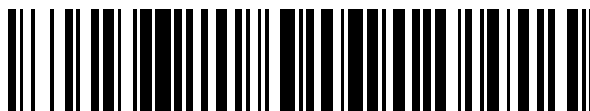


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 121**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2016** **PCT/US2016/067132**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017** **WO17106618**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016** **E 16876755 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021** **EP 3389690**

54 Título: **Formulaciones y métodos para controlar el ciclo reproductivo y la ovulación**

30 Prioridad:

18.12.2015 WO PCT/US2015/066863

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2022

73 Titular/es:

PROINVET INNOVATIONS S.A. (100.0%)
Av. Callao 1016, Piso 7 A
1023 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, AR

72 Inventor/es:

COLMAN, JUAN, ANDRES y
SAMMARTINO, DANIEL, ROBERTO

74 Agente/Representante:

PAZ ESPUCHE, Alberto

ES 2 893 121 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones y métodos para controlar el ciclo reproductivo y la ovulación

5 Campo

En el ámbito de la industria de la producción animal, por ejemplo, la industria de la producción de carne y leche es esencial el manejo y control reproductivo del ganado. El manejo y control reproductivo se puede lograr a través de diversos tratamientos de intervención hormonal aplicados a las hembras.

10 Las realizaciones de la presente divulgación se relacionan con formulaciones de hormonas, formas de dosificación que las comprenden y usos de las mismas. En particular, estas realizaciones se refieren a formulaciones inyectables de liberación controlada de hormonas, por ejemplo, progesterona. Otras realizaciones se refieren a formulaciones y métodos para controlar el ciclo reproductivo y/o la ovulación de un mamífero hembra, por ejemplo, para reducir el período de anestro, favorecer la ovulación de un mamífero hembra o sincronizar la ovulación de un grupo de mamíferos hembra. Además, aún otras realizaciones se relacionan con incrementar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado, por ejemplo, luego de su inseminación o de la transferencia de embriones.

Antecedentes

20 El ciclo reproductivo o ciclo estral puede definirse como una serie de acontecimientos fisiológicos que se producen a lo largo de un ciclo ovárico de un mamífero hembra. El ciclo estral representa un patrón cíclico de actividad ovárica que permite a las hembras ir de un período reproductivo de no receptividad a uno de receptividad, permitiendo establecer el apareamiento y el subsecuente establecimiento de la gestación.

25 Los cambios que ocurren durante el ciclo estral están regulados por una delicada interacción entre las hormonas sintetizadas y secretadas en el hipotálamo (hormona liberadora de gonadotrofinas (GHZ)), la hipófisis (hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)), los ovarios (progesterona (P4), estradiol (E2) e inhibina) y el útero (prostaglandina F2 (PGF)), constituyendo lo que se conoce comúnmente como eje hipotalámico-hipofisario-gonadal-uterino. El control es ejercido a través de un sistema de regulación mediante el cual una hormona o producto de secreción puede inhibir la liberación de otra hormona (retroalimentación negativa) o, por el contrario, estimular la síntesis y liberación de una mayor cantidad de hormonas (retroalimentación positiva).

35 El día 0 del ciclo estral es el día del celo. Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico, el ciclo estral comienza a partir de la destrucción del cuerpo lúteo y finaliza en la destrucción del cuerpo lúteo del próximo ciclo.

El ciclo estral se puede dividir en tres fases:

40 1) Fase folicular o de regresión lútea (proestro): Este período comienza con la regresión del cuerpo lúteo del cuerpo anterior y finaliza con la manifestación del celo.

45 2) Fase preovulatoria (estro y metaestro): Esta fase comienza con la receptividad al macho e involucra todos los cambios que permiten la ovulación y comienzo de la formación del cuerpo lúteo. En la formación del cuerpo lúteo (latinización) se producen una serie de cambios morfológicos y bioquímicos que permiten que las células foliculares se transformen en células luteales, cambios que finalizan con un cuerpo lúteo funcional.

3) Fase luteal (diestro): Esta fase se caracteriza por la dominación del cuerpo lúteo. El mantenimiento del cuerpo lúteo, así como la síntesis de progesterona está ligada a la hormona LH que es progesterotrófica y luteotrófica.

50 Otras hormonas que intervendrían en la síntesis de progesterona son la FSH y la prostaciclina (PG12). La FSH se uniría a receptores ubicados en el cuerpo lúteo y provocaría un aumento de la secreción de progesterona. En lo referente a la PG12 además de estimular las células luteales para producir progesterona, aumentaría el flujo sanguíneo a nivel ovárico con el efecto positivo que esto significa sobre la síntesis y secreción de progesterona.

55 Es bien conocido en el arte que el control y sincronización de los ciclos reproductivos y de la ovulación puede proporcionar grandes beneficios económicos para la producción animal. Con el fin de poder controlar y sincronizar los ciclos reproductivos y la ovulación, e intentar aumentar la fertilidad de las hembras y la probabilidad de que las mismas queden preñadas luego de su inseminación, se han desarrollado tecnologías que permiten el control y manipulación de los niveles hormonales de las mismas mediante programas de intervención hormonal, que son bien conocidos por las personas versadas en la materia.

65 Para la administración sostenida de hormonas se han desarrollado matrices de liberación, generalmente de algún material polimérico, que tienen la propiedad de liberar sostenidamente la droga durante cierto tiempo. Las matrices poliméricas pueden adoptar formas diversas y ser colocadas en distintos sitios del animal para activar su función.

Actualmente, entre los sistemas más empleados para la sincronización del ciclo reproductivo se encuentran los

dispositivos intravaginales de liberación controlada de hormonas. Los dispositivos intravaginales tienen como objetivo liberar en forma sostenida una o varias hormonas con el objeto de favorecer la entrada en celo de los animales. Estos dispositivos deben introducirse en la vagina del animal para llevar a cabo su función. Existe una gran variedad de dispositivos intravaginales disponibles en el mercado, entre los cuales se pueden mencionar, por ejemplo, el dispositivo intravaginal PRID® (Progesterone Releasing Intravaginal Device), el dispositivo intravaginal tipo CIDR® (Controlled Internal Drug Release) o el dispositivo Intravaginal tipo INVAS (Intravaginal Application System).

Por otra parte, se han desarrollado numerosos dispositivos intravaginales tipo esponja. Sin embargo, muy pocos han llegado a ser producidos en serie y convertidos en productos comerciales. Estos dispositivos tienen un incremento en la superficie específica lo que aumenta la posibilidad de que proliferen microbios en su interior que pueden ser causa de infección. Es por esto por lo que en estos dispositivos se suele adicionar antibióticos en conjunto con las hormonas.

Existen varias cuestiones asociadas con el uso de dispositivos intravaginales, entre las cuales los más importantes son su baja efectividad y las altas tasas de infección y vaginitis que producen, así como el estrés y el malestar que generan sobre el animal.

Además, el uso de estos dispositivos intravaginales implica una serie de acciones complejas particulares como, por ejemplo, a) inmovilizar el animal para poder tener acceso a su parte posterior e higienizar la zona vaginal del animal para minimizar el riesgo de infección; b) los operarios involucrados deben cumplir con las normas de seguridad necesarias para evitar el contacto con la hormona del dispositivo e impedir la propagación de infecciones entre animales; c) el dispositivo debe insertarse con precisión ya que, de lo contrario, el dispositivo puede caerse de la vagina del animal; y finalmente d) luego del transcurso de un periodo de aproximadamente entre 7 y 15 días, el dispositivo debe retirarse con todas las medidas de seguridad requeridas y mencionadas, y luego debe ser desechado, por ejemplo, incinerado o enterrado, lo que implica un impacto ambiental en el uso de estas tecnologías. En consecuencia, los diferentes pasos que deben cumplirse durante el proceso implican por un lado una reiterada participación de personal capacitado, con sus consecuentes costos, y por el otro lado un mayor movimiento e intervención en los animales, lo que les genera un mayor estrés a los mismos.

Como consecuencia de estas cuestiones asociadas con el uso de dispositivos intravaginales, que podrían considerarse desventajas para la obtención de buenos resultados y para la salud de los animales, se han intentado desarrollar otros sistemas de liberación controlada de hormonas, utilizando, por ejemplo, implantes subcutáneos.

Los sistemas de liberación para implante consisten en tubos, esferas, placas o discos de silicona, hydron u otros polímeros biocompatibles, pero no biodegradables, que han sido cargados de alguna manera con progesterona u otra hormona. Estos dispositivos son implantados bajo la piel del animal mediante una pequeña cirugía para así permitir la liberación de la o las hormonas directamente al organismo del animal. En algunas ocasiones se debe realizar una cirugía extra para retirar los sistemas exhaustos.

Existen algunas desventajas importantes asociadas a la utilización de estos sistemas para implante. Por ejemplo, la necesidad de inmovilizar el animal para la realización de la intervención quirúrgica, el requisito de condiciones asépticas propias de este tipo de acciones y la eventual necesidad de remoción del implante exhausto.

Además, una de las principales desventajas que presentan algunos de los productos existentes actualmente en el mercado para controlar el ciclo reproductivo es que se logra un bajo porcentaje de preñez. Esto se debe, entre otros factores, a que los parámetros y tiempos de ovulación difieren mucho entre un animal y otro y, en consecuencia, no todas las hembras tratadas se encuentran con el óvulo maduro al momento en que se efectúa la inseminación.

Los sistemas inyectables constituyen una alternativa para resolver las dificultades y desventajas asociadas con el uso de los dispositivos intravaginales o para implante. Las ventajas de estos sistemas serían, por ejemplo, que su aplicación es muy sencilla y no se requiere un condicionamiento aséptico riguroso de la zona donde se coloca la inyección. Además, la aplicación de un sistema inyectable posibilita la dosificación de cada animal en particular mediante el control del volumen inyectado. Con sistemas inyectables también se evita el paso que consiste en la remoción del sistema de liberación una vez exhausto.

Existen distintos mecanismos y sistemas inyectables conocidos para la administración controlada de hormonas, por ejemplo, progesterona. Sin embargo, los sistemas inyectables de liberación controlada de hormonas no han alcanzado los objetivos necesarios para sustituir exitosamente a los sistemas intravaginales y para implante, que continúan siendo los más utilizados.

Los sistemas inyectables conocidos tienen diversos inconvenientes para ser aplicados con éxito en el control del ciclo reproductivo del ganado.

En primer lugar, algunos de los sistemas inyectables conocidos producen una liberación sostenida de hormona que tiene una duración demasiado corta (menos de 48 h luego de la administración). Esto es insuficiente ya que es bien sabido en el arte que se necesita de un aporte de progesterona que mantenga los niveles plasmáticos por periodos de aproximadamente entre 5 y 7 días para poder favorecer un correcto desarrollo y crecimiento folicular.

En segundo lugar, algunos de los sistemas inyectables de liberación controlada de progesterona producen una liberación sostenida en el tiempo que puede durar hasta más de 30 días, sin la posibilidad de interrumpir dicha liberación. Esto también es inadecuado ya que se requiere que los niveles de progesterona disminuyan para poder producir la ovulación de un folículo dominante desarrollado.

Por otra parte, algunos otros sistemas inyectables conocidos, principalmente los que fueron desarrollados para utilización en salud humana, utilizan componentes costosos que disminuyen considerablemente su aplicabilidad comercial en la producción animal.

Es por todo lo anterior que, aun teniendo en cuenta la gran ventaja que presentan los sistemas inyectables, los mismos no han logrado hasta el momento los niveles de efectividad necesarios para ganar lugar en el mercado. De hecho, como se mencionó anteriormente, los dispositivos intravaginales o para implante son los más utilizados, ya que los mismos cumplen con el objetivo de generar una liberación sostenida de hormona por un tiempo suficientemente prolongado, la cual puede finalizarse voluntariamente en el momento deseado, retirando el dispositivo del cuerpo del animal.

En conclusión, sería una mejora significativa en el campo de la reproducción animal, la obtención de un sistema inyectable de liberación controlada de hormonas, en particular, de progesterona, que produzca una liberación de hormona sostenida que se prolongue lo suficiente como para permitir el correcto desarrollo folicular diferenciando un folículo por sobre el resto, pero que dicha liberación sostenida de hormona no se prolongue demasiado, es decir, que se produzca una disminución de los niveles de hormona en sangre de modo tal que el folículo predominante madure (liberando LH) y se produzca la ovulación.

Existe, por lo tanto, una necesidad en el mercado de sistemas para controlar el ciclo reproductivo y/o la ovulación que sean de fácil administración, por ejemplo, sistemas inyectables, y que logren una efectividad comparable o mejor que los dispositivos intravaginales y para implante que se utilizan actualmente, otorgando mejores porcentajes de ovulación, una mejor sincronización de los tiempos de ovulación y mayores porcentajes de preñez.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra los niveles de progesterona en sangre (ng/ml) en vacas durante el tratamiento. La línea de guiones con marcadores circulares representa el promedio de los datos obtenidos luego de tratar un grupo de vacas de la raza Holando-Argentino. La línea continua con marcadores cuadrados representa el promedio de los datos obtenidos luego de tratar un grupo de vacas de la raza Brangus. La línea de puntos con marcadores triangulares representa el promedio de los datos obtenidos luego de tratar un grupo de vacas de la raza Aberdeen Angus.

Las Figura 2A a 2C muestran gráficos que comparan el crecimiento folicular (cm) con la variación de progesterona en sangre (ng/ml), en función de los días de tratamiento, para las tres razas de vacas evaluadas (A: Holando-Argentina, B: Brangus, y C: Aberdeen Angus). Se evaluaron los folículos más representativos (FOL 1, 2, 3 y 4), es decir, los folículos que demostraron un tamaño apropiado para la medición. Se representa además el tamaño del cuerpo lúteo (CL).

Descripción detallada de las realizaciones de la divulgación

Los progestágenos son hormonas que tienen actividad pro-gestacional. En la presente solicitud, el término "progestágeno" incluye progesterona y a todos los análogos naturales o sintéticos (a veces denominados progestinas), acetato de medroxiprogesterona (medrisona), noretindrona, acetato de noretindrona, acetato de megestrol, caproato de 17- α -hidroxiprogesterona, norgestrel, y derivados de los mismos.

El término "farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente solicitud, significa que se trata de un componente útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente no tóxico y no tiene efectos biológicos indeseables e incluye aquellos aceptados para uso veterinario y/o uso farmacéutico en humanos.

El término "tensioactivo" según se utiliza en la presente solicitud se refiere a un compuesto que disminuye la tensión superficial del medio en el que se encuentra.

El término "vehículo" según se utiliza en la presente solicitud significa un medio inerte en el cual se encuentra presente un agente activo y facilita su administración.

El término "vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente solicitud significa cualquier aceite vegetal o sintético convencional o mezcla de las mismas, las cuales son aceptables para uso veterinario o para uso farmacéutico en humanos.

Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares con efectos diversos. En la presente solicitud, el término "prostaglandina" puede referirse a cualquier prostaglandina natural o sintética existente

o a cualquier análogo funcional de prostaglandina, tales como la prostaglandina F2 α o derivados de prostaglandina tales como el cloprostenol o una sal del mismo.

5 El término “unidad de dosificación” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a cualquier unidad física discreta adecuada como dosificación unitaria para los sujetos a tratar; cada una de dichas unidades comprende una cantidad predeterminada de un compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el o los excipientes o vehículos asociados.

10 El término “conjunto de elementos” o “kit” como se utiliza en la presente solicitud define a un empaque, ensamble o contenedor que incluya uno o más de un componente de una realización de la presente divulgación y/o cualquier otro componente asociado con una realización de la divulgación. Además, puede incluir instrucciones de uso de dichos componentes

15 El término “agente formador de estructura” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a cualquier excipiente que mantenga la estabilidad física de una formulación evitando que se separen sus fase. Ejemplos de agentes formadores de estructura de algunas realizaciones de la presente divulgación son, sin limitaciones, celulosa, un derivado de celulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma guar, goma arábica, goma xantana, chitosan, alginato, gelatina, carbopol, Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol ETD 2020 NF, Carbopol 5984 ETD, Carbopol Ultrez 10, glicolato sódico de almidón, corscarmelosa sódica, ácido algínico, pectina y combinaciones de los mismos.

25 El término “micropartícula” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a partículas que tienen un tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 μm . Dichas partículas pueden incluir microcápsulas (sistema de embalse) y microcristales. En el caso de las microcápsulas la sustancia activa está envuelta por un polímero o coating, mientras que en el caso de los microcristales el componente activo puede adquirir una forma definida o amorfa al estar en un solvente no compatible con su naturaleza.

30 El término “microcápsula” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a una delgada capa o recubrimiento de un agente anfipático (que comprende una porción hidrofóbica y otra hidrofílica, por ejemplo, un ácido graso), que puede rodear a una sustancia activa sólida o disuelta en solvente. Su tamaño puede variar entre 1 y 500 micras y su objetivo puede ser, por ejemplo, ceder el activo al medio circundante de una manera lenta o sostenida en el tiempo.

35 El término “inseminación” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a la introducción de esperma dentro del aparato reproductor de una hembra.

40 El término “inseminación artificial” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a cualquier técnica reproductiva que consista en depositar el esperma de un macho dentro del aparato reproductor de una hembra con el propósito de fecundarla.

El término “inseminación artificial a tiempo fijo” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a la inseminación artificial de uno o más animales al mismo tiempo fijo sin la necesidad de detectar el celo de dicho animal.

45 El término “inseminación artificial a celo detectado o por detección del celo” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a la inseminación artificial de uno o más animales en donde primero se detecta celo manifestado por el animal y luego se insemina.

50 La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es una hormona liberada por el hipotálamo cuyo centro de acción es la hipófisis. Es un decapeptido que estimula la liberación de gonadotropina (hormona luteinizante, LH, y foliculoestimulante, FSH) por parte de la adenohipófisis. En la presente divulgación, cuando nos referimos a GnRH, se pretenden incluir a todos los análogos funcionales naturales o sintéticos y sales existentes, por ejemplo, buserelina o acetato de buserelina.

55 El término “ganado” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a un conjunto de animales que pueden ser domesticados por el ser humano para su aprovechamiento y producción.

El término “ganado bovino” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a un conjunto de vacas, toros y bueyes que pueden ser domesticados por el ser humano para su aprovechamiento y producción.

60 El “ciclo reproductivo” de un mamífero hembra es una serie de acontecimientos fisiológicos que se producen en el ovario, a intervalos de tiempo cíclico y regular.

El término “celo” y “estro” según se utilizan en la presente solicitud se refiere al comportamiento de receptividad sexual de un animal.

El término “anestro” según se utiliza en la presente solicitud se refiere al estado de inactividad sexual en animales hembras durante el cual no presentan comportamiento de receptividad sexual. Las causas de anestro incluyen, por ejemplo, embarazo, presencia de crías, la estación y patologías, entre otras.

- 5 La hormona Gonadotrofina Coriónica Equina (eCG) es una glicoproteína producida por las copas endometriales de una yegua preñada con función FSH (hormona folículoestimulante). En la presente divulgación, cuando nos referimos a eCG, se pretenden incluir a todos los análogos funcionales naturales o sintéticos y sales existentes.

10 El término “agente formador de gel farmacéuticamente aceptable” según se utiliza en la presente solicitud se refiere a cualquier compuesto capaz de gelificar en una determinada condición, el cual es aceptable para uso veterinario o para uso farmacéutico en humanos. Ejemplos pueden incluir a los poloxámeros, que son copolímeros no iónicos en tribloques compuestos de una cadena hidrofóbica central de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno. Se conocen algunas marcas comerciales de poloxámeros como son Synperonics, Pluronic, y Kolliphor. Como las longitudes de los bloques de polímeros pueden variar, existen muchos poloxámeros con propiedades diferentes. El término “poloxámero” seguido por tres dígitos da información, en donde los dos primeros dígitos multiplicados por 100 son la masa molecular aproximada del núcleo de polioxipropileno y el último dígito multiplicado por 10 es el porcentaje de polioxietileno. Por ejemplo, Poloxámero P407, significa Poloxámero con una masa molecular de polioxipropileno de 4000 g/mol y un 70% de polioxietileno. Kolliphor P407, por ejemplo, es una forma comercial de Poloxámero P407.

20 Un primer aspecto de una realización de la presente divulgación es proporcionar formulaciones para controlar el ciclo reproductivo y/o la ovulación de un mamífero hembra. Por ejemplo, las formulaciones de la presente divulgación pueden usarse para reducir el período de anestro, favorecer la ovulación de un mamífero hembra y/o sincronizar la ovulación de un grupo de mamíferos hembra. Además, pueden utilizarse para incrementar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado, por ejemplo, luego de su inseminación o de la transferencia de embriones.

25 En un ejemplo de realización de la presente divulgación la formulación comprende i) dichas una o más hormonas; ii) dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables; iii) opcionalmente, dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; iv) dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables; v) opcionalmente, dichos uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables; vi) dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables; vii) dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables; y viii) agua.

35 En un ejemplo de realización de la presente divulgación, las formulaciones pueden comprender uno o más progestágenos naturales o sintéticos, por ejemplo, progesterona (P4), o un análogo o sal o combinaciones de dicha hormona. En otras realizaciones de la presente divulgación, las formulaciones también pueden comprender otras hormonas tales como, por ejemplo, un estrógeno, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, d cloprostenol sódico, DL cloprostenol sódico, acetato de buserelina. En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende progesterona o una sal o un análogo de dicha hormona. La progesterona o análogo o sal de la misma puede comprender, por ejemplo, progesterona de origen natural o sintético. Además, la progesterona puede comprender progesterona de grado BP (farmacopea británica) o grado USP (Farmacopea de Estados Unidos) o cualquier otro análogo comercial.

45 En un ejemplo de realización de la presente divulgación, dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden comprender, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, glicerol, glicerol formal, oleato de etilo, PEG400, propilenglicol, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona, Miglyol, Miglyol 808, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 829, Miglyol 8108, Dynacutin 660, Softisan 649, Imwitor491, Imwitor 900 K, Imwitor 900 P, Imwitor 960 K, Imwitor 642, Imwitor 742, Imwitor 928, Imwitor 988, Imwitor 948, Softigen 701 o cualquier otro similar, o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende etanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo o una combinación de los mismos, y aún más preferentemente comprende etanol, alcohol bencílico y benzoato de bencilo.

50 En un ejemplo de realización de la presente divulgación, dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable opcional puede comprender, por ejemplo, aceite de lino, aceite de sésamo, aceite de sésamo refinado, aceite de ricino, ácido palmítico, aceite de soja, aceite de soja etoxilado, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de almendra, aceite de algodón, o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende aceite de sésamo, preferentemente, aceite de sésamo refinado.

60 En un ejemplo de realización de la presente divulgación, dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables pueden comprender, por ejemplo, ácidos grasos de entre 14 y 22 átomos de carbono, y pueden ser ácidos grasos saturados o parcialmente insaturados, preferentemente saturados. En otro ejemplo de realización, dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables pueden comprender, por ejemplo, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico, ácido erúrico o combinaciones de los mismos. En aún otro ejemplo de realización, dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables comprenden ácido esteárico.

En un ejemplo de realización de la presente divulgación, dichos uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables opcionales pueden comprender, por ejemplo, celulosa o sus derivados, por ejemplo, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma guar, goma arábica, goma xantana, chitosan, alginato, gelatina, carbopol, Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol ETD 2020 NF, Carbopol 5984 ETD, Carbopol Ultrez 10, glicolato sódico de almidón, corscarmelosa sódica, ácido algínico, pectina o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende hidroxietilcelulosa. En aún otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende hidroxietilcelulosa, goma arábica y goma xantana.

En un ejemplo de realización de la presente divulgación, dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables pueden comprender, por ejemplo, aceite de ricino, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de ricino etoxilado, aceite de ricino etoxilado entre 15 y 60 moles de óxido de etileno, por ejemplo, aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno, alcohol laurico etoxilado de entre 7 y 10 moles, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, Cremophor CO 455, Kolliphor EL, Lipocol oxo 650, Lipocol oxo 600, Solutol HS 15, Emulgin B1 PH, Lanette 20 PH, Lanette N PH, polisorbato, Polisorbato 20 PH, Polisorbato 60 PH, Polisorbato 80 PH, alcoholes grasos etoxilados (de entre 6 y 30 moles de óxido de etileno) derivados del alcohol Capri, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol isotridecílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, palmoleílico, estearílico, oleílico, elaidílico, petroselinílico, alcohol linolílico, linolénico, Elaeostearylalkohol, eicosilo, araquílico, gadoleílico, alcohol behenílico, alcohol erucilo, brasidílico o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo de realización, la formulación comprende aceite de ricino, preferentemente, aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno.

En un ejemplo de realización de la presente divulgación, dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables pueden comprender, por ejemplo, sacarosa acetato isobutirato (SAIB), copolímeros en bloque oxietilenados y propoxietilenados, Pluronic F 127, poloxamero, por ejemplo, Poloxamero P407, Kolliphor P188, Kolliphor P237, Kolliphor P338, Kolliphor P407, copolímero de ácido o anhídrido maleico y metil vinil éter, polímeros acrílicos modificados, PEG 3000, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Poloxamina o combinaciones de los mismos. En otro ejemplo de realización, la formulación comprende un agente formador de gel termosensible, preferentemente, Poloxamero P407 (por ejemplo, Kolliphor P407).

En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende: a) progesterona o un análogo o sal de la misma; b) alcohol bencílico; c) benzoato de bencilo; d) etanol; e) ácido esteárico; f) hidroxietilcelulosa; g) aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; h) Poloxamero P407; i) aceite de sésamo refinado; y j) agua.

En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende: a) progesterona o un análogo o sal de la misma; b) alcohol bencílico; c) benzoato de bencilo; d) etanol; e) ácido esteárico; f) hidroxietilcelulosa; g) aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; h) Poloxamero P407; e i) agua.

En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, la formulación comprende: a) progesterona o un análogo o sal de la misma; b) alcohol bencílico; c) benzoato de bencilo; d) etanol; e) ácido esteárico; f) aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; g) Poloxamero P407; h) aceite de sésamo refinado; e i) agua.

En otro ejemplo de realización de la presente divulgación, las formulaciones son formulaciones de liberación controlada, en donde una porción de dichas una o más hormonas se encuentra disuelta en una mezcla que comprende a dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, a dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable para formar una porción libre, y una porción de dichas una o más hormonas se encuentra recubierta por dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables para formar una porción recubierta. Dichas porciones libre y recubierta de dichas una o más hormonas pueden estar comprendidas en una matriz que comprende: i) opcionalmente, dichos uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables, ii) dichos uno o más agentes formadores de geles farmacéuticamente aceptables y iii) dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización de la presente divulgación, la formulación de liberación controlada puede comprender:

1) uno o más progestágenos naturales o sintéticos o sales de los mismos, preferentemente progesterona, disuelta en una mezcla de i) dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, preferentemente etanol, alcohol bencílico y benzoato de bencilo, y ii) dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, preferentemente aceite de sésamo refinado;

2) uno o más progestágenos naturales o sintéticos o sales de los mismos, preferentemente progesterona, formando microcápsulas o micropartículas recubiertas por dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables, preferentemente de ácido esteárico; y

3) una matriz que incluye a dichos componentes 1) y 2), en donde dicha matriz comprende i) dichos uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables, preferentemente hidroxietilcelulosa; ii) dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables, preferentemente Poloxamero P407; y iii) dichos uno o más agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, preferentemente aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno.

- La formulación de liberación controlada de una realización de la presente divulgación permite una liberación controlada de una o más hormonas, por ejemplo, progesterona, al torrente sanguíneo de un mamífero hembra luego de su administración. En primer lugar, se genera una concentración sostenida de hormona en sangre y luego se produce un descenso en la concentración de hormona. Por ejemplo, el descenso en la concentración de hormona en sangre puede ocurrir entre aproximadamente 5 días y aproximadamente 10 días luego de la administración de la formulación, preferentemente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 días luego de la administración de la formulación.
- Las concentraciones de hormona en sangre y los tiempos de liberación luego de la administración de la formulación de una realización de la presente divulgación pueden variar dependiendo de las características del animal al cual se le administre la formulación, la vía por la cual se aplique la formulación, o por otros diversos factores.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden comprender, opcionalmente, un agente protector, por ejemplo, un agente antioxidante farmacéuticamente aceptable. Dicho agente antioxidante farmacéuticamente aceptable puede comprender, por ejemplo, Vitamina E, Vitamina E TGPS (d- α -tocopherol propylene glycol 1000 succinate), Kolliphor TGPS, Butilhidroxitolueno (BHT), Butilhidroxianisol (BHA), bisulfito de sodio, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, Vitamina A, propilgaleato, monotioglicerol, sulfoxilatoformal sódico, o combinaciones de los mismos.
- El agua de las formulaciones de una realización de la presente divulgación puede reemplazarse por cualquier otro líquido o solución acuosa, por ejemplo, una solución salina. El agua de las formulaciones de una realización de la presente divulgación puede ser, por ejemplo, agua o cualquier solución o líquido acuoso aceptable para inyecciones.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación que se describieron anteriormente pueden comprender progesterona o un análogo o sal de la misma, a una concentración de entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml, preferentemente entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml, preferentemente entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, preferentemente entre aproximadamente 30 mg/ml y aproximadamente 70 mg/ml, preferentemente entre aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml, y más preferentemente aproximadamente 50 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden comprender alcohol bencílico a una concentración de hasta aproximadamente 1000 mg/ml, o entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 500 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml, o entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml, o entre aproximadamente 30 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, o entre aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml, y preferentemente aproximadamente 40 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación descritas anteriormente también pueden comprender benzoato de bencilo a una concentración de hasta aproximadamente 60 mg/ml, o entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 40 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml, y preferentemente aproximadamente 20 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden comprender etanol a una concentración de hasta aproximadamente 300 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml, o entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml, o entre aproximadamente 100 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml preferentemente aproximadamente 120 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden comprender ácido esteárico a una concentración de hasta aproximadamente 60 mg/ml, o entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 40 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml, preferentemente aproximadamente 20 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden comprender, opcionalmente, hidroxietilcelulosa a una concentración de hasta aproximadamente 50 mg/ml, o hasta aproximadamente 40 mg/ml, o hasta aproximadamente 30 mg/ml, o hasta aproximadamente 20 mg/ml, o hasta aproximadamente 10 mg/ml, o entre aproximadamente 2 mg/ml y aproximadamente 8 mg/ml, preferentemente aproximadamente 4 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden comprender aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno a una concentración de hasta aproximadamente 120 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 120 mg/ml, o entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 80 mg/ml, o entre aproximadamente 40 mg/ml y aproximadamente 70 mg/ml, preferentemente aproximadamente 100 mg/ml.
- Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden comprender Poloxamero P407 (por ejemplo, Kolliphor P407) a una concentración de hasta aproximadamente 120 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, o entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 90 mg/ml, preferentemente o entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 90 mg/ml, preferentemente aproximadamente 70 mg/ml.

Las formulaciones una realización de la presente divulgación también pueden comprender, opcionalmente, aceite de sésamo refinado a una concentración de hasta aproximadamente 100 mg/ml, o entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 70 mg/ml, o entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml, preferentemente aproximadamente 20 mg/ml.

Las formulaciones una realización de la presente divulgación también pueden comprender agua que está presente en la formulación en una cantidad de hasta aproximadamente 1000 mg/ml, o entre aproximadamente 100 mg/ml y aproximadamente 900 mg/ml, o entre aproximadamente 200 mg/ml y aproximadamente 800 mg/ml, preferentemente entre aproximadamente 500 y aproximadamente 600 mg/ml.

Las formulaciones de una realización de la presente divulgación que se describieron anteriormente pueden comprender entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml de progesterona o un análogo o sal de la misma; hasta aproximadamente 1000 mg/ml de alcohol bencílico, hasta aproximadamente 60 mg/ml de benzoato de bencilo; hasta aproximadamente 300 mg/ml de etanol; hasta aproximadamente 60 mg/ml de ácido esteárico; hasta aproximadamente 50 mg/ml hidroxietilcelulosa; hasta aproximadamente 120 mg/ml de aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; hasta aproximadamente 120 mg/ml de Poloxamero P407; hasta aproximadamente 100 mg/ml de aceite de sésamo refinado; y hasta aproximadamente 1000 mg/ml de agua.

Las formulaciones de una realización de la presente divulgación que se describieron anteriormente pueden comprender entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml de progesterona o un análogo o sal de la misma; hasta aproximadamente 1000 mg/ml de alcohol bencílico, hasta aproximadamente 60 mg/ml de benzoato de bencilo; hasta aproximadamente 300 mg/ml de etanol; hasta aproximadamente 60 mg/ml de ácido esteárico; hasta aproximadamente 50 mg/ml hidroxietilcelulosa; hasta aproximadamente 120 mg/ml de aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; hasta aproximadamente 120 mg/ml de Poloxamero P407; y hasta aproximadamente 1000 mg/ml de agua.

Las formulaciones de una realización de la presente divulgación que se describieron anteriormente pueden comprender entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 250 mg/ml de progesterona o un análogo o sal de la misma; hasta aproximadamente 1000 mg/ml de alcohol bencílico, hasta aproximadamente 60 mg/ml de benzoato de bencilo; hasta aproximadamente 300 mg/ml de etanol; hasta aproximadamente 60 mg/ml de ácido esteárico; hasta aproximadamente 120 mg/ml de aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; hasta aproximadamente 120 mg/ml de Poloxamero P407; hasta aproximadamente 100 mg/ml de aceite de sésamo refinado; y hasta aproximadamente 1000 mg/ml de agua.

La formulación una realización de la presente divulgación puede comprender, además, opcionalmente, un agente regulador del pH. En cualquier caso, el pH de la formulación final puede ajustarse a un valor de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 8,0, o entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 7,5, preferentemente entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 7,0. El pH final preferido de la formulación puede ser, por ejemplo, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0.

La formulación de una realización de la presente divulgación puede estar en forma de una solución, por ejemplo, una solución líquida, una solución micelar, una suspensión, un sistema de dos o más fases, una emulsión, por ejemplo, una microemulsión, una miniemulsión, una emulsión de partículas de tamaño pequeño o combinaciones de las mismas.

La formulación de una realización de la presente divulgación puede ser una formulación estéril. La formulación o sus componentes por separado de una realización de la presente divulgación pueden esterilizarse por diferentes métodos. Los métodos de esterilización son bien conocidos en el arte y pueden comprender, según sea conveniente, esterilización térmica, esterilización por filtración, esterilización por radiación UV, esterilización por radiación gamma, entre otros.

Las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden ser adecuadas para uso como formulaciones inyectables, pero debe comprenderse que las formulaciones pueden adaptarse para ser administradas por diferentes vías alternativas. En el caso de formulaciones inyectables, estas pueden administrarse por la vía más apropiada según las características del animal, por ejemplo, por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular. Es una forma de la presente divulgación, una formulación inyectable adecuada para la administración por vía intramuscular.

Las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden ser útiles para controlar el ciclo reproductivo y/o la ovulación de un mamífero hembra. Las formulaciones de una realización de la presente divulgación también pueden usarse para favorecer la ovulación. Otro uso de las formulaciones de una realización de la presente divulgación puede ser sincronizar la ovulación o el celo de un grupo de mamíferos hembra. Además, las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden usarse para reducir el período de anestro. Además, las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden usarse para incrementar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado. Por ejemplo, las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden usarse para incrementar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado luego su inseminación, la cual puede

ser inseminación artificial o natural. Por ejemplo, las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden utilizarse en conjunto con un protocolo de inseminación artificial a tiempo fijo (IATF) o en un protocolo de inseminación por detección de celo. Las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden usarse además en protocolos de super-estimulación ovárica para superovular, también pueden usarse en protocolos de punción ovárica para fertilizar in-vitro posteriormente o para incrementar la probabilidad de éxito de un proceso de trasplante de embriones.

Dicho mamífero hembra puede ser, por ejemplo, un animal doméstico o de granja. Por ejemplo, el mamífero hembra puede ser un rumiante, como, por ejemplo, un animal de ganado bovino, porcino, caprino, ovino, equino, camélidos, entre otros. Por ejemplo, el mamífero hembra puede ser un animal bovino hembra reproductivamente maduro.

Las formulaciones de una realización de la presente divulgación pueden usarse de manera coordinada con otros tratamientos, por ejemplo, otros tratamientos hormonales para lograr los objetivos deseados.

En un segundo aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona una unidad de dosificación que comprende una formulación como la descrita en el primer aspecto de una realización de la divulgación.

En un ejemplo de realización, la unidad de dosificación puede tener un volumen de entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 20 ml, o de entre aproximadamente 2 ml y aproximadamente 10 ml o de entre aproximadamente 4 ml y aproximadamente 5 ml.

La unidad de dosificación de una realización de la presente divulgación puede alojarse en un recipiente, por ejemplo, un frasco, un vial, una ampolla o una jeringa, entre otros. Por lo tanto, de una realización de la divulgación también proporciona un recipiente precargado con una cantidad necesaria de la formulación descrita en el primer aspecto de una realización de la divulgación, por ejemplo, una jeringa precargada con la formulación.

En otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un conjunto de elementos (kit) que comprende la formulación, unidad de dosificación o recipiente precargado, por ejemplo, jeringa precargada, que se describieron anteriormente. El conjunto de elementos (kit) de una realización de esta divulgación puede comprender, además, por ejemplo, instrucciones para utilizar algunos o todos los elementos que lo comprenden.

En aún otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un proceso para preparar una formulación como la que se describe en el primer aspecto de una realización de la divulgación. El proceso comprende combinar cada uno de los componentes de la formulación.

En un ejemplo de realización de esta divulgación, el proceso para preparar la formulación comprende combinar i) dichas una o más hormonas; ii) dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables; iii) opcionalmente, dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; iv) dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables; v) opcionalmente, dichos uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables; vi) dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables; vii) dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables; y viii) agua.

En otro ejemplo de realización de esta divulgación, el proceso para preparar la formulación comprende preparar mezclas que comprenden algunos de sus componentes por separado para combinarlas posteriormente. Por ejemplo, el proceso para preparar la formulación de una realización de la presente divulgación puede comprender:

1) preparar una primera solución (semielaborado A) que comprende dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables y agua;

2) preparar una segunda solución que comprende dichas una o más hormonas, dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables, dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables y agua, en donde dicha segunda solución se prepara combinando la mezcla I (semielaborado B) y la mezcla II (semielaborado C), en donde

a) la mezcla I (semielaborado B) comprende dichas una o más hormonas, dichos ácidos grasos farmacéuticamente aceptables y dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables; y

b) la mezcla II (semielaborado C) comprende dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables y agua;

3) preparar una tercera solución (semielaborado D) que comprende dichas una o más hormonas, dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable; y

4) opcionalmente, preparar una cuarta solución (semielaborado E) que comprende dichos uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables y agua.

5) combinar dicha primera solución con dicha segunda solución;

6) incorporar a la mezcla obtenida en el paso 5) dicha tercera solución; y

7) opcionalmente, agregar a la mezcla obtenida en el paso 6) dicha cuarta solución.

En el proceso de una realización de esta divulgación, dicha primera solución puede comprender, por ejemplo, aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno y agua; dicha mezcla I puede comprender, por ejemplo, progesterona o un análogo o sal de la misma, ácido esteárico y etanol; dicha mezcla II puede comprender, por ejemplo, Poloxamero P407 (por ejemplo Kolliphor P407) y agua; dicha tercera solución puede comprender, por ejemplo, progesterona o un análogo o sal de la misma, etanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo y, opcionalmente, aceite de sésamo refinado; y dicha cuarta solución opcional puede comprender, por ejemplo, hidroxietilcelulosa y agua.

En los procesos de una realización de esta divulgación, puede incluirse, opcionalmente, un antioxidante farmacéuticamente aceptable en la mezcla I. El agente antioxidante farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, Vitamina E, Vitamina E TGPS (d- α -tocopherol propylene glycol 1000 succinate), Kolliphor TGPS, Butilhidroxitolueno (BHT), Butilhidroxianisol (BHA), bisulfito de sodio, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, Vitamina A, propilgaleato, monotioglicerol, sulfoxilatoformal sódico, o combinaciones de los mismos.

El proceso para preparar la formulación de acuerdo con una realización de la presente divulgación puede comprender el paso de ajustar el pH. El pH puede ajustarse mediante el agregado de un agente regulador del pH. En una forma alternativa el pH de la formulación final puede ajustarse utilizando soluciones ácidas o básicas. Por ejemplo, el pH de la formulación final puede ajustarse a un valor de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 8,0, o entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 7,5, preferentemente entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 7,0. El pH final preferido de la formulación puede ser, por ejemplo, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0.

Los procesos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender además uno o más pasos de esterilización. La esterilización puede llevarse a cabo por cualquier método adecuado, por ejemplo, esterilización térmica, esterilización por filtración, esterilización por radiación UV, esterilización gamma, entre otros. Se puede esterilizar a la formulación de acuerdo con una realización de esta divulgación o a sus componentes por separado.

En aún otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un método para controlar el ciclo reproductivo y/o la ovulación de un mamífero hembra que comprende administrar una dosis adecuada de la formulación de una realización de la presente divulgación a dicho mamífero hembra.

En aún otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un método para sincronizar la ovulación de un grupo de mamíferos hembra que comprende administrar una dosis adecuada de la formulación de una realización de la presente divulgación a dichos mamíferos hembra.

En aún otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un método para favorecer la ovulación en un mamífero hembra que comprende administrar una dosis adecuada de la formulación de una realización de la presente divulgación a dicho mamífero hembra.

En aún otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un método para incrementar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado luego que comprende administrar una dosis adecuada de la formulación de una realización de la presente divulgación a dicho mamífero hembra. Por ejemplo, el método puede comprender un método para incrementar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado luego de la inseminación artificial o natural del mismo o luego de la transferencia de embriones.

En aún otro aspecto de una realización de la presente divulgación se proporciona un método para reducir el período de anestro en un mamífero hembra que comprende administrar una dosis adecuada de la formulación de una realización de la presente divulgación a dicho mamífero hembra.

En los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación se administra una dosis adecuada de la formulación de una realización de la presente divulgación, en donde la dosis de hormona requerida puede modificarse dependiendo de las características del animal a ser tratado. En otro ejemplo de realización, se administra una dosis de la formulación de una realización de la presente divulgación que comprende entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de progesterona o análogo o sal de la misma, más preferentemente entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 350 mg de progesterona o análogo o sal de la misma, preferentemente entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg de progesterona o análogo o sal de la misma, por ejemplo, 240 mg de progesterona o análogo o sal de la misma.

En los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación, la formulación de una realización de la presente divulgación puede administrarse por medio de una inyección o por diferentes vías alternativas. Además, las formulaciones pueden administrarse, por ejemplo, por medio de una inyección subcutánea, intravenosa,

intraparenteral, intradérmica o intramuscular. Preferentemente, la formulación se administra por medio de una inyección intramuscular.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender administrar la formulación de la presente divulgación a un grupo de mamíferos hembra en un programa de inseminación artificial, por ejemplo, un programa de inseminación artificial a tiempo fijo (IATF) o de inseminación por detección de celo, con lo cual se incrementa la proporción de animales que quedan preñados luego de la inseminación. En un ejemplo de realización, la inseminación puede llevarse a cabo entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11 días después de la administración de la formulación, por ejemplo, la inseminación puede llevarse a cabo aproximadamente 9, aproximadamente 10 o aproximadamente 11 días después de la administración de la formulación.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender opcionalmente la administración de benzoato de estradiol. La administración de benzoato de estradiol comprende, por ejemplo, una dosis de hasta aproximadamente 3 mg de benzoato de estradiol, por ejemplo, de una dosis de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg, de benzoato de estradiol, preferentemente una dosis de aproximadamente 2 mg de benzoato de estradiol. En otras realizaciones, puede utilizarse cualquier otra dosis adecuada para provocar la atresia de los folículos existentes al inicio del tratamiento e impedir de esta manera la formación de folículos persistentes que interfieren negativamente en la fertilidad. La administración de benzoato de estradiol puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una inyección intramuscular o por cualquier otra vía de administración adecuada. La administración de benzoato de estradiol se lleva a cabo, por ejemplo, el mismo día el que se administra la formulación de una realización de la presente divulgación. En otro ejemplo de realización, la administración de benzoato de estradiol también puede llevarse a cabo uno o más días antes o uno o más días después de la administración de la formulación de una realización de la presente divulgación.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender opcionalmente la administración de una prostaglandina o un análogo de prostaglandina o una sal de la misma, por ejemplo, acetato de d-cloprostenol. La administración de prostaglandina puede comprender, por ejemplo, una dosis de hasta aproximadamente 0,500 mg de prostaglandina, por ejemplo, una dosis de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,500 mg de prostaglandina, preferentemente, una dosis de aproximadamente 0,150 mg de prostaglandina. En otro ejemplo de realización, puede utilizarse cualquier otra dosis adecuada para generar la acción luteolítica, logrando el descenso de la concentración de progesterona en sangre. La administración de prostaglandina puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una inyección intramuscular o por cualquier otra vía de administración adecuada. La administración de prostaglandina puede llevarse a cabo, por ejemplo, algunos días antes y/o algunos días después de haberse administrado la formulación de una realización de la presente divulgación, por ejemplo, entre aproximadamente 4 días antes y 10 días después de la aplicación de dicha formulación. La administración de prostaglandina puede llevarse a cabo, por ejemplo, aproximadamente 2 días antes y/o entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9 días después de la administración de dicha formulación. La administración de prostaglandina puede llevarse a cabo, por ejemplo, aproximadamente 2 días antes y/o, aproximadamente 7 días después de la administración de dicha formulación, y/o aproximadamente 8 días después de la administración de dicha formulación.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender opcionalmente la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), o un análogo o sal de la misma, por ejemplo, acetato de buserelina. La administración de GnRH o un análogo o sal de la misma puede comprender, por ejemplo, una dosis de hasta aproximadamente 0,03 mg, o una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 0,03 mg, o una dosis de entre aproximadamente 0,005 mg y aproximadamente 0,0150 mg preferentemente, una dosis de aproximadamente 0,0084 mg. En otras realizaciones, puede utilizarse cualquier otra dosis alternativa adecuada para controlar la síntesis y liberación de LH y FSH que contribuya con la maduración y el crecimiento del folículo para luego producir la ovulación y la formación de un cuerpo lúteo. La administración de GnRH o un análogo o sal de la misma puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una inyección intramuscular o por cualquier otra vía de administración adecuada. La administración de GnRH o un análogo o sal de la misma puede llevarse a cabo, por ejemplo, luego de algunos días de haberse administrado la formulación de una realización de la presente divulgación, por ejemplo, entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11 días después de la administración de la formulación, por ejemplo, aproximadamente 9, aproximadamente 10 o aproximadamente 11 días después de la administración de la formulación. En un programa de inseminación artificial, la administración de GnRH o un análogo o sal de la misma puede llevarse a cabo, por ejemplo, el mismo día en el que se efectúa la inseminación, u otro día distinto, por ejemplo, un día antes del día en el que se efectúa la inseminación.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender opcionalmente la administración de hormona Gonadotropina Coriónica Equina (eCG). La administración de eCG puede comprender, por ejemplo, una dosis de hasta aproximadamente 1000 UI de eCG, o una dosis de entre aproximadamente 400 UI y aproximadamente 800 UI de eCG, o una dosis de entre aproximadamente 300 UI y aproximadamente 400 UI de eCG, preferentemente una dosis de aproximadamente 500 UI de eCG. En otras realizaciones, puede utilizarse cualquier otra dosis alternativa adecuada para controlar la síntesis y liberación de FSH y LH que contribuya con la maduración y el crecimiento del folículo. La administración de eCG puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una inyección intramuscular o por cualquier otra vía de administración adecuada. La administración de eCG puede llevarse a cabo, por ejemplo, luego de algunos días de haberse administrado la formulación de una realización de la presente divulgación, por ejemplo,

entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 días después de la administración de la formulación, por ejemplo, aproximadamente 6, aproximadamente 7 o aproximadamente 8 días después de la administración de la formulación.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender opcionalmente la administración de cipionato de estradiol o un análogo del mismo. La administración de cipionato de estradiol puede comprender, por ejemplo, una dosis de hasta aproximadamente 1 mg de cipionato de estradiol, preferentemente, una dosis de aproximadamente 0,5 mg de cipionato de estradiol. En otras realizaciones, puede utilizarse cualquier otra dosis alternativa adecuada para generar un pico de LH preovulatorio y disponer a los folículos maduros para ovular. La administración de cipionato de estradiol puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una inyección intramuscular o por cualquier otra vía de administración adecuada. La administración de cipionato de estradiol puede llevarse a cabo, por ejemplo, luego de algunos días de haberse administrado la formulación de una realización de la presente divulgación, por ejemplo, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 8 días después de la administración de dicha formulación, por ejemplo, aproximadamente 7 días después de la administración de dicha formulación o aproximadamente 8 días después de la administración de dicha formulación. En un método de acuerdo con una realización de esta divulgación, si el método comprende la administración de prostaglandina, la administración de cipionato de estradiol puede llevarse a cabo, por ejemplo, el mismo día en el que se lleva a cabo la administración de prostaglandina.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación están principalmente adaptados para usarse en ganado bovino, pero pueden modificarse de manera de adaptarlos a cualquier mamífero hembra, por ejemplo, otro animal doméstico o de granja. En otras realizaciones, dicho mamífero hembra puede ser un animal de ganado porcino, caprino, ovino, equino, camélidos, entre otros.

Los métodos de acuerdo con una realización de esta divulgación pueden comprender, por ejemplo, sin limitaciones, los protocolos que se describen a continuación. El paso de inseminación es opcional y se incluye en los métodos que tienen como objetivo incrementar la probabilidad de que el mamífero hembra quede preñado luego de la inseminación. El tiempo de inseminación puede ser predeterminado mediante el conocimiento de los tiempos previos de ovulación, que pueden ser detectados por ultrasonografía, o por manifestación del celo.

Protocolo 1

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar benzoato de estradiol.

Día 7: Administrar prostaglandina.

Día 9: Administrar hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Día 10: Inseminar.

Protocolo 2

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar benzoato de estradiol.

Día 7: Administrar prostaglandina.

Día 9: Administrar hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Inseminar.

Protocolo 3

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar benzoato de estradiol.

Día 8: Administrar prostaglandina. Administrar cipionato de estradiol.

Día 10: Administrar hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Inseminar.

Protocolo 4

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar benzoato de estradiol.

Día 8: Administrar prostaglandina.

Día 10: Administrar hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Día 11: Inseminar.

Protocolo 5

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar benzoato de estradiol.

Día 8: Administrar prostaglandina. Administrar cipionato de estradiol.

Día 11: Inseminar.

Protocolo 6

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar benzoato de estradiol.

Día 7: Administrar prostaglandina. Administrar cipionato de estradiol.

Día 9: Administrar hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Día 10: Inseminar.

Protocolo 7

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Benzoato de estradiol

Día 8: Administrar prostaglandina. Administrar gonadotrofina coriónica equina (eCG)

Día9: Administrar Benzoato de estradiol

Día 10 (68hs luego de la administración de prostaglandina): Inseminar

Protocolo 8

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Benzoato de estradiol.

Día 6: Administrar prostaglandina.

Día 9 (68 a 72 hs luego de la administración de prostaglandina): Inseminar

Protocolo 9

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Benzoato de estradiol.

Día 7(por la mañana): Administrar prostaglandina.

Día8(por la mañana): Administrar Benzoato de estradiol.

Día 9 (68 a 72 hs luego de la administración de prostaglandina): Inseminar a tiempo fijo.

Protocolo 10

Día 0: Inseminación artificial.

Día 13: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación.

Día 21 a 25: Inseminar a celo detectado.

Protocolo 11

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación.

Día 23: Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 30: Administrar prostaglandina.

Día 30 + 52hs: Detectar celo.

Día 33: Administrar hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH). Inseminar.

Protocolo 12

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 5: Administrar prostaglandina y repetir la dosis a las 12 hs.

Día 5 + 52hs: Detectar celo.

Día 8: Administrar hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH). Inseminar.

Protocolo 13

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 7: Administrar prostaglandina.

Día 7 a 13: Detectar celo. Inseminar.

Protocolo 14

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 7(por la mañana): Administrar prostaglandina.

Día 7 + 72 a 84hs: Detectar celo.

Día 10: Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH). Inseminar

Protocolo 15

Día 0: Administrar prostaglandina.

Día 0-3: Detectar celo. Inseminar.

Día 3: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 9: Administrar prostaglandina.

Día 9 a 12: Detectar celo. Inseminar.

Protocolo 16

Día 0: Administrar prostaglandina.

Día 0-3: Detectar celo. Inseminar.

Día 3: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 9: Administrar prostaglandina.

Día 12: Administrar de Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH). Inseminar

Protocolo 17

Día 0: Administrar prostaglandina.

Día 14: Administrar prostaglandina.

Día 28: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 35: Administrar prostaglandina.

Día 37: Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

Día 38: Inseminar a tiempo fijo.

5 Protocolo 18

Día 0: Administrar la formulación de una realización de la presente divulgación. Administrar Benzoato de estradiol.

Día 6: Administrar prostaglandina. Administrar Gonadotrofina coriónica equina (eCG).

10 Día9 (72hs post prostaglandina): Administrar Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH). Inseminar a tiempo fijo.

Los tiempos y dosis de administración de la formulación de una realización de la presente divulgación, así como los tiempos y dosis de administración de cada una de las hormonas de los métodos descriptos anteriormente pueden modificarse dependiendo de las características del animal o grupo de animales que se desea tratar.

15

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulaciones

20 Algunos ejemplos no limitativos de formulaciones de una realización de la presente divulgación que fueron preparadas y ensayadas comprenden los compuestos y concentraciones que se indican en las tablas a continuación.

Formulación 1	
Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	47
Alcohol bencílico	40
Benzoato de bencilo	23
Etanol	118
Ácido esteárico	24
Hidroxietilcelulosa	4
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	99
Poloxamero P407	69
Aceite de sésamo refinado	17
Agua	559

Formulación 2	
Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	47
Alcohol bencílico	38
Benzoato de bencilo	22
Etanol	118
Ácido esteárico	24
Hidroxietilcelulosa	3,5
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	64
Poloxamero P407	69
Aceite de sésamo refinado	16
d-α-tocoferol propilenglicol 1000 succinato	5
Goma xantana	0,1
Agua	599

Formulación 3

Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	50
Alcohol bencílico	40
Benzoato de bencilo	20
Etanol	120
Ácido esteárico	20
Hidroxietilcelulosa	4
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	60
Poloxamero P407	70
Aceite de sésamo refinado	20
d- α -tocoferol propilenglicol 1000 succinato	5
BHA	1
BHT	1
Goma arábica	1
Goma xantana	0,1
Agua	600

Formulación 4

Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	50
Alcohol bencílico	40
Benzoato de bencilo	20
Etanol	120
Ácido esteárico	20
Hidroxietilcelulosa	4
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	60
Poloxamero P407	70
Aceite de sésamo refinado	20
d- α -tocoferol propilenglicol 1000 succinato	5
BHA	1
Goma arábica	1
Agua	600

Formulación 5

Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	50
Alcohol bencílico	40
Benzoato de bencilo	20
Etanol	120
Ácido esteárico	20
Hidroxietilcelulosa	4
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	60
Kolliphor P407	70
Aceite de sésamo refinado	20
d- α -tocoferol propilenglicol 1000 succinato	5
BHT	2
Agua	600

Formulación 6

Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	47,1
Alcohol bencílico	53,3
Benzoato de bencilo	21,9
Etanol	118
Ácido esteárico	23,6
Hidroxietilcelulosa	3,6
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	100
Poloxamero P407	63,9
Agua	556,7

Formulación 7

Componentes	Concentración (mg/ml)
Progesterona	47,1
Alcohol bencílico	37,6
Benzoato de bencilo	21,9
Etanol	118
Ácido esteárico	23,6
Aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno	100
Poloxamero P407	63,9
Aceite de sésamo refinado	15,7
Agua	566

Ejemplo 2: Proceso de Preparación de la Formulación Inyectable

- 5 El proceso que se describe a continuación es un ejemplo de cómo preparar una de las formulaciones inyectables de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1).

10 El proceso para preparar la formulación inyectable de la presente divulgación consiste, en primer lugar, en la preparación de cinco productos semielaborados A-E. Los procesos para la preparación de estos productos semielaborados se describen a continuación.

Preparación del Semielaborado A

- 15 Se disuelve aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno en agua destilada a una temperatura de 70 °C hasta una concentración de aproximadamente 30% en peso (m/m). La disolución se lleva a cabo con agitación lenta durante 5 minutos o hasta la disolución total. Este producto semielaborado puede almacenarse a 4 °C para su posterior utilización.

Preparación del Semielaborado B

- 20 Se agrega, en primer lugar, ácido esteárico a un recipiente que contiene etanol a una temperatura de 60 °C, y se agita utilizando un agitador magnético hasta la disolución total. A continuación, se agrega progesterona y se continúa agitando hasta la completa disolución de la misma. Las concentraciones finales de ácido esteárico y progesterona son de aproximadamente 14% en peso (m/m).

Preparación del Semielaborado C

- 25 Se agrega Poloxámero P407, por ejemplo, Kolliphor® P407, en agua destilada a una temperatura de aproximadamente 70 °C hasta una concentración de aproximadamente 25% en peso (m/m). La mezcla se agita durante un tiempo de manera continua. Luego la mezcla se almacena a una temperatura de 4 °C hasta que se forme un líquido transparente y homogéneo.

Preparación del Semielaborado D

- 35 En primer lugar, se prepara una mezcla de alcohol bencílico, benzoato de bencilo y etanol. A la mezcla anterior se le agrega progesterona y se agita la mezcla hasta la completa disolución de la misma. Por último, se incorpora aceite de sésamo refinado y se agita hasta obtener una mezcla homogénea. El producto semielaborado final contiene aproximadamente 38% en peso (m/m) de alcohol bencílico, aproximadamente 22% en peso (m/m) de benzoato de bencilo, aproximadamente 0,3% en peso (m/m) de etanol, aproximadamente 16% en peso (m/m) de aceite de sésamo y aproximadamente 24% en peso (m/m) de progesterona. Este producto semielaborado puede almacenarse a 4 °C para su posterior utilización.

Preparación del Semielaborado E

- 45 Se disuelve hidroxietilcelulosa (HEC) en agua destilada a una temperatura de 70 °C hasta una concentración final aproximada de 3% en peso (m/m) de HEC. Posteriormente, la solución se agita en forma lenta hasta la formación de un gel homogéneo. Este producto semielaborado puede almacenarse a 4 °C para su posterior utilización.

Preparación final

- 50 Una vez listos los productos semielaborados A-E, se procede a la preparación de la formulación final.

Por ejemplo, para preparar 5000 mg de la Formulación 1 del Ejemplo 1 se mezclan, en primer lugar, aproximadamente 850 mg del semielaborado B con aproximadamente 1400 mg del semielaborado C. Luego se incorpora a dicha

suspensión aproximadamente 1650 mg de semielaborado A y aproximadamente 500 mg de semielaborado D. Por último, se incorporan aproximadamente 600 mg de semielaborado E.

Ejemplo 3: Protocolos de Tratamiento

Consideraciones previas

En primer lugar, para los protocolos de tratamiento que se describen en los ensayos siguientes, se realizó una selección de animales vacunos según el criterio que se detalla a continuación. Esta selección tuvo el propósito de trabajar con vacas que estén aptas para una sincronización del celo.

Se seleccionaron aquellas vacas que alcanzaron la madurez sexual, es decir, aquellas que tuvieron más que aproximadamente 15 meses de edad y pesaron más de aproximadamente 260 kilos.

En cuanto a su condición corporal, se seleccionaron preferentemente los animales que sumaron entre aproximadamente 2,5 y 3,5 puntos de un total de 5 según la escala descrita por Lowman et al. (The East of Scotland College of Agriculture; Edinburgh: 1976. pp. 1–31. (Vol. 6).

La evaluación mediante esta escala no fue excluyente ya que hubo casos en los que se cumplía con la puntuación, pero el animal no estaba apto por otros motivos, por ejemplo, aquellas vacas en fase de anestro. Por otra parte, se seleccionaron algunos animales que no obtuvieron el puntaje preferido, por ejemplo, aquellos animales a los cuales les faltaba peso, pero estaban en un estado de ganancia de peso. Por otra parte, se descartaron los animales que aun cuando tenían el puntaje preferido, presentaban malformaciones que pueden impedir que el animal se alimente correctamente, por ejemplo, los animales que presentan maxilares torcidos.

Otro aspecto que se tuvo en cuenta para la selección de animales fue su sanidad. Por ejemplo, se descartaron aquellas vacas que presentaban flujo vaginal purulento causado por infecciones como vaginitis, comportamiento errático, temblequeo, o tristeza provocada por parásitos internos o externos, falta o desgaste importante en la dentadura y vacas con cualquier otro tipo de patología.

Se evaluó además el estado nutricional mediante un estudio del historial de alimentación del último mes para establecer la ganancia de peso de las vacas a seleccionar.

Por último, se realizaron ecografías a todos los animales preseleccionados y se eligieron aquellas vacas que presentaron el cuerpo lúteo o folículos de tamaño igual o superior a 8 mm. Se descartaron las vacas con ovarios pequeños, folículos pequeños (indicativos de anestro) y aquellas vacas que estuvieron preñadas.

Protocolos

Los protocolos que comprenden la administración de la formulación de una realización de la presente divulgación fueron adaptados para ser usados en el ganado bovino, pero podrían modificarse según sea requerido para ser usados en otros animales. Por otra parte, las dosis y tiempos de aplicación ensayados pueden variar dependiendo del tipo de animal y de otros factores. Se evaluaron los siguientes protocolos:

Protocolo A

Día 0 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de la formulación de una realización de la presente divulgación en una dosis de 240 mg de progesterona.

Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 7 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Día 9 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,0084 mg de buserelina.

Día 10 (por la mañana):

Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo B

Día 0 (por la mañana):

5 Se aplicó una inyección intramuscular de la formulación de una realización de la presente divulgación en una dosis de 240 mg de progesterona.

Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 7 (por la mañana):

10 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Día 9 (por la mañana):

15 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,0084 mg de buserelina.

Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo B1

20 Día 0 (por la mañana):

Se insertó un Dispositivo Intravaginal Bovino (DIB) con 1 g de progesterona.

25 Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 7 (por la mañana):

30 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Se retiró el DIB.

Día 9 (por la mañana):

35 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,0084 mg de buserelina.
Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo C

40 Día 0 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de la formulación de una realización de la presente divulgación en una dosis de 240 mg de progesterona.

45 Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 8 (por la mañana):

50 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,5 mg de cipionato de estradiol

Día 10 (por la mañana):

55 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,0084 mg de buserelina.

Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo D

60 Día 0 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de la formulación de una realización de la presente divulgación en una dosis de 240 mg de progesterona.

65 Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 8 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Día 10 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,0084 mg de buserelina.

Día 11 (por la mañana):

Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo E

Día 0 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de la formulación de una realización de la presente divulgación en una dosis de 240 mg de progesterona.

Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 8 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,5 mg de cipionato de estradiol

Día 11 (por la mañana):

Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo E1

Día 0 (por la mañana):

Se insertó un Dispositivo Intravaginal Bovino (DIB) con 0,5 g de progesterona.

Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 8 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,5 mg de cipionato de estradiol.

Se retiró el DIB.

Día 10 (por la mañana):

Se llevó a cabo la inseminación.

Protocolo F

Día 0 (por la mañana):

Se insertó un Dispositivo Intravaginal Bovino (DIB) con 0,5 g de progesterona.

Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 7 (por la mañana):

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,5 mg de cipionato de estradiol.

Se retiró el DIB.

Día 9 (por la mañana):

Se llevó a cabo la inseminación.

5 Protocolo F1

Día 0 (por la mañana):

Se insertó un Dispositivo Intravaginal Bovino (DIB) con 1 g de progesterona.

10

Se aplicó una inyección intramuscular de 2 mg de benzoato de estradiol.

Día 7 (por la mañana):

15 Se aplicó una inyección intramuscular de 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol.

Se retiró el DIB.

Día 9 (por la mañana):

20

Se llevó a cabo la inseminación.

Se aplicó una inyección intramuscular de 0,0084 mg de buserelina.

25 Para el caso de vaquillonas, la dosis aplicada de la formulación de la presente divulgación se puede reemplazar por 192 g de progesterona.

Ejemplo 4: Niveles de Progesterona en Sangre

30 Se seleccionaron vacas de las razas Holando-Argentino (raza lechera argentina), Brangus (raza sintética derivada de la cruce entre una británica como el Aberdeen Angus con una vaca de la raza Brhman en una relación de 3/8, cruce denominado cebuínico) y Aberdeen Angus, según los criterios detallados en el Ejemplo 3.

35 Se seleccionaron aproximadamente 15 animales de cada raza y se trataron con la formulación de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1) según se describe en el protocolo A. En todos los casos, se aplicaron 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol dos días antes del inicio del protocolo de tratamiento con el objeto de lizar cuerpos lúteos y dejar niveles de progesterona basales en el día 0.

40 Se realizaron extracciones de sangre a todos los animales a partir de los dos días anteriores al inicio del protocolo de tratamiento. Las extracciones de sangre se realizaron en forma periódica hasta el día 14 luego del inicio del tratamiento.

45 Se extrajeron aproximadamente entre 8 y 10 ml de sangre venosa preferentemente de la vena yugular o de la vena coccígea, habiendo limpiado previamente la zona de extracción con etanol 70% v/v o solución de povidona yodada al 10% v/v. La sangre fue depositada en tubos estériles de 5 ml y se dejó reposando a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas hasta su coagulación. Luego se centrifugó a 45000 rpm durante 15 minutos para extraer el suero. Por último, se tomaron 2 alícuotas de 1,5 ml de suero y se depositaron en tubos de ensayo de 5 ml. Estos tubos pueden almacenarse a -18°C para su posterior análisis.

50 Las muestras de suero fueron analizadas para medir los niveles de progesterona utilizando el sistema Immulite 2000 (DPC/Siemens).

En las tablas que se presentan a continuación, se resumen los resultados obtenidos para los distintos grupos de vacas. Se representan los valores promedios de concentración de progesterona en sangre de los animales de cada grupo.

55 Los resultados que se muestran en las Tablas 1 a 3 que se presentan a continuación también están representados en la Figura 1.

Tabla 1. Holando-Argentino

Día	[P4] ng/ml
-2	8,30
0	0,37
2	2,20
4	3,10
6	7,42
7	5,00
8	3,14
9	0,9
10	0,70
12	2,10
14	3,80

Tabla 2. Brangus

Día	[P4] ng/ml
-2	7,42
0	3,00
2	1,31
4	2,3
5	3,90
7	2,74
9	1,10
10	0,80
12	0,76
14	3,40

Tabla 3. Aberdeen Angus

Día	[P4] ng/ml
-2	3,00
0	0,80
2	2,20
4	2,30
5	4,20
7	1,18
9	0,60
10	0,57
12	2,80
14	4,00

Como se puede observar en los resultados anteriores, la formulación de una realización de la presente divulgación permite una liberación demorada de progesterona al torrente sanguíneo, generándose una concentración sostenida de dicha hormona y, luego de aproximadamente 5 a 7 días del inicio del protocolo de tratamiento, se produce un descenso marcado en la concentración de progesterona.

Los resultados obtenidos en el presente ejemplo muestran que el producto de una realización de esta divulgación describe una curva característica manteniendo los valores necesarios para el correcto crecimiento folicular. Es importante destacar que al final del tratamiento, es decir, luego de aproximadamente 7 u 8 días, se produce una disminución en los niveles de progesterona, emulando lo que ocurre cuando se retira un dispositivo intravaginal o implantable. En otras palabras, la cinética que se muestra en la Figura 1 permite observar que para esos días se ha consumido la mayor parte de la progesterona inyectada, lo cual es necesario para producir la ovulación.

Ejemplo 5: Dinámica Folicular y Ovulación

Ejemplo 5A

Se seleccionaron vacas de las razas Holando-Argentino, Brangus y Aberdeen Angus, según los criterios detallados en el Ejemplo 3.

Se seleccionaron aproximadamente 30 animales de cada raza y se dividieron en dos grupos. Uno de los grupos de cada raza fue tratado con la formulación de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1) según se describe en el protocolo A. El otro grupo fue tratado utilizando un dispositivo intravaginal según se describe en el protocolo F (razas Brangus y Aberdeen Angus) o en el protocolo F1 (raza Holando-Argentino). En todos los casos, se aplicaron 0,150 mg de acetato de d-cloprostenol dos días antes del inicio del protocolo de tratamiento con el objeto de lisar cuerpos lúteos y dejar niveles de progesterona basales en el día 0.

Con el objeto de monitorear la dinámica folicular de los animales tratados, se realizaron exploraciones por medio de ecografía transrectal utilizando un equipo DP-10 (Mindray Medical International Ltd.) de 6 a 8,5 Mhz con un transductor lineal. Las ecografías se llevaron a cabo los días de tratamiento 0, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, en los horarios indicados en la siguiente tabla:

Tabla 4. Días y horarios de ecografía.

Día	0	2	4	6	7	8	9	10	11
Horario									
8:00 am	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12:00 pm						X	X	X	X
4:00 pm				X	X	X	X	X	
8:00 pm						X	X	X	

Los resultados de las ecografías realizadas para cada uno de los grupos de animales seleccionados se resumen a continuación y se representan en las Tablas 5 a 7.

Los resultados obtenidos en el presente ejemplo demuestran que la formulación de una realización de la presente divulgación contribuye a aumentar el porcentaje de ovulación. Como se observa en la Tabla 5, el tratamiento con la formulación de una realización de la presente divulgación produjo un mayor porcentaje de ovulaciones que el tratamiento con dispositivo intravaginal en las tres razas analizadas. Además, se observó un mayor tamaño promedio de foliculo ovulatorio (Tabla 6). Otra ventaja importante que se observó al utilizar la formulación de una realización de la presente divulgación fue que se produjo una mejor sincronización del tiempo de ovulación cuando se compara con los resultados obtenidos con el protocolo que utiliza un dispositivo intravaginal (Tabla 7). La mayoría de los animales tratados con el protocolo que incluye la formulación de una realización de la presente divulgación ovularon durante el día 10 (es decir, luego de 10 días de haber administrado la formulación) por la tarde. En cambio, cuando se utilizó un tratamiento con un dispositivo intravaginal, los tiempos de ovulación fueron más variables.

Tabla 5. Porcentaje de Ovulación

Raza	Formulación 1	DIB
Holando-Argentino	100%	56%
Brangus	93%	61%
Aberdeen Angus	100%	60%

Tabla 6. Tamaño Promedio de Foliculo Ovulatorio

Raza	Formulación 1	DIB
Holando-Argentino	17-18 mm	16 mm
Brangus	16 mm	15 mm
Aberdeen Angus	16 mm	14 mm

Tabla 7. Tiempos de ovulación

Raza Holando-Argentina		
Día/Horario de Ovulación	Formulación 1	DIB
Día 9 por la tarde	0%	31%
Día 10 por la mañana	0%	12,5%
Día 10 por la tarde	100%	12,5%
No ovularon	0%	44%

Raza Brangus

Día/Horario de Ovulación	Formulación 1	DIB
Día 9 por la tarde	0%	27%
Día 10 por la mañana	0%	27%
Día 10 por la tarde	86%	7%
Día 11 por la mañana	7%	0%
No ovularon	7%	39%

Raza Aberdeen Angus

Día/Horario de Ovulación	Formulación 1	DIB
Día 9 por la tarde	0%	40%
Día 10 por la mañana	0%	27%
Día 10 por la tarde	100%	0%
No ovularon	0%	33%

Además, los resultados que se muestran en la Figura 2 demuestran como el crecimiento folicular es acompañado por la liberación sostenida de progesterona. La concentración de progesterona en sangre va aumentando gradualmente desde el primer al sexto día inclusive (o quinto para algunos casos), seguido del desarrollo de un folículo que se diferencia en tamaño a partir del quinto día, para continuar su crecimiento hasta la ovulación (fin del día 10). Desde el día 7 se puede ver que la concentración de la progesterona comienza a descender hasta llegar a niveles basales en el día 9 – 10, coincidiendo con el mencionado crecimiento folicular. Estos resultados son claves para obtener los beneficios deseados, ya que no solo se sostiene la liberación de progesterona durante todo el tratamiento, sino que también se consume hacia el final del mismo, emulando el retiro de un dispositivo intravaginal y permitiendo la correcta maduración del folículo hasta la ovulación.

Los porcentajes de ovulación obtenidos mediante el uso de la formulación de una realización de la presente divulgación (aproximadamente 100%) y la mejor sincronización de los tiempos de ovulación constituyen ventajas inesperadas en comparación con los dispositivos intravaginales.

Ejemplo 5B

Se realizó además un ensayo comparativo para evaluar los porcentajes de ovulación utilizando las formulaciones 1, 6 y 7 descritas en el Ejemplo 1.

Se utilizaron para este ensayo vacas sin crías al pie de la raza Aberdeen Angus.

Se trató un mínimo de tres animales con cada una de las formulaciones 1, 6 y 7 utilizando el Protocolo A descrito en el Ejemplo 3. Los resultados se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8. Porcentaje de Ovulación

Formulación #	% de Ovulación
1	100%
6	66%
7	100%

Los resultados obtenidos indican que las tres formulaciones ensayadas produjeron porcentajes de ovulación aceptables (aproximadamente 2/3 de los animales).

Ejemplo 6: Porcentaje de Prefeces

Vacas de tambo

Se seleccionaron vacas de la raza Holando-Argentina según los criterios detallados en el Ejemplo 3, con el agregado de que todas las vacas tratadas tienen por lo menos una parición y se encuentran en producción de leche.

5 Se seleccionaron 9 lotes de aproximadamente 30 animales cada uno y cada lote se dividió en dos grupos. Uno de los grupos de cada lote fue tratado con la formulación de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1) según se describe en el protocolo A y el otro grupo fue tratado con un dispositivo intravaginal siguiendo el protocolo B1.

10 Se evaluó la preñez de los animales tratados durante los días 35 a 45 luego de haber comenzado el tratamiento. La determinación se llevó a cabo mediante ultrasonografía. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9. Porcentaje de Preñez

Lote N°	Porcentaje de Vacas Preñadas	
	Formulación 1	DIB
1	75%	33%
2	47%	38%
3	81%	31%
4	62%	42%
5	71%	38%
6	68%	51%
7	65%	49%
8	53%	42%
9	75%	37%
Acumulado	67%	40%

15 Además, se seleccionaron vacas de la raza Holando-Argentina según los criterios detallados en el Ejemplo 3, excepto que las vacas tratadas fueron solamente vaquillonas.

20 Se seleccionaron 45 animales y se dividieron en dos grupos. Uno de los grupos de cada lote fue tratado con la formulación de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1) según se describe en el protocolo A y el otro grupo fue tratado con un dispositivo intravaginal siguiendo el protocolo F.

25 Se evaluó la preñez de los animales tratados durante los días 35 a 45 luego de haber comenzado el tratamiento. La determinación se llevó a cabo mediante ultrasonografía. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Porcentaje de Preñez Vaquillonas Holando-Argentina

Porcentaje de Vacas Preñadas	
Formulación 1	DIB
77%	63%

30 Vacas de Carne

35 Se seleccionaron 56 vacas de la raza Aberdeen Angus según los criterios detallados en el Ejemplo 3 y se separaron en dos lotes. El primer lote contenía 30 vacas que fueron tratadas con la formulación de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1) según se describe en el protocolo E y el segundo lote de 26 animales fue tratado con un dispositivo intravaginal según se describe en el protocolo E1.

Se evaluó la preñez de los animales tratados mediante ultrasonografía durante los días 35 a 45 luego de haber comenzado el tratamiento.

5 Se observó que 21 de las 30 vacas tratadas con la formulación de una realización de la presente divulgación quedaron preñadas antes de los 45 días luego del inicio del tratamiento, es decir, se obtuvo un porcentaje de preñez del 70%. Por otra parte, sólo 14 de las 26 vacas tratadas con el dispositivo intravaginal quedaron preñadas antes de los 45 días luego del inicio del tratamiento, es decir, un porcentaje de preñez del 54%.

10 El ensayo anterior se repitió para 60 animales con la diferencia de que en este caso la inseminación se llevó a cabo con semen sexado. Un primer grupo de 40 animales fue tratado con la formulación de una realización de la presente divulgación (Formulación 1 del Ejemplo 1) según se describe en el protocolo E y el segundo grupo de 20 animales fue tratado con un dispositivo intravaginal según se describe en el protocolo E1.

15 Se observó que 24 de las 40 vacas tratadas con la formulación de la presente divulgación (Protocolo E) quedaron preñadas antes de los 45 días luego del inicio del tratamiento, es decir, se obtuvo un porcentaje de preñez del 58%. Por otra parte, sólo 7 de las 20 vacas tratadas con el dispositivo intravaginal (Protocolo E1) quedaron preñadas antes de los 45 días luego del inicio del tratamiento, es decir, un porcentaje de preñez del 35%.

20 Los resultados anteriores se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Porcentaje de Preñez para Vacas de Carne

	Porcentaje de Vacas Preñadas	
	Formulación 1	DIB
Semen no sexado	70%	54%
Semen sexado	58%	35%

25 En los ensayos anteriormente presentados en este ejemplo, tanto para vacas de tambo como para vacas de carne, los porcentajes de preñeces obtenidos fueron superiores cuando se utiliza la formulación de una realización de la presente divulgación en comparación con el uso de dispositivos intravaginales. Estos resultados demuestran que los tratamientos que comprenden la administración de la formulación de una realización de la presente divulgación aumentan la probabilidad de que un animal quede preñado, en comparación con los tratamientos con dispositivos intravaginales. Cabe destacar que estos resultados fueron consistentes con el alto índice y sincronización de ovulaciones obtenido para todas las razas evaluadas, según se observó en el Ejemplo 5.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación inyectable de liberación controlada, que comprende una o más hormonas;

uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables;

uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables;

uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables;

uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables; y agua;

en donde una porción de dichas una o más hormonas se encuentra disuelta en una mezcla que comprende a dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables para formar una porción libre, y una porción de dichas una o más hormonas se encuentra recubierta por dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables para formar una porción recubierta,

en donde dichas porciones libre y recubierta están comprendidas en una matriz, donde dicha matriz comprende dichos uno o más agentes formadores de geles farmacéuticamente aceptables y dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

2. La formulación inyectable de liberación controlada de la reivindicación 1, que comprende además un componente seleccionado del grupo que consiste en un vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable y agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables y una combinación de los mismos, en la que una porción de dicha una o más hormonas se disuelve en una mezcla que comprende dicho disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable y dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable, y en la que dichos agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables están comprendidos por dicha matriz

3. La formulación inyectable de liberación controlada de la reivindicación 1, está configurada para: aumentar la probabilidad de que un mamífero hembra quede preñado, sincronizar la ovulación de un grupo de mamíferos hembra, reducir el período de anestro en un mamífero hembra, o combinaciones de los mismos.

4. La formulación de la reivindicación 1, en la que dichas una o más hormonas se seleccionan del grupo que consiste en uno o más progestágenos naturales o sintéticos, progesterona natural o sintética, un análogo de progesterona, una sal de progesterona, un estrógeno, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, d-cloprostenol sódico, dl cloprostenol sódico, acetato de buserelina y combinaciones de las mismas; en la que dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, glicerol, glicerol formal, oleato de etilo, PEG400, propilenglicol, dimetilsulfóxido (DMSO), n-metilpirrolidona, miglyol, miglyol 808, miglyol 810, miglyol 812, miglyol 829, miglyol 8108, dynacutin 660, softisan 649, imwitor491, imwitor 900 K, imwitor 900 P, imwitor 960 K, imwitor 642, imwitor 742, imwitor 928, imwitor 988, imwitor 948, softigen 701 y combinaciones de los mismos; en el que dicho uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables son ácidos grasos saturados o parcialmente insaturados de 14 a 22 átomos de carbono, seleccionados del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico, ácido erúxico y combinaciones de los mismos; en el que dicho uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de ricino etoxilado, aceite de ricino etoxilado con entre 15 y 60 moles de óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado con 40 moles de óxido de etileno, alcohol láurico etoxilado de 7 a 10 moles, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, Cremophor CO 455, Kolliphor EL, Lipocol oxo 650, Lipocol oxo 600, Solutol HS 15, Emulgin B1 PH, Lanette 20 PH, Lanette N PH, Polisorbato Polisorbato 20 PH, Polisorbato 60 PH, Polisorbato 80 PH, alcoholes grasos etoxilados (de 6 a 30 moles de óxido de etileno) derivados del alcohol caprílico, alcohol decílico, alcohol laurílico, alcohol isotridecílico, alcohol mirístico, alcohol etílico, alcohol palmoleílico, alcohol estearílico, alcohol oleílico, alcohol elaidílico, alcohol petroselinico, alcohol linolílico, alcohol linolénico, alcohol elaeosteárico, alcohol eicosílico, alcohol araquílico, alcohol gadoleílico, alcohol behenílico, alcohol erucílico, alcohol brasídílico y combinaciones de los mismos; y en el que dicho uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), copolímeros en bloque oxietilados y propoxietilados, Pluronic F 127, Poloxamer, Poloxamer P407, Kolliphor P188, Kolliphor P237, Kolliphor P338, Kolliphor P407, ácido maleico o anhídrido y copolímero de metil vinil éter, polímeros acrílicos modificados, PEG 3000, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Poloxamina y combinaciones de los mismos.

5. La formulación de la reivindicación 2, en la que dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en aceite de lino, aceite de sésamo, aceite de sésamo refinado, aceite de ricino, ácido palmítico, aceite de soja, aceite de soja etoxilado, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de almendras, aceite de algodón y combinaciones de los mismos; y en el que dicho uno o más agentes formadores de estructuras farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consta de celulosa, un derivado de la celulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilpropilcelulosa

carboximetilcelulosa, goma guar, goma arábica, goma xantana, quitosano, alginato, gelatina, Carbopol, Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol ETD 2020 NF, Carbopol 5984 ETD, Carbopol Ultrez 10, almidón glicolato de sodio, corscarmelosa de sodio, ácido alginico, pectina y combinaciones de los mismos.

- 5 6. La formulación de la reivindicación 2, en la que dicha una o más hormonas comprenden progesterona o un análogo o una sal de la misma; dicho uno o más disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables comprenden alcohol bencílico, benzoato de bencilo y etanol; dicho uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables comprenden ácido esteárico; uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables comprenden hidroxietilcelulosa; dicho uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables comprenden aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; dicho uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables comprenden Poloxamer P407, y el vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable comprende aceite de sésamo refinado.
- 10
- 15 7. La formulación de la reivindicación 1, que comprende desde aproximadamente 1 mg/mL hasta aproximadamente 250 mg/mL de progesterona o un análogo o una sal de la misma, hasta aproximadamente 1000 mg/mL de alcohol bencílico, hasta aproximadamente 60 mg/mL de benzoato de bencilo, hasta aproximadamente 300 mg/mL de etanol, hasta aproximadamente 60 mg/mL de ácido esteárico, hasta aproximadamente 120 mg/mL de aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno, hasta aproximadamente 120 mg/mL de Poloxamer P407, y hasta aproximadamente 1000 mg/mL de agua.
- 20
8. La formulación de la reivindicación 7, que comprende, además, hasta aproximadamente 50 mg/ml de hidroxietilcelulosa.
- 25 9. La formulación de la reivindicación 7, que comprende, además, hasta aproximadamente 100 mg/ml de aceite de sésamo refinado.
- 30 10. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación tiene un ph de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 8,0.
- 35 11. La formulación de la reivindicación 1, que comprende, además, un agente antioxidante farmacéuticamente aceptable que se selecciona del grupo que consta de Vitamina E, Vitamina E TGPS (d- α -tocopherol propylene glycol 1000 succinate), kolliphor TGPS, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), bisulfito de sodio, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, vitamina a, propilgaleato, monotioglicerol, sulfoxilatoformal sódico, y combinaciones de los mismos.
- 40 12. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación es adecuada para administrarse por medio de una inyección intramuscular.
- 45 13. La formulación de la reivindicación 1, en la que cuando se administra a un mamífero hembra se genera una concentración sostenida de dicha una o más hormonas en sangre y luego se produce un descenso en la concentración de dicha hormona.
- 50 14. La formulación de la reivindicación 13, en la que el descenso en la concentración de dicha una o más hormonas en sangre ocurre entre aproximadamente 5 días y aproximadamente 10 días luego de la administración de la formulación.
- 55 15. La formulación de la reivindicación 14, en la que el descenso en la concentración de dicha una o más hormonas en sangre ocurre entre aproximadamente 6 días y aproximadamente 8 días luego de la administración de la formulación.
- 60 16. La formulación de la reivindicación 1, en la que entre 1 y 20 ml de dicha formulación forman una unidad de dosificación.
- 65 17. Una jeringa precargada que comprende una unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 16.
18. Un kit que comprende una unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 17, junto con instrucciones para su uso.
19. Un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - i) preparar una primera solución que comprende dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables y agua;
 - ii) preparar una segunda solución que comprende dichas una o más hormonas, dicho ácido graso farmacéuticamente aceptable, dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables y agua, en donde dicha segunda solución se prepara combinando las mezclas I y II, en donde

- a) la mezcla I comprende dichas una o más hormonas, dichos uno o más ácidos grasos farmacéuticamente aceptables y dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables; y
- 5 b) la mezcla II comprende dichos uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables y agua;
- iii) preparar una tercera solución que comprende dichas una o más hormonas, dichos uno o más solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables;
- 10 iv) combinar dicha primera solución con dicha segunda solución; y
- v) incorporar a la mezcla obtenida en el paso iv) dicha tercera solución.
20. El proceso de la reivindicación 19, en el que la tercera solución además comprende un vehículo oleoso
- 15 farmacéuticamente aceptable.
21. El proceso de la reivindicación 19, que comprende, además, preparar una cuarta solución que incluye uno o más agentes formadores de estructura farmacéuticamente aceptables y agua.
- 20 22. El proceso de la reivindicación 21, que comprende agregar a la mezcla obtenida en el paso v) dicha cuarta solución.
23. El proceso de la reivindicación 22, en el que dicho uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables de dicha primera solución comprenden aceite de ricino etoxilado a 40 moles de óxido de etileno; dicha una o más hormonas de dicha mezcla I comprenden progesterona, un análogo o una sal de la misma; dicho uno o más ácidos grasos
- 25 farmacéuticamente aceptables de dicha mezcla I comprenden ácido esteárico; dicho uno o más disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables de dicha mezcla I comprenden etanol; dicho uno o más agentes formadores de gel farmacéuticamente aceptables de la mezcla II comprenden Poloxamer P407; dicha una o más hormonas de dicha tercera solución comprende progesterona, un análogo o una sal de la misma; dicho uno o más disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables de dicha tercera solución comprenden etanol, alcohol bencílico y benzoato de bencilo;
- 30 dicho vehículo oleoso farmacéuticamente aceptable de dicha tercera solución comprende aceite de sésamo refinado; y dicho uno o más agentes formadores de estructuras farmacéuticamente aceptables de dicha cuarta solución comprende hidroxietilcelulosa.

FIGURA 1: Concentración de Progesterona en Sangre

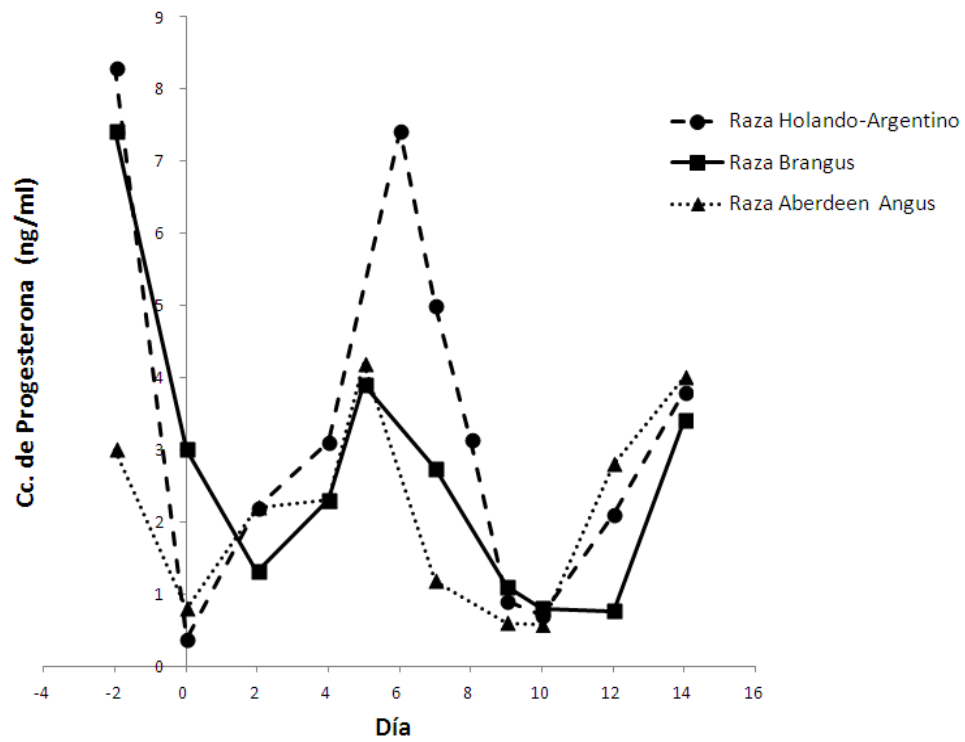
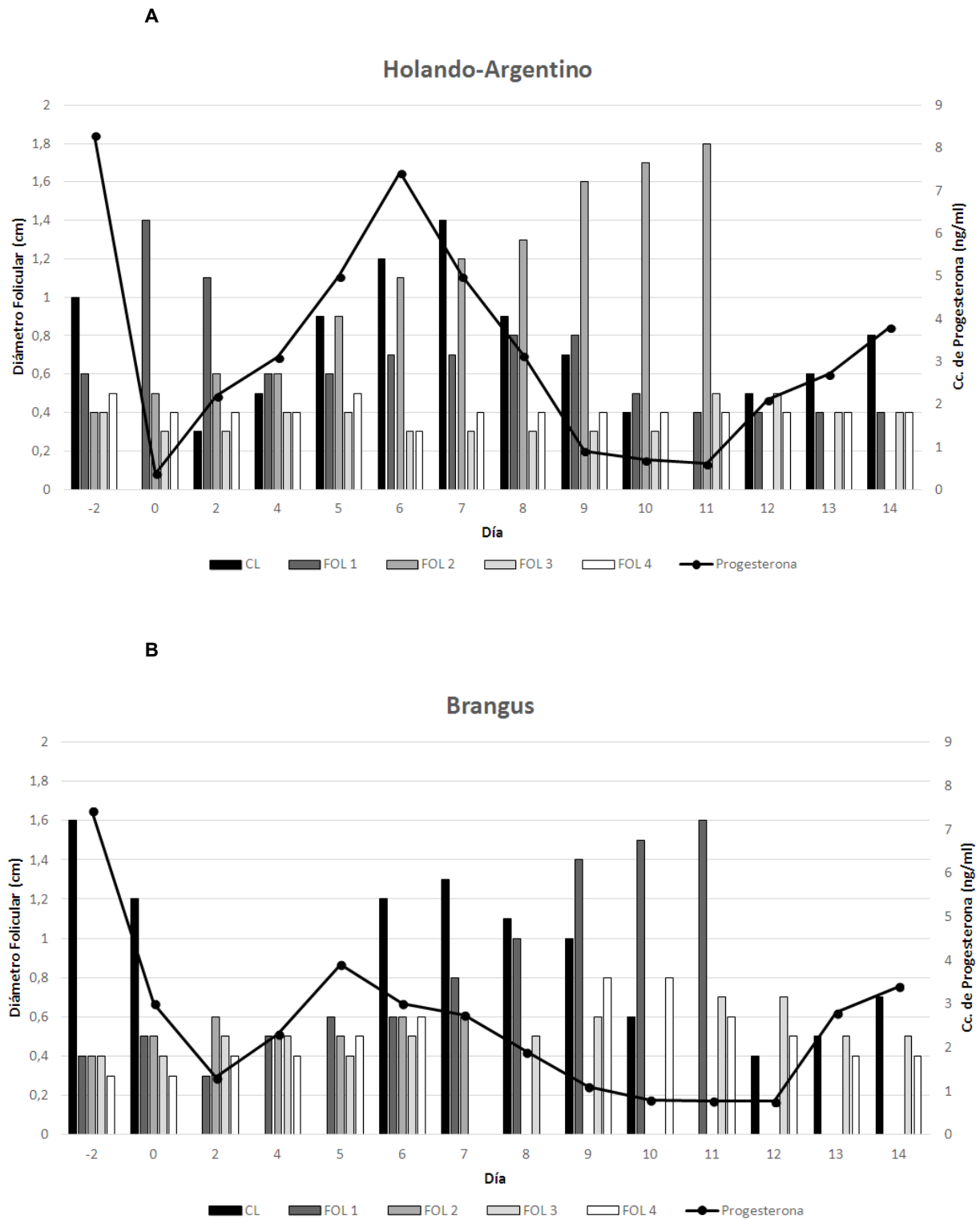


FIGURA 2: Dinámica Folicular



C

