로부터 아세테이트 형태로 공급되었다 (아이템 H-4075 CGMP 등급). 트립토텔린 겔 (200 mcg/2 mL)은 Methocel Premium A4000 (Dow Chemical) 및 다른 불활성 제제 부형제로 구성된 겔로 DPT Laboratories (San Antonio, Texas)에 의해 조제되었다. 54 밀리리터의 트립토텔린 겔 (100 mcg 트립토텔린 아세테이트/mL)은 그레이 부틸 파마슈티컬 세럼 바이알 마개 (73828A-SS)와 표준 알루미늄 봉인지 (SAS20NAT)가 있는 앰버 보로실리케이트 글래스 세럼 바이알 (610206-50) 안에 포장되었다.
- [0530] 발정기 관찰
- [0531] 미경산돈을 개별적인 우리에 두었다. 수태지를 적어도 12 m 멀리 그리고 바람이 부는 쪽에 두었다. 발정기의 개시 및 지속기간을 결정하기 위하여, MATRIX[®]의 마지막 급식 후 4일부터 8일까지 또는 발정기의 종료가 확인될 때까지, 어떤 것이 먼저 오든지, 미경산돈에서 발정기를 매일 관찰하였다. 발정기의 탐지를 촉진하기 위하여, 성숙 수태지는 미경산돈의 우리 앞의 좁은 통로를 천천히 걸었으며, 이는 최대 5분 동안 수태지로부터의 시각적, 청각적 및 후각적 신호에 각각의 미경산돈을 노출시키는 것이다. 수태지가 미경산돈의 우리 앞 가까이 있는 동안, 숙련된 사람이 측면을 문지르면서 미경산돈의 중간부에 등 압력을 적용함으로써 발정기를 검사하였다. 미경산돈이 귀 반사의 몇 가지 표시와 함께 그리고 발성은 없이, 등 압력에 대해 부동일 때 발정기가 확인되었다.
- [0532] 약물 투여
- [0533] 인공 수정을 위해 이용된 것들과 유사한 카테터로 자궁경관보다 대략 1-2 cm 이내 뒤에 단일 2 mL 용량의 OvuGelTM을 침착시켰다. 카테터에 부착된 표준 다용량 도포기를 이용하여 용량을 전달하였다. 각각의 미경산돈에 대하여 카테터를 둘러싸는 새로운 일회용 덮개를 이용하였다.
- [0534] 통계 분석
- [0535] SAS의 PROC MIX 절차 (버전 9.2)를 이용하여 데이터의 변차를 분석하여 분만을 및 한배새끼 수에 미치는 처리, 반복실험 및 반복된 상호작용에 의한 처리의 주요 효과를 결정하였다. $P < 0.05$ 에서 T 검사를 이용하여 최소 제곱 평균 추정치에 대해 처리 간의 차이를 검사하였다.
- [0536] 결과
- [0537] 297마리의 미경산돈은 처리군 (군 1: 100, 군 2: 98, 군 3: 99)으로 배분되었다. 한 마리 대조 미경산돈은 젖떼기-후 발정기 상태가 제8일에 완료되기 이전에 부상으로 인해 연구로부터 제외되었고 따라서 최종 데이터 세트로부터도 제외되었다. 표 5 내지 8은 모든 미경산돈에 대한 최소 제곱 평균 및 통계 분석을 제시한다. 미경산돈이 제5일에 수정되었을 때 반복실험 간의 시간 차이가 있었다. 반복실험 1 미경산돈을 제5일, OvuGelTM 처리-후 7.5 내지 11시간에 수정시켰다. 반복실험 2에서 제5일에 수정된 미경산돈을 OvuGelTM 투여 후 2.25 내지 4.5시간 사육하였다. 이러한 차이로 인하여, 임신에 대한 최소 제곱 평균 및 통계 분석, 분만 및 출생 데이터가 표 9에서 반복실험으로 제시된다. 임의의 이들 변수에 대한 반복된 상호작용 ($P > 0.60$)에 의한 처리는 없었고 분만을에 대한 반복된 효과에 대한 오직 하나의 경향 ($P < 0.09$)만 있었다. 미가공 데이터 및 미조정 평균은 표 10 내지 13에서 나타난다. 표 5에서 나타나는 바와 같이, 수정-후 30일에 임신한 미경산돈의 백분율은 모든 처리에서 동일하였고 ($P > 0.94$) 분만한 미경산돈의 백분율에서도 그러하였다 ($P > 0.79$). 한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지

($P>0.74$) 그리고 한배새끼 당 출생 새끼돼지 ($P>0.44$)는 처리 사이에서 상이하지 않았다. 새끼돼지 지표 ($P>0.80$)에서 처리 차이는 없었다. 표 6은 MATRIX[®]-후 발정의 발현에 대한 최소 제곱 평균을 제시한다. 제5일 ($P>0.35$) 또는 제6일 ($P>0.15$)에 발정기를 처음 발현하는 미경산돈의 백분율에서 처리로 인한 차이는 없었다.

[0538]

미경산돈이 발정기를 처음 발현하였을 때에 기반한 임신율은 표 7에서 나타난다. 제5일에 발정기가 발현된 대조 및 처리 2 미경산돈은 처리 3 미경산돈에서 보다 30일에 임신한 백분율이 더 높았다 ($P<0.04$). 처리 2와 3에 대한 미경산돈과 비교하여 제6일에 발정기가 발현된 대조 미경산돈 중에서 임신 백분율이 더 높은 경향 ($P=0.10$)이 있었다. 하지만, 발정기를 발현하는 모든 미경산돈에 대한 전반적인 임신율을 비교할 때, 처리 사이에서 차이는 없었다 ($P>0.94$). 표 8은 미경산돈이 발정기를 처음 발현하였을 때에 기반한 미경산돈의 분만율을 보여준다. 처리 사이에 유일한 차이는 제5일에 발정기가 발현된 미경산돈에 대한 것이다. 처리 2에서 이들 미경산돈은 대조 또는 처리 3 미경산돈보다 더 높은 분만율 ($P<0.03$)을 가졌다 (각각, 94.1% 대 76.0 및 66.7%).

[0539]

이 연구의 결과는 MATRIX[®] 및 OvuGel[™] 처리 후 정해진-시간에 수정된 미경산돈에서 분만율 및 한배새끼 수가 MATRIX[®] 처리 후 탐지된 발정기때 수정된 미경산돈과 다르지 않다는 점을 입증한다. 이들 데이터는 젖을 떼는 암퇘지에서 이전 시험과 또한 일치하며 이때 발정기를 발현하지 않은 30 내지 60%의 암퇘지 또는 미경산돈이 정해진 수정 시간 후 임신하였다. 제5일 및 제6일에 수정 시기는 실시예 1 시험에서 관찰된 배란 시간 데이터와 일치한다.

[0540]

이 프로토콜은 상이한 결과를 가지고 두 가지 분리된 위치에서 수행하였다. 제1 장소에서 미경산돈은 모두 최소 3회의 발정기를 발현하였고 이들 중 다수가 MATRIX[®] 시작에 앞서 4 또는 5회의 발정 주기를 경험하였다. 제2 장소에서 미경산돈은 MATRIX[®] 시작 전에 오직 하나의 확인된 발정기를 가졌다. 대조 미경산돈에 대한 분만율은 다른 장소에서 OvuGel[™] 처리된 미경산돈보다 더 높았다. 미경산돈에서 연령 차이는 결과의 차이에 기여할 수도 있다. 제1 장소에서 평균 30.1%의 더 늙은 미경산돈은 MATRIX[®]-후 제5일에 발정기를 처음 발현하였다. 제2 장소에서 오직 7.4%의 더 어린 미경산돈만이 제5일에 발정기를 나타내었다. MATRIX[®]-후 제7일까지, 오직 16.2%의 더 늙은 대조 미경산돈 및 OvuGel[™]을 받았던 2%의 더 늙은 미경산돈만이 처음으로 발정기를 발현하였다. 제2 장소에서, 더 어린 미경산돈 중, 여전히 41.3%의 대조 그리고 18.3%의 OvuGel[™] 미경산돈이 제7일에 처음으로 발정기를 발현하였다.

[0541]

성적으로 성숙한 미경산돈으로, 제1 장소에서 결과는 MATRIX[®]의 마지막 급식 후 ~120시간에 주어진 OvuGel[™] 그리고 뒤이어 제6일에 정해진-수정 시간 또는 제5일 및 제6일에 이중의 정해진-수정 시간과 병행된 제5일에 조건부 수정이 발정기 탐지 후 수정된 미경산돈과 비교하여 유사한 분만율과 한배새끼 수를 야기한다는 점을 입증한다.

표 5

미경산돈 성과

	대조	군 2	군 3	SEM	P <
미경산돈의 수	99	98	99	-	-
30일에 임신, %	71.7	73.2	73.7	4.51	0.9469
배분된 것 중 분만된 퍼센트	64.6	69.1	65.7	4.78	0.7906
한배새끼 당 출생 새끼돼지	13.2	12.8	12.5	0.30	0.4479
한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지	13.7	13.5	13.4	0.32	0.7416
새끼돼지 지수	850	883	819	73.0	0.8008

[0542]

표 6

MATRIX[®]-후 발정기의 발현

	대조	군 2	군 3	SEM	P <
미경산돈의 수	99	98	99	-	-
제 5 일에 발정기의 1차 발현, %	25.3	34.7	30.3	4.62	0.3526
제 6 일에 발정기의 1차 발현, %	35.4	44.9	48.5	4.98	0.1565
제 7 일에 발정기의 1차 발현, %	16.2	2.0	-	-	-
제 8 일에 발정기의 1차 발현, %	6.1	-	-	-	-
제 8 일까지 발정기가 확인되지 않은 퍼센트	17.2	18.4	21.2	3.96	0.7581

발정기 체크는 제 6 일 후 OvuGel[™]을 받은 (처리 2 와 3) 미경산돈에 대해 신뢰할 수 없었다. 발정기 체크는 모든 미경산돈이 발정기를 발현하고 짝짓기를 할 때까지 (MATRIX[®]-후 9 내지 32 일) 대조 미경산돈에서 계속 하였다.

[0543]

표 7

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 임신율

	대조	군 2	군 3	SEM	P <
임신(%) - 제 5 일 발정기	92.0	97.1	76.7	5.44	0.0313
임신 (%) - 제 6 일 발정기	91.4	72.1	79.2	5.88	0.1029
임신 (%) - 제 7 일 발정기	81.3	50.0	-	-	-
임신 (%) - 제 8 일 발정기	50.0	-	-	-	-
임신 (%) - 발정기 없음 또는 제 8 일 후 발정기	-	33.3	57.1	11.25	0.1422

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0544]

표 8

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 분만율

	대조	군 2	군 3	SEM	P <
분만 (%) - 제 5 일 발정기	76.0	94.1	66.7	7.19	0.0217
분만 (%) - 제 6 일 발정기	85.7	67.4	70.8	6.62	0.1605
분만 (%) - 제 7 일 발정기	81.3	50.0	-	-	-
분만 (%) - 제 8 일 발정기	33.3	-	-	-	-
분만 (%) - 발정기 없음 또는 제 8 일 후 발정기	-	27.8	52.4	11.17	0.1243

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0545]

표 9

반복실험에 의한 성과

	반복실험 1			반복실험 2			SEM	처리, P<	반복 실험, P<	처리 * 반복실험 P<
	대조	군 2	군 3	대조	군 2	군 3				
30 일에 임신, %	74.5	76.5	76.0	68.8	69.6	71.4	6.39	0.95	0.28	0.99
배분된 것 중 분만된 퍼센트	70.6	70.6	72.0	58.3	67.4	59.2	6.76	0.79	0.09	0.73
한배새끼 당 출생 새끼돼지	12.8	12.8	12.5	13.6	12.9	12.5	0.43	0.26	0.39	0.62

MATRIX®-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다. 제 5 일에 사용되었던 반복실험 1 에서의 군 2 및 3 미경산돈은 OvuGel™ 처리-후 9.5 내지 11 시간에 수정되었다. 군 2 와 3 에서의 반복실험 2 미경산돈은 제 5 일, OvuGel™ 투여-후 2.25 내지 4.5 시간에 수정되었다.

[0546]

표 10

성과 - 미조정 평균

	대조	군 2	군 3
미경산돈의 수	99	98	99
30일에 임신, %	71.7	73.2	73.7
배분된 것 중 분만된 퍼센트	64.6	69.1	65.7
한배새끼 당 출생 새끼돼지	13.2	12.8	12.5
한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지	13.7	13.5	13.4
새끼돼지 지수	851	885	819

[0547]

표 11

MATRIX®-후 발정기의 발현 - 미조정 평균

	대조	군 2	군 3
미경산돈의 수	99	98	99
제 5 일에 발정기의 1 차 발현, %	25.3	34.7	30.3
제 6 일에 발정기의 1 차 발현, %	35.4	44.9	48.5
제 7 일에 발정기의 1 차 발현, %	16.2	2.0	-
제 8 일에 발정기의 1 차 발현, %	6.1	-	-
제 8 일까지 발정기가 확인되지 않은 퍼센트	17.2	18.4	21.2

발정기 체크는 제 6 일 후 OvuGel™을 받은 (처리 2 와 3) 미경산돈에 대해 신뢰할 수 없었다. 발정기 체크는 모든 미경산돈이 발정기를 발현하고 짝짓기를 할 때까지 (MATRIX®-후 9 내지 32 일) 대조 미경산돈에서 계속 하였다.

[0548]

표 12

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 임신율 - 미조정 평균

	대조	군 2	군 3
임신 (%) - 제 5 일 발정기	92.0	97.1	76.7
임신 (%) - 제 6 일 발정기	91.4	72.1	79.2
임신 (%) - 제 7 일 발정기	81.3	50.0	-
임신 (%) - 제 8 일 발정기	50.0	-	-
임신 (%) - 발정기 없음 또는 제 8 일 후 발정기	-	33.3	57.1

MATRIX®-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0549]

표 13

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 분만을 - 미조정 평균

	대조	군 2	군 3
분만 (%) - 제 5 일 발정기	76.0	94.1	66.7
분만 (%) - 제 6 일 발정기	85.7	67.4	70.8
분만 (%) - 제 7 일 발정기	81.3	50.0	-
분만 (%) - 제 8 일 발정기	33.3	-	-
분만 (%) - 발정기 없음 또는 제 8 일 후 발정기	-	27.8	52.4

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0550]

[0551]

실시에 3

[0552]

연구 설계 및 처리

[0553]

312마리의 미경산돈에게 15 mg/미경산돈/일의 권장률로 14일 동안 탐-드레스로서 MATRIX[®]를 공급하였다. MATRIX[®]의 마지막 급식은 6:30 AM (제0일)이었다. 104마리의 미경산돈에게 각각의 다음 처리를 배분하였다:

[0554]

1. 군 1, 대조 (n=104); MATRIX[®]를 처리하였지만, OvuGel[™]은 처리하지 않음, 장소에서 일반적으로 실시되는 바와 같이, 발정기 동안 매일 수정시킴 (미경산돈 당 평균 1.8회 수정).

[0555]

2. 군 2 (n=104); 제5일에 7:00 am (+/- 1.5시간)에 OvuGel[™]을 처리하고 발정기를 발현한다면 제5에 OvuGel[™] 처리-후 2 내지 4시간에 수정시킴. 발정기 상태와 관계없이, 제6일, OvuGel[™] 처리-후 26시간 (+/- 2.5시간)에 모든 미경산돈을 1회 수정시킴.

[0556]

3. 군 3 (n=104); 제5일에 7:00 am (+/- 1.5시간)에 OvuGel[™]을 처리하고 그리고 어느 날에서의 발정기와 관계 없이, 제5일에 OvuGel[™] 처리-후 2 내지 4시간에 1회 수정시키고 그리고 제6일, OvuGel[™] 처리-후 26시간 (+/- 2시간)에 다시 수정시킴.

[0557]

검사 물질

[0558]

트립토텐린 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)은 Bachem, Torrance, CA로부터 아세테이트 형태로 공급되었다 (아이템 H-4075 CGMP 등급). 트립토텐린 겔 (200 mcg/2 mL)은 Methocel Premium A4000 (Dow Chemical) 및 다른 불활성 제제 부형제로 구성된 겔로 DPT Laboratories (San Antonio, Texas)에 의해 조제되었다. 54 밀리리터의 트립토텐린 겔 (100 mcg 트립토텐린 아세테이트/mL)은 그레이 부틸 파마슈티컬 세럼 바이알 마개 (73828A-SS)와 표준 알루미늄 봉인지 (SAS20NAT)가 있는 앰버 보로실리케이트 글래스 세럼 바이알 (610206-50) 안에 포장되었다.

[0559]

발정기 관찰

[0560]

미경산돈을 개별적인 우리에 두었다. 수태지를 적어도 12 m 멀리 그리고 바람이 부는 쪽에 두었다. 발정기의 개시 및 지속기간을 결정하기 위하여, MATRIX[®]의 마지막 급식 후 4일부터 8일까지 또는 발정기의 종료가 확인될 때까지, 어떤 것이 먼저 오든지, 미경산돈에서 발정기를 매일 관찰하였다. 발정기의 탐지를 촉진하기 위하여, 성숙 수태지는 미경산돈의 우리 앞의 좁은 통로를 천천히 걸었으며, 이는 최대 5분 동안 수태지로부터의 시각적, 청각적 및 후각적 신호에 각각의 미경산돈을 노출시키는 것이다. 수태지가 미경산돈의 우리 앞 가까이

에 있는 동안, 숙련된 사람이 측면을 문지르면서 미경산돈의 중간부에 등 압력을 적용함으로써 발정기를 검사하였다. 미경산돈이 귀 반사의 몇 가지 표시와 함께 그리고 발성은 없이, 등 압력에 대해 부동일 때 발정기가 확인되었다.

[0561] 약물 투여

[0562] 인공 수정을 위해 이용된 것들과 유사한 카테터로 자궁경관보다 대략 1-2 cm 이내 뒤에 단일 2 mL 용량의 OvuGel™을 침착시켰다. 카테터에 부착된 표준 다용량 도포기를 이용하여 용량을 전달하였다. 각각의 미경산돈에 대하여 카테터를 둘러싸는 새로운 일회용 덮개를 이용하였다.

[0563] 통계 분석

[0564] SAS의 PROC MIX 절차 (버전 9.2)를 이용하여 데이터의 변차를 분석하여 분만을 및 한배새끼 수에 미치는 처리, 반복실험 및 반복된 상호작용에 의한 처리의 주요 효과를 결정하였다. $P < 0.05$ 에서 T 검사를 이용하여 최소 제곱 평균 추정치에 대해 처리 간의 차이를 검사하였다.

[0565] 결과

[0566] 312마리의 미경산돈은 처리군 (군 1: 104, 군 2: 104, 군 3: 104)으로 배분되었다. 이들 데이터는 상이한 두 크루(crew)에 의해 농장 내에서의 두 가지 상이한 장소에서 수집되었기 때문에, 처리 상호작용에 의한 장소 및 장소 영향에 대해 임신, 분만, 및 한배새끼 수 데이터를 분석하였다. 출생 새끼돼지의 수 ($P>0.94$), 30일에 임신율 ($P>0.77$) 또는 분만을 ($P>0.68$)에 대한 장소 영향은 없었다. 임의의 이들 변수에 대하여 장소 상호작용에 의한 처리 ($P>0.46$)는 없었다. 따라서, 표 14 내지 21에서 제시된 데이터는 두 장소 모두로부터의 조합된 결과를 보여준다. 표 14 내지 17은 모든 미경산돈에 대한 최소 제곱 평균 및 통계 분석을 제시한다. 미가공 데이터 및 미조정 평균은 표 18 내지 21에서 나타난다.

[0567] 표 14에서 30일에 임신한 미경산돈의 백분율은 군 2 또는 3 (각각, 76.9 및 82.7%)보다 대조군 (91.3%)에서 더 컸다 ($P<0.02$). 대조 미경산돈은 또한 군 2 및 3에서의 미경산돈과 비교하여 더 높은 ($P<0.01$) 분만을 가졌다 (각각, 90.1%, 72.8%, 및 80.8%). 한배새끼 당 출생 새끼돼지 ($P>0.22$) 및 한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지 ($P>0.28$)의 평균 수는 군 사이에서 다르지 않았다. 새끼돼지 지수는 군 2 (773) 또는 군 3 (822)에서의 미경산돈과 비교하여 대조군 (989)에서의 미경산돈이 더 높았다 ($P<0.02$).

[0568] 표 15는 MATRIX®-후 발정기의 발현에 대한 최소 제곱 평균을 제시한다. MATRIX®-후 제5일 및 제6일에 발정기가 발현된 미경산돈의 백분율에 대해 처리 사이에 차이가 없었지만 ($P>0.53$), 대조 미경산돈 (41.3%)은 군 2 및 3 (각각, 16.3 및 20.2%)보다 제7일에 처음으로 발정기가 발현된 백분율이 더 높았다 ($P<0.0001$). OvuGel™ 처리된 미경산돈 (군 2 및 3) (각각, 26.0 및 23.1%)은 대조군 (2.9%)보다 MATRIX®-후 제8일까지 발정기를 발현하지 않았던 백분율이 더 높았다 ($P<0.0001$).

[0569] 미경산돈이 발정기를 처음 발현하였을 때에 기반한 임신율은 표 16에 나타난다. 제5일 및 제6일에 발정기가 처음 발현된 미경산돈에 대한 치료 중에서 임신율에서의 차이는 없었다 ($P>0.16$). 제7일에 발정기가 발현된 대조 미경산돈 (97.7%)은 군 2 미경산돈 (64.7%)보다 30일에 임신한 백분율이 더 높았다 ($P<0.003$).

[0570] 표 17은 미경산돈이 발정기를 처음 발현하였을 때에 기반한 미경산돈의 분만을 보여준다. 제7일에 발정기가 발현된 대조 미경산돈 (97.7%)은 군 2 미경산돈 (64.7%)보다 분만을 더 높았다 ($P<0.003$). 발정기를 발현하지 않았던 군 2 및 3에서 OvuGel™ 미경산돈은 대략 78%의 분만을 가졌다 (발정기를 발현하지 않은 51마리 중 40마리가 분만함).

[0571] 이 농장에서의 결과는 MATRIX®의 마지막 급식 후 ~120시간에 주어진 OvuGel™ 그리고 뒤이어 제6일에 정해진-수정 시간 또는 제5일 및 제6일에 이중의 정해진-수정 시간과 병행된 제5일에 발정기 의존 조건부 수정이 발정기 동안 매일 수정된 미경산돈과 비교하여 유사한 한배새끼 수를 야기한다는 점을 입증한다.

표 14

미경산돈 성과

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
미경산돈의 수	104	104	104	—	—
30일에 임신, %	91.3	76.9	82.7	3.55	0.0184
배분된 것 중 분만된 퍼센트	90.1	72.8	80.8	3.76	0.0069
한배새끼 당 출생 새끼돼지	10.9	10.6	10.2	0.31	0.2234
한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지	12.1	11.5	11.3	0.35	0.2840
새끼돼지 지수	989	773	822	51.33	0.0160

[0572]

MATRIX®-후 8일 이내에 사육된 미경산돈에 대해 오로지 임신 및 분만 데이터만 포함한다.

표 15

MATRIX®-후 발정기의 발현

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
미경산돈의 수	104	104	104	—	—
제 5 일에 발정기의 1 차 발현, %	7.7	6.7	7.7	2.57	0.9543
제 6 일에 발정기의 1 차 발현, %	40.4	48.1	44.2	4.88	0.5370
제 7 일에 발정기의 1 차 발현, %	41.3	16.3	20.2	4.15	0.0001
제 8 일에 발정기의 1 차 발현, %	6.7	1.9	4.8	1.98	0.2426
제 9 일에 발정기의 1 차 발현, %	1.0	—	—	—	—
발정기를 발현하지 않은 퍼센트	2.9	26.0	23.1	3.37	0.0001

[0573]

표 16

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 임신율

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
임신 (%) - 제 5 일 발정기	100	100	87.5	12.50	0.3916
임신 (%) - 제 6 일 발정기	95.2	84.0	82.6	4.74	0.1600
임신 (%) - 제 7 일 발정기	97.7	64.7	85.7	7.37	0.0023
임신 (%) - 제 8 일 발정기	71.4	0	40.0	21.47	0.1982
임신 (%) - 제 9 일 발정기	100	-	-	-	-
임신 (%) - 발정기 없음	0	74.1	87.5	7.75	0.0040

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0574]

표 17

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 분만율

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
분만 (%) - 제 5 일 발정기	100	100	87.5	12.50	0.3916
분만 (%) - 제 6 일 발정기	95.0	76.0	82.6	5.08	0.0511
분만 (%) - 제 7 일 발정기	97.6	64.7	85.7	7.38	0.0026
분만 (%) - 제 8 일 발정기	57.1	0	20.0	20.10	0.2428
분만 (%) - 제 9 일 발정기	100	-	-	-	-
분만 (%) - 발정기 없음	0	73.1	83.3	8.32	0.0093

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0575]

표 18

성과 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
미경산돈의 수	104	104	104
30일에 임신, %	91.3	76.9	82.7
배분된 것 중 분만된 퍼센트	90.1	72.8	80.8
한배새끼 당 출생 새끼돼지	10.9	10.6	10.2
한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지	12.1	11.5	11.3
새끼돼지 지수	986	771	820

MATRIX[®]-후 8일 이내에 사육된 미경산돈에 대해 오로지 임신 및 분만 데이터만 포함한다.

[0576]

표 19

MATRIX[®]-후 발정기의 발현 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
미경산돈의 수	104	104	104
제 5 일에 발정기의 1차 발현, %	7.7	6.7	7.7
제 6 일에 발정기의 1차 발현, %	40.4	48.1	44.2
제 7 일에 발정기의 1차 발현, %	41.3	16.3	20.2
제 8 일에 발정기의 1차 발현, %	6.7	1.9	4.8
제 9 일에 발정기의 1차 발현, %	1.0	-	-
발정기를 발현하지 않은 퍼센트	2.9	26.0	23.1

[0577]

표 20

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 임신율 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
임신 (%) - 제 5 일 발정기	100	100	87.5
임신 (%) - 제 6 일 발정기	95.2	84.0	82.6
임신 (%) - 제 7 일 발정기	97.7	64.7	85.7
임신 (%) - 제 8 일 발정기	71.4	0	40.0
임신 (%) - 제 9 일 발정기	100	-	-
임신 (%) - 발정기 없음	0	74.1	87.5

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0578]

표 21

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 분만율 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
분만 (%) - 제 5 일 발정기	100	100	87.5
분만 (%) - 제 6 일 발정기	95.0	76.0	82.6
분만 (%) - 제 7 일 발정기	97.6	64.7	85.7
분만 (%) - 제 8 일 발정기	57.1	0	20.0
분만 (%) - 제 9 일 발정기	100	-	-
분만 (%) - 발정기 없음	0	73.1	83.3

MATRIX[®]-후 제 5 일에 발정기를 발현하는 군 2 미경산돈은 제 5 일 및 제 6 일에 2 회 수정을 받았다. 다른 모든 군 2 미경산돈은 제 6 일에 오로지 단일 수정을 받았다. 모든 군 3 미경산돈은 발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 제 5 일 및 제 6 일에 수정을 받았다.

[0579]

[0580]

실시예 4

[0581]

연구 설계 및 처리

[0582]

300마리의 미경산돈에게 15 mg/미경산돈/일의 권장량로 14일 동안 탐-드레스로서 MATRIX[®]를 공급하였다. MATRIX[®]의 마지막 급식은 7:00 AM (제0일)이었다. 100마리의 미경산돈에게 각각의 다음 처리를 배분하였다:

[0583]

1. 군 1, 대조 (n=100); MATRIX[®]를 처리하였지만, OvuGel[™]은 처리하지 않음, 장소에서 일반적으로 실시되는 바와 같이, 발정기 동안 매일 수정시킴 (미경산돈 당 평균 수정 횟수 = 1.9).

[0584]

2. 군 2 (n=100); 제5일에 8:00 am (+/- 1시간)에 OvuGel[™]을 처리하고 그리고 발정기 상태와 관계없이, 제5일에 OvuGel[™] 처리-후 4 내지 6시간에 수정시킴.

[0585]

3. 군 3 (n=100); 제5일에 8:00 am (+/- 1시간)에 OvuGel[™]을 처리하고 그리고 발정기와 관계없이, 제6일, OvuGel[™] 처리-후 25시간 (+/- 1시간)에 수정시킴.

- [0586] 검사 물질
- [0587] 트립토텐린 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)은 Bachem, Torrance, CA로부터 아세테이트 형태로 공급되었다 (아이템 H-4075 CGMP 등급). 트립토텐린 겔 (200 mcg/2 mL)은 Methocel Premium A4000 (Dow Chemical) 및 다른 불활성 제제 부형제로 구성된 겔로 DPT Laboratories (San Antonio, Texas)에 의해 조제되었다. 54 밀리리터의 트립토텐린 겔 (100 mcg 트립토텐린 아세테이트/mL)은 그레이 부틸 파마슈티컬 세럼 바이알 마개 (73828A-SS)와 표준 알루미늄 봉인지 (SAS20NAT)가 있는 앰버 보로실리케이트 글래스 세럼 바이알 (610206-50) 안에 포장되었다.
- [0588] 발정기 관찰
- [0589] 미경산돈을 개별적인 우리에 두었다. 수태지를 적어도 12 m 멀리 그리고 바람이 부는 쪽에 두었다. 발정기의 개시 및 지속기간을 결정하기 위하여, MATRIX[®]의 마지막 급식 후 4일부터 8일까지 또는 발정기의 종료가 확인될 때까지, 어떤 것이 먼저 오든지, 미경산돈에서 발정기를 매일 관찰하였다. 발정기의 탐지를 촉진하기 위하여, 성숙 수태지는 미경산돈의 우리 앞의 좁은 통로를 천천히 걸었으며, 이는 최대 5분 동안 수태지로부터의 시각적, 청각적 및 후각적 신호에 각각의 미경산돈을 노출시키는 것이다. 수태지가 미경산돈의 우리 앞 가까이 있는 동안, 숙련된 사람이 측면을 문지르면서 미경산돈의 중간부에 등 압력을 적용함으로써 발정기를 검사하였다. 미경산돈이 귀 반사의 몇 가지 표시와 함께 그리고 발성은 없이, 등 압력에 대해 부동일 때 발정기가 확인되었다.
- [0590] 약물 투여
- [0591] 인공 수정을 위해 이용된 것들과 유사한 카테터로 자궁경관보다 대략 1-2 cm 이내 뒤에 단일 2 mL 용량의 OvuGel[™]을 침착시켰다. 카테터에 부착된 표준 다용량 도포기를 이용하여 용량을 전달하였다. 각각의 미경산돈에 대하여 카테터를 둘러싸는 새로운 일회용 덮개를 이용하였다.
- [0592] 통계 분석
- [0593] SAS의 PROC MIX 절차 (버전 9.2)를 이용하여 데이터의 변화를 분석하여 분만을 및 한배새끼 수에 미치는 처리, 반복실험 및 반복된 상호작용에 의한 처리의 주요 효과를 결정하였다. $P < 0.05$ 에서 T 검사를 이용하여 최소 제곱 평균 추정치에 대해 처리 간의 차이를 검사하였다.
- [0594] 결과
- [0595] 300마리의 미경산돈은 처리군 (군 1: 100, 군 2: 100, 군 3: 100)으로 배분되었다. 2마리 대조 미경산돈은 부상으로 인해 연구로부터 제외되었고 최종 데이터 세트로부터도 제외되었다. 표 22 내지 표 25 퍼센트는 모든 미경산돈에 대한 최소 제곱 평균 및 통계 분석을 제시한다. 미가공 및 미조정 평균은 표 26 내지 표 29에서 나타난다.
- [0596] 표 22에서 나타난 바와 같이, MATRIX[®]-후 제8일까지 발정기가 발현된, 미경산돈의 백분율은 군 2 (72.0%) 및 3 (65.0%)에서의 미경산돈과 비교하여 대조 미경산돈 (90.8%)에서 더 높았다 ($P < 0.0001$). OvuGel[™] 미경산돈 (군 2 및 3) (5.9 d)은 대조 미경산돈 (6.3 d)과 비교하여 더 짧은 MATRIX[®]에서부터 발정기까지의 간격을 가졌다 ($P < 0.01$). 수정-후 30일에 미경산돈의 백분율은 모든 처리에서 동일하였다 ($P > 0.26$). 분만한 미경산돈의 백분율은 처리 사이에서 차이가 없었고 ($P > 0.16$), 새끼돼지 지수에서도 차이가 없었지만 ($P > 0.18$), 대조 미경산돈은 군 2 및 3보다 숫자상으로 더 높은 분만을 및 새끼돼지 지수를 가졌다 (각각, 76.5 대 67.0 및 64.6%, 그리고 888 대 727 및 789). 대조 또는 군 2 미경산돈보다 군 3 미경산돈이 더 많은 한배새끼 당 출생 새끼돼지를 가지는 경향 ($P < 0.09$)이 있었다. 한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지는 대조 (12.8) 또는 군 2 미경산돈 (11.9)보다 군 3 미경산돈 (13.5)에서 더 많았다 ($P < 0.05$).
- [0597] 표 23은 MATRIX[®]-후 발정기의 발현에 대한 최소 제곱 평균을 제시한다. 더 많은 군 2 미경산돈이 제5일에 발정기를 발현하였지만 ($P < 0.05$, 23.0%), 제6일에 처리로 인한 차이는 없었다 ($P > 0.48$). MATRIX[®]-후 제7일에, 처음으로 발정기를 발현하는 것은 대조 미경산돈과 비교하여 OvuGel[™] 미경산돈 (군 2 및 3)이 더 적었다 ($P < 0.002$). MATRIX[®]-후 제9일까지 발정기를 발현하지 않는 미경산돈의 백분율은 대조군과 비교하여 군 2 및 3에서 더 높았다 ($P < 0.0001$) (각각, 24.0%, 33.0%, 8.2%).

[0598] 미경산돈이 발정기를 처음 발현하였을 때에 기반한 임신율은 표 24에서 나타난다. 처리와 관계없이, 제5일, 제6일, 및 제7일에 발정기를 처음 발현한 미경산돈은 각각의 날 내에서 유사한 임신율을 가졌다 ($P>0.73$).

[0599] 표 25는 미경산돈이 발정기를 처음 발현하였을 때에 기반한 미경산돈의 분만율을 보여준다. 임신 데이터에서 나타난 바와 같이, 제5일, 제6일, 또는 제7일에 발정기를 발현한 이들 미경산돈은 처리와 관계 없이, 각각의 날 내에 유사한 분만율을 가졌다. 발정기를 발현하지 않았던 군 2와 3에서의 미경산돈은 대략 49%의 분만율을 가졌다.

[0600] 결과는 MATRIX[®]의 마지막 급식 후 ~120시간에 주어진 OvuGel[™], 그리고 뒤이어 제5일에 단일 수정 또는 제6일에 단일 수정이 발정기 탐지 후 수정된 미경산돈과 비교하여 유사한 분만율과 한배새끼 수를 가진다는 점을 명시한다.

표 22

미경산돈 성과

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
미경산돈의 수	98	100	100	-	-
MATRIX [®] -후 제8일까지 발정기를 발현하는 미경산돈, %	90.8	72.0	65.0	4.08	0.0001
MATRIX [®] 에서부터 발정기까지의 간격, 일수	6.3	5.9	5.9	0.13	0.0098
30일에 임신, %	76.5	67.0	67.7	4.58	0.2640
배분된 것 중 분만된 퍼센트	76.5	67.0	64.6	4.62	0.1608
한배새끼 당 출생 새끼돼지	11.5	10.8	12.1	0.40	0.0844
한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지	12.8	11.9	13.5	0.41	0.0422
새끼돼지 지수	888	727	789	69.6	0.1818

[0601] MATRIX[®]-후 8일 이내에 사육된 미경산돈에 대해 오로지 임신 및 분만 데이터만 포함한다.

표 23

MATRIX[®]-후 발정기의 발현

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
미경산돈의 수	98	100	100	-	-
제 4 일에 발정기의 1 차 발현, %	2.0	1.0	5.0	1.54	0.1937
제 5 일에 발정기의 1 차 발현, %	17.3	23.0	10.0	3.70	0.0482
제 6 일에 발정기의 1 차 발현, %	34.7	35.0	42.0	4.86	0.4841
제 7 일에 발정기의 1 차 발현, %	24.5	12.0	7.0	3.40	0.0016
제 8 일에 발정기의 1 차 발현, %	12.2	1.0	1.0	1.78	0.0001
제 9 일에 발정기의 1 차 발현, %	1.0	4.0	2.0	1.47	0.3699
발정기를 발현하지 않은 퍼센트	8.2	24.0	33.0	3.93	0.0001

[0602]

표 24

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 임신율

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
임신 (%) - 제 4 일 발정기	100	100	25.0	25.0 0	0.185 0
임신 (%) - 제 5 일 발정기	70.6	78.3	70.0	11.8 2	0.820 8
임신 (%) - 제 6 일 발정기	85.3	80.0	85.7	6.16	0.764 8
임신 (%) - 제 7 일 발정기	83.3	75.0	71.4	13.0 9	0.734 9
임신 (%) - 제 8 일 발정기	100	0	0	0	0.001 5
임신 (%) - 제 9 일 발정기	100	0	0	0	0.049 8
임신 (%) - 발정기 없음	0	45.8	54.5	9.60	0.021 8

발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 2 미경산돈은 제 5 일에 수정을 받았다.
발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 3 미경산돈은 제 6 일에 수정을 받았다.

[0603]

표 25

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 분만율

	대조군	군 2	군 3	SEM	P <
분만 (%) - 제 4 일 발정기	100	100	25.0	25.0 0	0.185 0
분만 (%) - 제 5 일 발정기	70.6	78.3	70.0	11.8 2	0.820 8
분만 (%) - 제 6 일 발정기	85.3	80.0	81.0	6.39	0.830 1
분만 (%) - 제 7 일 발정기	83.3	75.0	71.4	13.0 9	0.734 9
분만 (%) - 제 8 일 발정기	100	0	0	0	0.001 5
분만 (%) - 제 9 일 발정기	100	0	0	0	0.049 8
분만 (%) - 발정기 없음	0	45.8	51.5	9.61	0.030 5

발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 2 미경산돈은 제 5 일에 수정을 받았다.
발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 3 미경산돈은 제 6 일에 수정을 받았다.

[0604]

표 26

성과 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
미경산돈의 수	98	100	100
MATRIX [®] -후 제8일까지 발정기를 발현하는 미경산돈, %	90.8	72.0	65.0
MATRIX [®] 에서부터 발정기까지의 간격, 일수	6.3	5.9	5.9
30일에 임신, %	76.5	67.0	67.7
배분된 것 중 분만된 퍼센트	76.5	67.0	64.6
한배새끼 당 출생 새끼돼지	11.5	10.8	12.1
한배새끼 당 태어난 전체 새끼돼지	12.8	11.9	13.5
새끼돼지 지수	883	722	785

[0605]

표 27

MATRIX[®]-후 발정기의 발현 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
미경산돈의 수	98	100	100
제 4 일에 발정기의 1 차 발현, %	2.0	1.0	5.0
제 5 일에 발정기의 1 차 발현, %	17.3	23.0	10.0
제 6 일에 발정기의 1 차 발현, %	34.7	35.0	42.0
제 7 일에 발정기의 1 차 발현, %	24.5	12.0	7.0
제 8 일에 발정기의 1 차 발현, %	12.2	1.0	1.0
제 9 일에 발정기의 1 차 발현, %	1.0	4.0	2.0
발정기를 발현하지 않은 퍼센트	8.2	24.0	33.0

[0606]

표 28

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 임신율 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
임신 (%) - 제 4 일 발정기	100	100	25.0
임신 (%) - 제 5 일 발정기	70.6	78.3	70.0
임신 (%) - 제 6 일 발정기	85.3	80.0	85.7
임신 (%) - 제 7 일 발정기	83.3	75.0	71.4
임신 (%) - 제 8 일 발정기	100	0	0
임신 (%) - 제 9 일 발정기	100	0	0
임신 (%) - 발정기 없음	0	45.8	54.5

발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 2 미경산돈은 제 5 일에 수정을 받았다.
발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 3 미경산돈은 제 6 일에 수정을 받았다.

[0607]

표 29

미경산돈이 발정기를 발현하였을 때에 기반한 분만율 - 미조정 평균

	대조군	군 2	군 3
분만 (%) - 제 4 일 발정기	100	100	25.0
분만 (%) - 제 5 일 발정기	70.6	78.3	70.0
분만 (%) - 제 6 일 발정기	85.3	80.0	81.0
분만 (%) - 제 7 일 발정기	83.3	75.0	71.4
분만 (%) - 제 8 일 발정기	100	0	0
분만 (%) - 제 9 일 발정기	100	0	0
분만 (%) - 발정기 없음	0	45.8	51.5

발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 2 미경산돈은 제 5 일에 수정을 받았다.
발정기가 발현되었을 때와 관계 없이, 모든 군 3 미경산돈은 제 6 일에 수정을 받았다.

[0608]

[0609]

실시예 5

[0610]

연구 설계 및 처리

[0611]

모든 미경산돈에게 15 mg/미경산돈/일의 권장량으로 14일 또는 15일 동안 탐-드레스로서 MATRIX[®]를 개별적으로 공급하였다. 미경산돈에게 MATRIX[®] 급식을 중단하였고 (제0일 아침에 마지막 탐-드레스) 그리고 다음 처리 각각을 배분하였다. 대조는 MATRIX[®] 중단 (마지막 탐 드레스) 후 120 (+/- 2) 시간에 비히클 겔 처리되었다 (트립토텔린 없이 비히클 겔). MATRIX[®] 중단 후 120 (+/- 2) 시간에 메틸셀룰로오스 겔 제제내 아세테이트로서 100, 200 또는 400 mcg 트립토텔린을 다른 미경산돈에게 주었다. 네 가지 처리는 다음과 같다:

[0612]

1. 비히클 겔 (VG): MATRIX[®] 중단 후 120 (+/- 2) 시간에 트립토텔린 없이 비히클 겔.

[0613]

2. TG 100: MATRIX[®] 중단 후 120 (+/- 2) 시간에 100 mcg (2 mL 50 mcg/mL) 트립토텔린 겔.

- [0614] 3. TG 200: MATRIX[®] 중단 후 120 (+/- 2) 시간에 200 mcg (2 mL 100 mcg/mL) 트립토텐린 겔.
- [0615] 4. TG 400: MATRIX[®] 중단 후 120 (+/- 2) 시간에 400 mcg (2 mL 200 mcg/mL) 트립토텐린 겔.
- [0616] 검사 물질
- [0617] 트립토텐린 (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂)은 Bachem, Torrance, CA로부터 아세테이트 형태로 공급되었다 (아이템 H-4075 CGMP 등급). 트립토텐린 겔 (100-400 mcg/2 mL 용량)은 Methocel Premium A4000 (Dow Chemical), 시트레이트 완충액 (pH 5.5), NaCl, 메티오닌, 그리고 메틸 및 프로필 파라벤으로 구성된 겔로 Argenta (Auckland, NZ)에 의해 조제되었다. 54 밀리리터의 트립토텐린 겔 (100 mcg 트립토텐린 아세테이트/mL)은 그레이 부틸 파마슈티컬 세럼 바이알 마개 (73828A-SS)와 표준 알루미늄 봉인지 (SAS20NAT)가 있는 앰버 보로실리케이트 글래스 세럼 바이알 (610206-50) 안에 포장되었다. 트립토텐린 겔 비히클은 트립토텐린을 함유하지 않았다는 점만 제외하고, 트립토텐린 겔에서와 동일한 제제 부형제를 함유하였다. MATRIX[®]는 미국 시판 형태로서 제공되었다.
- [0618] 발정기 관찰
- [0619] 처리-후 발정기 탐지를 위하여, 미경산돈을 개별적인 우리에 두었다. 수태지를 분리된 방에 두었고, 밋/또는 적어도 12 m 멀리 그리고 바람이 부는 쪽에 두었다. 발정기의 조짐을 유발하기 위하여, 성숙 수태지는 미경산돈이 있는 상자 앞의 좁은 통로를 천천히 걸었으며, 이는 최대 5분 동안 수태지로부터의 시각적, 청각적 및 후각적 신호에 각각의 검사 미경산돈을 노출시키는 것이다. 상품생산 농가에서 표준 방식을 유지하는 것에 있어서, 수태지가 미경산돈이 있는 상자 앞 가까이에 있는 동안, 숙련된 사람이 측면을 문지르면서 미경산돈의 중간부에 등 압력을 적용함으로써 발정기를 검사하였다. 미경산돈이 귀 반사의 몇 가지 표시와 함께 그리고 발성은 없이, 등 압력에 대해 부동일 때 발정기가 확인되었다. MATRIX[®]의 중단 후 처음 3일 동안 미경산돈을 수태지에게 노출시켰다 (제0일 내지 제2일). 제3일 내지 제7일에 모든 미경산돈에 대해 발정기 탐지를 매일 수행하였다.
- [0620] 배란 모니터링
- [0621] 제5일에 2회 (처리-후 8시간 및 16시간) 그리고 제6일 및 제7일에 매 8시간 마다 또는 배란이 확인될 때까지 또는 마지막 MATRIX[®] 급식 후 176시간에 배란을 모니터링하였다. 경직장 초음파검사로 모든 미경산돈의 배란 상태를 모니터링하였다. 이러한 목적을 위해 직장 내로의 삽입을 촉진하기 위한 고정-각 PVC 안정화 로드와 부착되는 7.5 MHz 직선 어레이 변환기를 가진 Aloka 500 초음파 기기를 이용하였다. 변환기와 PVC 로드와 부인과학적 윤활제로 코팅하고 그리고 난소가 가시화될 때까지, 한 번에 직장 내로 부드럽게 삽입하였다. 각각의 스캐닝으로 (0.1 mm에 가까운) 3개의 가장 큰 여포의 지름을 기록하였다. 미경산돈은 큰 여포 (≥ 6.5 mm)의 수가 3 미만으로 떨어졌을 때, 배란된 것으로 표명되었다.
- [0622] 혈액 수집 및 LH 분석
- [0623] 각각의 처리군 (비히클 겔, n=8; 100 mcg 트립토텐린, n=6; 200 mcg 트립토텐린, n=7 및 400 mcg 트립토텐린, n=6)에서 부분모집단의 미경산돈의 경정맥 (Kraeling et al. 1982) 내로 카테터를 비-외과적으로 삽입하였다. 처리하기 전 1시간 동안 매 15분 마다, 처리 직후 (0) 그리고 처리 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 36 및 48 시간에 10 mL 혈액 샘플을 수집하였다. 수집 12시간 이내에 15분 동안 800 x g으로 원심분리될 때까지 4°C에 혈액 샘플을 유지시켰다. 돼지 혈청에 대한 승인된 절차를 이용하여 LH에 대해 분석할 때까지 결과적 혈청을 냉동하여 저장하였다 (Kesner et al., 1987 및 Kraeling et al., 1982). LH 급증의 개시, 지속기간, 및 규모를 분석하였다. SAS의 일반 선형 모델(General Linear Model) 절차로 LH 데이터를 분석하였다. $P < 0.05$ 에서 T 검사를 이용하여 최소 제곱 평균 추정치에 대해 처리 사이에서의 차이를 검사하였다. LH 급증의 개시는 혈청 LH 농도가 처리-전 혈청 LH 농도의 평균의 두 가지 표준 편차보다 크거나 동일할 때이다. LH 급증의 지속기간은 개시 그리고 혈청 LH 농도가 처리-전 혈청 LH 농도의 평균의 두 가지 표준 편차보다 다시 작아지거나 동일할 때 사이의 기간이다. LH 급증의 규모는 LH 급증 동안에 도달되는 최대 혈청 LH 농도이다.
- [0624] 투여
- [0625] 인공 수정을 위해 이용된 것들과 유사한 카테터로 자궁경관보다 대략 1-2 cm 이내 뒤에 단일 2 mL 용량의 트립토텐린 겔 또는 비히클 겔을 침착시켰다. 카테터에 부착된 표준 다용량 도포기를 이용하여 용량을 전달하였다. 각각의 미경산돈에 대하여 카테터를 둘러싸는 새로운 일회용 덮개를 이용하였다.

[0626]

결과

[0627]

이 연구에서, 미경산돈은 생후 171 ± 7일이었고 그리고 체중은 마지막 MATRIX[®] 급식 후 130 ± 9 kg이었다. MATRIX[®]의 마지막 급식 후 발정기가 발현된 미경산돈의 백분율 (97%) 그리고 MATRIX[®]의 마지막 급식 후에서부터 발정기까지의 간격 (146 ± 22시간)은 처리 간에 다르지 않았다. 8마리의 미경산돈은 처리와 관련되지 않는 이유로 최종 데이터 세트에서 제외되었다. 측정된 임의의 파라미터에 대해 처리 상호작용에 의한 반복실험은 탐지되지 않았고, 따라서 데이터를 두 가지 반복실험에 대해 조합하였다. 결과는 도 4와 표 30-32에서 제시된다.

[0628]

전반적으로, 94%의 미경산돈은 실험 기간 내에 배란하였다. 비히클 겔 (VG)과 비교하여 트립토텔린 겔 (TG) 처리군에서 처리-후 48시간 내에 또는 마지막 MATRIX[®] 급식 후 168시간 내에 더 많은 미경산돈이 배란하였다. 마지막 MATRIX[®] 급식에서부터 배란까지의 간격은 처리에 의해 영향받지 않았고 이의 평균은 160시간 또는 6.7일이었다. MATRIX[®]의 마지막 급식 후 128-152시간 내에 (처리-후 32시간) 배란된, 미경산돈의 누적 백분율에 미치는 처리의 효과는 없었다. 하지만, MATRIX[®]의 마지막 급식 후 160-176시간 내에 (처리-후 40-56시간) 배란된, 미경산돈의 누적 백분율에는 처리의 유의적인 효과가 있었다. 비히클 겔 군에서보다 처리된 군에서 168시간 내에 (처리-후 48시간) 배란된 미경산돈의 누적 백분율이 더 높았다 (표 30). 배란이 탐지된 시간 그리고 트립토텔린 겔로의 처리 후 각각의 초음파 관찰에서 배란된 미경산돈의 백분율이 표 30에서 제시된다. 임의의 처리 군 중에서 트립토텔린 겔 처리 후 배란이 탐지되었던 평균 시간에서 유의적인 차이는 없었다. 트립토텔린 겔 처리 후 48시간 내에 배란된 미경산돈의 백분율을 대조군과 비교하여 트립토텔린을 받은 미경산돈에서 더 높았지만, 트립토텔린 처리군 중에서는 다르지 않았다 ($P > 0.05$).

[0629]

결과는 100 내지 400 mcg 트립토텔린의 트립토텔린 겔 용량이 MATRIX[®]의 마지막 급식 후 168시간에 비히클과 비교하여 배란을 증진시켰다는 점을 입증하며, 이는 트립토텔린 겔의 이러한 용량 범위가 미경산돈에서 MATRIX[®]을 이용한 발정 주기 동기화 후 배란을 동기화하기 위해 효과적이라는 점을 제시한다.

[0630]

이전 연구에서, 트립토텔린 겔내 100 mcg의 트립토텔린은 에스트로겐-활성 난소적출된 미경산돈에서 LH 방출을 자극하였다는 점을 입증하였다. LH 급증을 나타낸 미경산돈의 수, LH 급증의 파라미터, 배란이 탐지되었던 시간 그리고 0, 100, 200 또는 400 mcg 의 트립토텔린 아세테이트를 함유한 트립토텔린 겔을 이용한 처리 후 48시간 내에 배란된 미경산돈의 백분율이 표 31에서 제시된다. 처리군 사이에서 LH 급증의 평균 개시, 최대 혈청 LH 농도까지의 시간 또는 LH 급증의 규모에서의 유의적인 차이는 없었다. 하지만, LH 급증의 지속기간은 처리된 미경산돈과 비교하여 0 mcg 군에서 더 길었다 ($P = 0.04$). 일반적으로, LH 급증의 이들 파라미터는 트립토텔린 겔내 트립토텔린의 질내 투여가 에스트로겐-활성 난소적출된 미경산돈에서 LH의 급증 방출을 자극하였다는 이전 연구의 것들과 유사하였다. 개별적인 미경산돈으로부터의 데이터가 검사되었을 때, 혈액 샘플링의 기간 동안에 LH 급증을 나타내지 않았던 이들 미경산돈은 트립토텔린 겔 처리의 시간에 LH 급증을 완료하였거나 트립토텔린 겔 처리 전에 LH 급증을 이미 가질 수 있었다는 점이 드러났다. 통계 분석은 LH 급증의 개시, 최대 혈청 LH 농도까지의 시간 또는 LH 급증의 규모에 대해 처리군 사이의 유의적인 차이를 드러내지 않았지만, 이들 파라미터에 대한 세 가지 모든 평균은 LH 급증이 0 mcg 대조 미경산돈에서보다 트립토텔린 처리된 미경산돈에서 더 일찍 발생하였다는 점을 제시한다. 추가로, LH 급증의 규모는 용량 반응 패턴을 따라가는 것으로 나타났다. 표 30에서 모든 미경산돈에 대해 제시된 데이터와 유사하게, 트립토텔린 겔 처리 후 48시간 내에 배란된 미경산돈의 백분율은 대조보다 트립토텔린을 받은 미경산돈에서 더 높았다.

[0631]

총괄적으로, 마지막 MATRIX[®] 급식으로부터 배란 동시성에 미치는 트립토텔린 겔 처리의 유의한 효과가 있었다. 결과는 또한, MATRIX[®]의 마지막 급식 후 120시간에 투여된, 100 내지 400 mcg 트립토텔린의 트립토텔린 겔 용량은 MATRIX[®]의 마지막 급식 후 168시간에서의 비히클과 비교하여 배란을 증진시켰다는 점을 입증하며, 이는 트립토텔린 겔의 이러한 용량 범위가 미경산돈에서 MATRIX[®]을 이용한 발정 주기 동기화 후 배란을 동기화하기 위해 효과적이라는 점을 제시한다. 혈청 LH 데이터는 이들 결과와 일치한다.

표 30

MATRIX® 중단 후 120 시간에 트립토텔린 겔 (TG)로서 비히클, 100, 200, 또는 400 mcg 트립토텔린을 받도록 배분된 MATRIX®-후 미경산돈에 대해 측정된 반응 변수에 대한 최소 제곱 평균.

	비히클	100 mcg TG	200 mcg TG	400 mcg TG	SEM	P
N	23	20	21	22		
발정기 발현 (%)	96.7	76.1	81.8	87.6	11.9	0.28
MATRIX® 중단에서부터 발정기까지의 간격 (h)	143.2	136.7	138.9	137.1	3.8	0.55
MATRIX® 중단에서부터 배란까지의 간격	164.5	160.4	160.0	158.5	2.6	0.41
하기 물질 처리-후 배란하는 암태지의 %						
MATRIX® TG						
128 h 8 h	3.7	0	0	3.8	5.0	0.63
136 h 16 h	3.1	3.7	0	7.6	4.7	0.61
144 h 24 h	13.7	16.2	20.6	18.4	9.0	0.95
152 h 32 h	21.6	25.4	29.5	31.2	10.3	0.90
160 h 40 h	22.9 ^x	56.8 ^y	49.7 ^{xy}	60.0 ^y	10.7	0.0512
168 h 48 h	50.0 ^x	92.8 ^y	93.4 ^y	97.5 ^y	6.7	0.0001
176 h 56 h	82.1 ^x	99.5 ^y	94.8 ^{xy}	99.4 ^y	5.1	0.0417

반복실험은 Matrix 에서 발정기까지의 간격, Matrix 에서 OV 까지의 간격, MOV 144, 및 MOV152 에서 유의적이다.

[0632]

표 31

LH 급증을 나타내는 미경산돈의 수, LH 급증의 파라미터, 배란이 탐지되었던 시간 (hr) 그리고 0, 100, 200 또는 400 mcg of 트립토텔린을 함유한 트립토텔린으로 처리 후 48 시간 내에 배란된 미경산돈의 백분율.

	비히클 및 트립토텔린 (T) 처리			
트립토텔린 겔 처리의 시간에 관한 파라미터	비히클 (n=8)	100 mcg T (n=6)	200 mcg T (n=7)	400 mcg T (n=6)
LH 급증을 나타낸 미경산돈	6	4	1	5
LH 급증의 개시*	11±9	4±3	0.5	4±4
최대 LH 농도의 시간*	20±14	11±7	4	12±4
LH 급증의 규모*	3.01±1.62	3.94±1.22	8.98	11.65±12.35
LH 급증의 지속기간*	30±10	19±2	18	17±4
배란이 탐지된 시간*	37±19	40±10	34±9	40±8
48 시간 내에 배란된 백분율	63	100	100	100

* 최소 제곱 평균 ± SE

[0633]

표 32

MATRIX[®] 중단 후 120 시간에 비히클 (V), 100, 200, 또는 400 mcg 트립토텔린 (T)을 받도록 배분된 MATRIX[®]-후 미경산돈에 대해 측정된 반응 변수에 대한 미가공 평균 (PTK 1-07로부터의 반복실험 3을 포함함).

		PTK 2-07			PTK 1-07 (반복실험 3)	
		비히클	100 mcg T	200 mcg T	400 mcg T	비히클 200 mcg T
N		23	20	21	22	8
발정기 발현 (%)		95.7	75.0	81.0	86.4	87.5
MATRIX [®] 중단에서부터 발정기까지의 간격 (h)		140.7	134.4	136.9	133.9	140.6
MATRIX [®] 중단에서부터 배란까지의 간격		163.4	159.2	158.8	157.1	164.6
하기 물질 처리-후 배란하는 암탉의 %						
MATRIX [®]	V 또는 T					
128 h	8 h	4.3	0.0	0.0	4.5	0.0
136 h	16 h	4.3	5.0	0.0	9.1	0.0
144 h	24 h	17.4	20.0	23.8	22.7	0.0
152 h	32 h	26.1	30.0	33.3	36.4	25.0
160 h	40 h	26.1	60.0	52.4	63.6	25.0
168 h	48 h	52.2	95.0	95.2	100.0	75.0
176 h	56 h	82.6	100.0	95.2	100.0	87.5

[0634]

[0635]

실시예 6

[0636]

트립토텔린-함유 조성물의 제조

[0637]

메틸파라벤 나트륨 염 및 프로필파라벤 나트륨 염을 정제수에 혼합하면서 첨가하고 5-10분 동안 계속 혼합하였다. 이후 염화 나트륨 USP을 또 다른 10-15분 동안 혼합하면서 첨가하고 그 다음 L-메티오닌을 10-15분 동안 혼합하면서 첨가하였다. 이후 시트르산 나트륨 USP도 또한, 또 다른 10-20분 동안 혼합하면서 첨가하였다.

[0638]

분리된 혼합기에, 시트르산을 정제수에 첨가하고 트립토텔린 아세테이트의 첨가 전 5-10분 동안 혼합하였고, 이후 10-20분 동안 계속 혼합하였다. 이후 파라벤-함유 조성물을 트립토텔린-함유 조성물에 첨가하고 10-15분 동안 혼합하였다. 이후 메틸셀룰로오스를 천천히 첨가하여 응집을 방지하고 또 다른 30-60분 동안 계속 혼합하였다. 이후 혼합물의 pH를 확인하고 조성물의 pH를 조정하는 데에 필요에 따라 정제수에 시트르산을 첨가하였다.

[0639]

실시예 7

[0640]

예시 제제

[0641]

본 출원에서 설명된 조성물의 예시 제제는 표 33 및 34에서 나타난다.

표 33

성분	기능	중량 (% w/v)
메틸파라벤, 나트륨 염 (USNF)	항균 보존제	0.0900
프로필파라벤, 나트륨 염 (USNF)	항균 보존제	0.0100
염화 나트륨, 실험실 시약	등장화제	0.910
시트르산 나트륨, 이수화물	완충제	0.186
L-메티오닌, 실험실 시약	안정화제	0.100
시트르산, 무수	완충액	0.0700
트립토텔린 아세테이트	활성 제약학적 성분 (API)	0.0100
물 (USNF)		98.4
메틸셀룰로오스 (A4M Premium) (USP)	증점제	1.20

[0642]

표 34

성분	품질 기준	기능	100mg 당 양 %w/w
트립토텔린 아세테이트	인 하우스 (In house)	약물 물질	11.0mg 0.011%*
정제수	USP	용매	97.6g 97.54%*
메틸파라벤, 나트륨 염**	NF	보존제	89.0mg 0.089%*
프로필파라벤, 나트륨 염 **	NF	보존제	10.0mg 0.010%*
염화 나트륨	USP	등장화제	901mg 0.901%*
L-메티오닌	USP	안정화제	99.0mg 0.099%*
시트르산 나트륨	USP	완충제	184mg 0.184%*
시트르산	USP	완충제	69.0mg 0.069%*
메틸셀룰로오스	USP	점도 개질제	1.1g 1.10%*

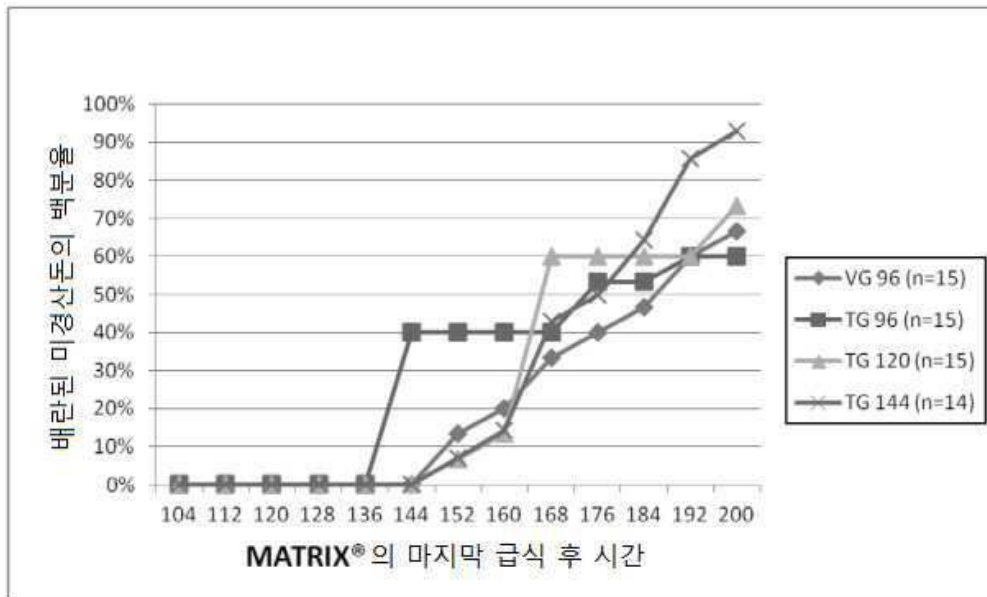
*명목상 양

**적요 표준에 대해 검사됨

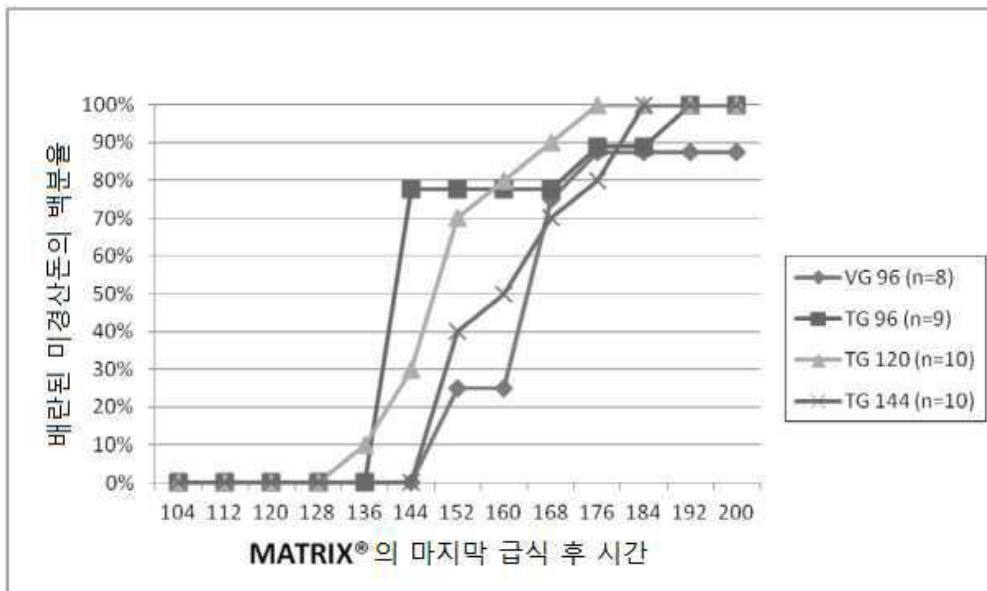
[0643]

도면

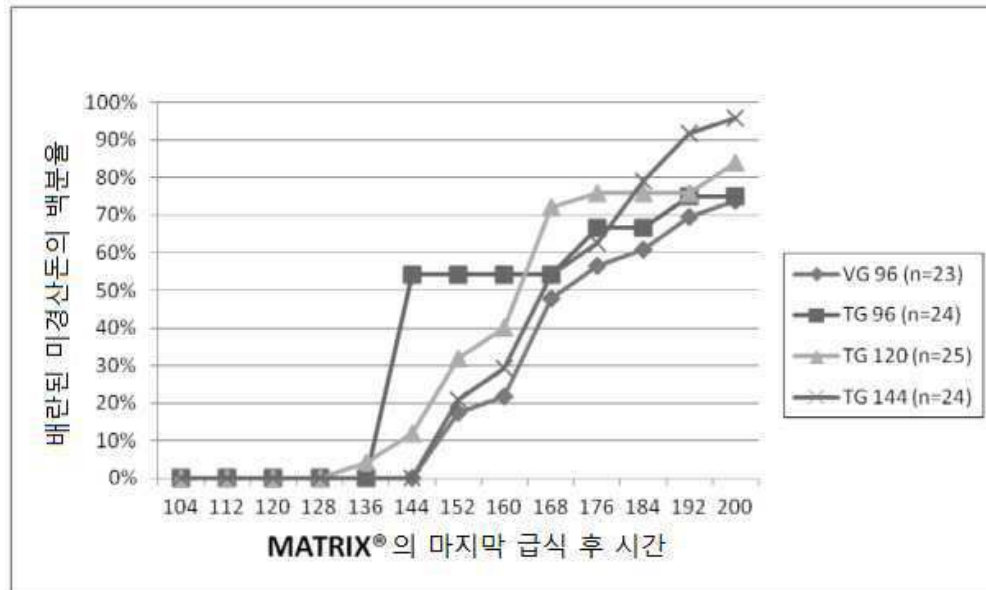
도면1



도면2



도면3



도면4

