

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106891-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:43:55

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 29

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-106891

54. TÍTULO

PREPARACIONES PARA LA SINCRONICACION DE CICLO ESTRAL

Y PROTOCOLOS SIN CIDIR EFECTIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

HAL WITT y JENNIFER YOAKUM

DOMICILIO

LIBERTY CITY, TEXAS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, respectivamente

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

206,

26-08-2011

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106891- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:43:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: HAL WITT y JENNIFER YOAKUM Ciudadanos Estadounidenses. Dirección: 470 E. Loop 281, Longview, Texas 75605, Estados Unidos de América y 334 Jimy, Liberty City, Texas 75662, Estados Unidos de América Respectivamente Domicilio: Texas, Estados Unidos de América		
	IDENTIFICACIÓN C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Cual Número		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		
	IDENTIFICACIÓN C.C.☒ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Cual Número 35.456.344 T.P 23.555		
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Hal WITT 470 E. Loop 281, Longview, Texas 75605, Estados Unidos de América 2. Jennifer YOAKUM 334 Jimy, Liberty City, Texas 75662, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/000199</u> Fecha: <u>26 de enero de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/085363 A1</u> Fecha: <u>29 de julio de 2010</u>			
6 Título (54) <u>PREPARACIONES PARA LA SINCRONIZACIÓN DE CICLO ESTRAL Y</u> <u>PROTOCOLOS SIN CIDR EFECTIVOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A01N 045/000</u>			
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>26 de enero de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/206,077</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>11-0073980</u>	Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0074921</u>	Fecha: <u>04 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0078884</u>	Fecha: <u>16 de agosto de 2011</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.
☒	Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$135.000.oo.
☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☐	Poder de la sociedad .
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/085363 A1.
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

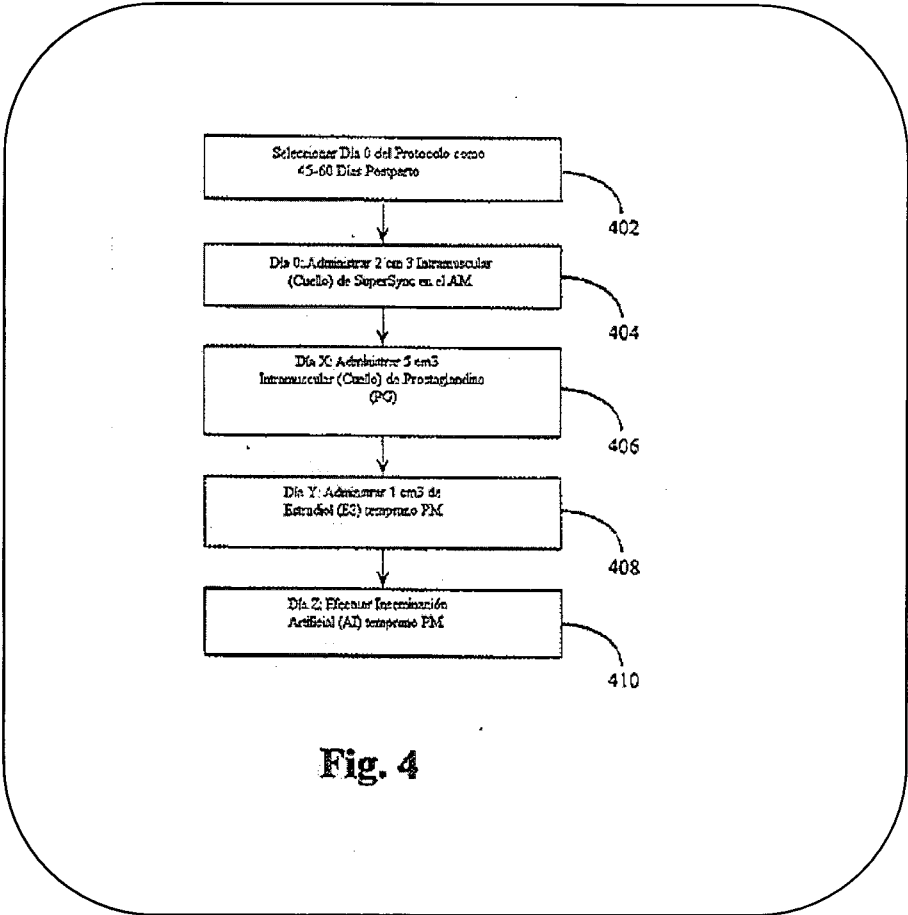


Fig. 4

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

202

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/085363 A1

Descripción:

Páginas 11 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 July 2010 (29.07.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/085363 A1

- (51) International Patent Classification:
A01N 45/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/000199
- (22) International Filing Date:
26 January 2010 (26.01.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/206,077 26 January 2009 (26.01.2009) US
- (72) Inventors; and
- (71) Applicants : WITT, Hal [US/US]; 470 E. Loop 281, Longview, TX 75605 (US). YOAKUM, Jennifer [US/US]; 334 Jimmy, Liberty City, TX 75662 (US).
- (74) Agents: QUIRK, William, H. et al.; 755 E. Mulberry St., Ste. 200, San Antonio, TX 78212 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published: with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ESTRUS SYNCHRONIZATION PREPARATIONS AND EFFECTIVE CIDR-LESS PROTOCOLS

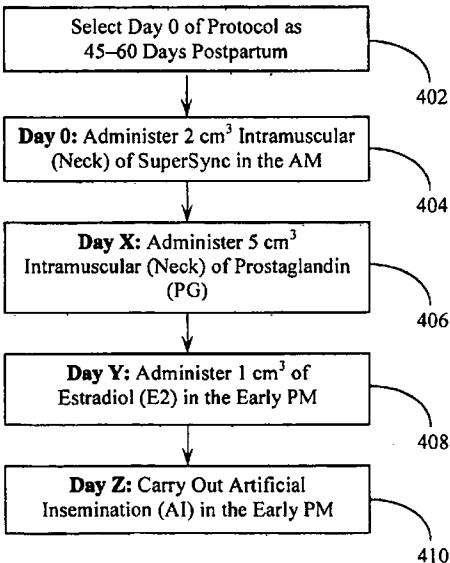


Fig. 4

(57) Abstract: An injectable preparation of estrogenic and progestogenic hormonal compounds in an anhydrous excipient injected to synchronize estrus in non- menstruating placental female animals, and a five to nine day protocol to apply the unique preparation to achieve estrus synchronization.

WO 2010/085363 A1

PREPARACIONES PARA LA SINCRONIZACIÓN DE CICLO ESTRAL Y PROTOCOLOS SIN CIDR EFECTIVOS

Referencias cruzadas y reclamo de una prioridad de una solicitud provisional

Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 U.S.C. A§ 119(e) de la Solicitud Provisional E.U. 61/206,077, presentada el 26 de Enero, 2009, titulada "Compuestos de sincronización del ciclo estral y Protocolos". Esa solicitud provisional, en su totalidad, está incorporada por referencia en esta solicitud.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

A. CAMPO TECNICO.

La presente invención generalmente se relaciona con los campos de la inseminación artificial y transferencia de embriones en animales que experimentan ciclo estral y, más particularmente, a los protocolos y fármacos utilizados para facilitar, administrar, y controlar la sincronización del ciclo estral en dichos animales.

B. SINCRONIZACION DEL CICLO ESTRAL

En producción animal, "la sincronización del ciclo estral" tradicionalmente se refiere a sincronización artificial del ciclo estral a través de un grupo de animales hembras utilizando manipulación de hormonas y protocolos de apoyo. Los animales pueden incluir animales tales como mamíferos como rumiantes o placetas de hembras que no menstrúan tales como ganado femenino.

Los productores de ganado buscan la sincronización del ciclo estral en sus rebaños por sus múltiples beneficios económicos. Primero, la sincronización del ciclo estral puede reducir el número de días luego de que una vaca da a luz y antes de que ella pueda iniciar un nuevo embarazo. Este intervalo acortado incrementa el número de crías que una vaca puede producir en su tiempo de vida.

Segundo, y tal vez de manera más importante, porque en cualquier periodo particular de apareamiento es de duración limitada (por ej. 45 a 90 días), y aún puede tomar 18 a 21 días confirmar un embarazo luego de la inseminación, es de mucho valor confirmar el embarazo de la mayor cantidad del rebaño como sea posible, tan pronto como sea posible, preferiblemente con el primer intento al inicio del periodo de apareamiento. Si el rebaño completo puede ser sincronizado en su ciclo estral en la primera semana del periodo de apareamiento, entonces hay usualmente amplias oportunidades para una segunda y un tercera oportunidad para concebir durante el resto del periodo reproducción, mientras que aquellos quienes no logran un ciclo estral temprano tendrán menos oportunidades. Las vacas que no concibieron durante el periodo regular de reproducción requieren intervenciones adicionales a expensas de los productores. Tercero, las vacas que conciben temprano en la temporada de reproducción producirán terneros que pesan más al momento del destete porque los terneros son más viejos. Cuarto, las vacas que dan a luz temprano

tendrán más días postparto antes del inicio de la próxima temporada de apareamiento, lo cual es útil para mejorar la salud general de la vaca. Quinto, la sincronización del ciclo estral también permite al productor sincronizar la alimentación, suplementos, inmunizaciones, y tratamientos para todas las vacas del rebaño, lo cual permite un manejo más eficiente y grandes oportunidades de ganancias. Adicionalmente, la sincronización del ciclo estral permite a los productores cruzar terneras vírgenes tres semanas antes de inseminar el rebaño principal, lo cual da a las terneras un tiempo de recuperación adicional después de su primer parto antes de que la próxima temporada de cruce inicie.

Para estos y otros beneficios, los productores intentan coordinar el inicio del ciclo estral en sus animales, lo cual, sin intervención, es típicamente no sincronizado entre un grupo de animales. Para lograr un inicio sincronizado del ciclo estral, los productores utilizan hormonas y protocolos de base para intervenir en el ciclo estral de sus animales.

C. Ciclo estral.

El ciclo estral comprende cambios psicológicos recurrentes que son inducidos por las hormonas reproductivas de los mamíferos. El sistema reproductivo de los mamíferos incluye el sistema hipotalámico el cual libera gonadotropina liberando la hormona (GnRH), así como el sistema de la pituitaria que secreta la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). El ovario del mamífero libera hormonas que incluyen estrógenos y progesterona. Las especies que tienen ciclo estral caracterizadas por placentas de hembras no menstruantes reabsorben el endometrio si la fertilización y concepción no ocurren durante un ciclo particular. En dichas especies, las hembras son generalmente sexualmente activas solo durante la fase estral de su ciclo, una condición comúnmente referida a estar “en celo”. Por lo tanto, un animal puede ser descrito como “en estro” cuando está en esa parte particular del “ciclo estral”.

Estas cuatro fases básicas del ciclo estral en mamíferos y, por lo tanto, en todo ganado femenino (incluyendo el género *Bos* de las especies taurinas y zebu), ovejas, conejas, vacas, nanas, yeguas, y ruminantes femeninos. En la fase inicial, la fase proestral, uno o más folículos del ovario comienzan a crecer. Típicamente esta fase puede ser tan corta como un día, o tan larga como tres semanas, dependiendo de la especie de mamífero. Bajo la influencia natural del estrógeno, el recubrimiento del útero (el endometrio) se desarrolla. La segunda fase es el propio estral y se refiere a los días cuando el animal está “en celo”. En esta fase, bajo regulación por las hormonas gonadotrópicas, los folículos ováricos maduran y las secreciones de estrógenos comienzan a influenciar el sistema reproductivo. En ganado femenino, la ovulación puede ocurrir espontáneamente durante esta fase. El estro puede continuar por un número de días, seguido por el interestro. Durante la tercera fase, metaestro, las indicaciones de estimulación de estrógeno disminuyen y el cuerpo lúteo comienza a formarse. El cuerpo lúteo es esencial para establecer y mantener un embarazo. El cuerpo lúteo produce progesterona la cual: (a) prepara el útero para el embarazo por el engrosamiento y desarrollo del endometrio, (b) mantiene el embarazo si la fertilización ocurre, y (c) inhibe al ganado de mostrar signos de estros y ovulación permanente. Generalmente, entre más grande es el cuerpo lúteo este produce más progesterona, y en la presencia de progesterona, el folículo dominante no se romperá, significando que no ocurrirá ovulación. Además, las secreciones del cuerpo lúteo inhiben el

LH y FSH. También, el recubrimiento del útero comienza la secreción de progesterona. Esta tercera fase es generalmente corta y puede durar uno a cinco días. La fase final del ciclo estral es diestro, la cual está caracterizada por la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. En ausencia de un embarazo, la fase diestral termina con la regresión del cuerpo lúteo. El recubrimiento en el útero no es desechada (como en las especies de mamíferos menstruantes) sino que se reconfigura para el próximo ciclo.

D. Técnicas comunes para la Sincronización Estral.

Hoy, más allá de la sincronización estral de un rebaño, la sincronización estral también comprende una amplia variedad de técnicas de manipulación hormonal que intentan controlar la fecha (s) sobre las cuales una hembra específica puede ya sea exitosamente ser inseminada o por otro lado fecundada. Una de las técnicas de sincronización más confiables utilizadas son los aparatos para la liberación de fármacos intravaginales controlados (CIDR®) que se insertan vaginalmente y se dejan en el lugar para introducir hormonas en un animal. Los aparatos CIDR® son comercializados bajo la marca de comercio CIDR® por InterAg de Hamilton, Nueva Zelanda, aunque nosotros utilizemos el término en nuestras descripciones para referirnos genéricamente a dichos insertos vaginales.

Figs. 1 y 2 muestran dos protocolos típicos para la utilización del producto CIDR®. Hay muchos protocolos diferentes que requieren un producto CIDR®; los dos ejemplos mostrados en **Figs. 1 y 2** no son una lista exhaustiva. **La Fig.1** (Arte Previo) describe un protocolo CIDR® que requiere detección de calor antes de la inseminación artificial (AI). **La Fig.2** (Arte Previo) describe un protocolo CIDR® con inseminación artificial regulada (TAI) no dependiente hasta la detección de estros.

Los insertos para ganado CIDR® típicamente contienen 1.38 gramos de progesterona en hule elástico moldedado sobre una columna de nylon. Los aparatos son típicamente empacados en una bolsita plástica y son insertados utilizando un aparato aplicador especial. Los insertos para ganado CIDR® son administrados intravaginalmente, uno por animal, en ganado vacuno para carne y sus terneras. El inserto para ganado CIDR® libera progesterona durante un periodo de tratamiento de siete días. Los CIDRs® generalmente permiten una liberación sostenida de hormonas para retrasar el estro por cinco a catorce días mientras se espera que el cuerpo lúteo de la vaca se mantenga intacto para permitir un desarrollo apropiado de los folículos de la vaca hasta que se permite procede con el estro completo, generalmente bajo la influencia de una inyección de prostaglandina.

La administración recomendada, con el fin de asegurar una sincronización satisfactoria, incluye una inyección de una solución estéril de Lutalyse® (dinoprost trometamina) que esta típicamente dada a todo el ganado sincronizado a cada momento de, o dentro del día anterior, al remover la CIDR®. La remoción del inserto en el Tratamiento del Día Sexto o Séptimo tiene como resultado un goteo en la progesterona en plasma, idealmente activando el estro dentro de tres días.

Refiriendo de nuevo a la **Fig. 1** (Arte Previo), el uso de un inserto de CIDR® es mostrado prolongado del Día Cero al Día Siete del protocolo. Asociado con la colocación del inserto en el Día Cero está la administración de una hormona liberadora de la

gonodotropina inyectable (GnRH). En el Día Seis o Siete, con la remoción del inserto de CIDR®, la prostaglandina (tal como Lutalyse®) es típicamente administrada por inyección. En el protocolo mostrado en la **Fig. 1**, el usuario debe investigar y detectar los síntomas de celo en el animal, y luego, efectuar el proceso de la inseminación artificial (AI). Esta detección del celo en el proceso AI típicamente ocurre entre el Día Siete y el Día Trece como se calculó del día Cero, el día de colocación del aparato CIDR®.

La **Fig. 2** (Arte Previo) describe otro protocolo CIDR® que es similar en muchos aspectos al protocolo descrito en la **Fig. 1**. Sin embargo, en lugar de basarse en la detección del celo del animal, este segundo protocolo requiere un periodo de tiempo de 60-66 horas luego del Día Siete (y la remoción del inserto del CIDR®) para una administración adicional de una dosis de GnRH y el subsecuente AI. Como se indicó en la **Fig. 2**, esto resulta típicamente en una inseminación artificial del animal el Día Diez.

Aparte de los protocolos de sincronización basados en CIDR®, también hay protocolos de sincronización “sin CIDR®” – significando métodos que no requieren el uso de un CIDR® o un aparato intravaginal para administrar hormonas.

E. Problemas con los protocolos Existentes.

A la fecha, muchas preparaciones hormonales diferentes y protocolos relacionados son bien conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en el arte. Sin embargo, las tasas de éxito asociadas con el arte previo –con o sin un CIDR®– son menos que deseables, típicamente permitiendo para una implantación o inseminación exitosa en menos de la mitad de los intentos.

Adicionalmente, varios problemas son conocidos como existentes con el uso del inserto de CIDR®. Aunque los promotores de CIDR® aseguran mejores resultados, no es inusual que la experiencia de las tasas de concepción son menores al 20% con muchos protocolos CIDR®, y aún menores tasas con terneras vírgenes. Además, los resultados son disminuidos por altas tasas de infección y vaginitis, así como incomodidad de los animales y estrés que son bastante comunes con insertos de CIDR®. El uso de insertos de CIDR® requiere limpieza cuidadosa de la vulva para evitar infecciones, y muchos protocolos aún requieren la detección del celo para tener efectividad AI. Esto sería deseable, sin embargo, para establecer un protocolo de sincronización del estro confiable que no requiere el uso de un inserto de CIDR®.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención incluye ambos protocolos y preparaciones únicas que, entre otros beneficios, (1) dramáticamente mejoran la tasa de sincronización del estro en salud, madurez, ciclos de ganado femenino así como en terneras vírgenes, (2) ayudan a preservar el cuerpo lúteo, (3) mejoran la tasa de éxito de la transferencia embrionaria (transplante), y (4) permiten la sincronización del estro sin CIDR®, por consiguiente evitando infecciones, vaginitis, e incomodidad en los animales que ocurre con los aparatos CIDR®.

La presente invención está comprendida en una preparación inyectable para promover la sincronización del estro sin CIDR en placentas de hembras no menstruantes, las cuales incluyen: (a) un compuesto estrogénico esteroidal tal como el estradiol 17- β (E2), estradiol benzoato, o similares en una cantidad efectiva para inducir estro en el ciclo del ganado femenino maduro y saludable; y (b) una progestina esteroidal tal como progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonorgestrel, u otros compuestos progestogénicos o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, para la preservación del cuerpo lúteo intacto para un periodo de al menos cinco días posterior a la inyección; y (c) un excipiente compuesto con un compuesto estrogénico y una progestina para producir un compuesto inyectable.

Una incorporación de la preparación está hecha donde el compuesto estrogénico, la progestina, y el excipiente son combinados en cantidades tales que el compuesto estrogénico está en concentraciones de 0.05% a 1.0% por volumen relativo a la totalidad de la preparación inyectable, preferiblemente de 0.06 a 0.125%, y la combinación está en una forma adecuada para aplicación intramuscular.

Otra incorporación de la presente invención incluye una preparación la cual, cuando compuesta, obtiene concentraciones progestogénicas de al menos 30mg/mL.

La presente invención está también incorporada en protocolos para mejorar las tasas de fertilización y sincronización en animales hembras no menstruantes sin la utilización de aparatos dispensadores de hormonas de manera intravaginal. Los protocolos están basados en cuatro pasos ordenados: (1) inyectar intramuscularmente uno o más hembras con el ciclo saludables con una primera preparación hormonal esteroidal para preparar dichas hembras para inducir el estro; (2) administrar una segunda preparación principalmente de prostaglandina, o su estro inicial actual y biológicamente funcional; (3) administración de una tercera preparación de un compuesto estrogénico para forzar la ovulación; y (4) impregnar cada animal hembra, ya sea a través de inseminación artificial u otra forma.

La primera preparación es administrada por inyección intramuscular dentro de las primeras doce horas del día Cero. La segunda preparación es administrada por inyección intramuscular no antes del inicio del Día Cinco pero no después que el Día Ocho. La tercera preparación es administrada aproximadamente un día después que la segunda preparación, y los animales están artificialmente inseminados o naturalmente criados aproximadamente un día después de la administración de la tercera preparación.

El primer paso es administrar a cada animal hembra por inyección intramuscular aproximadamente 2cm³ de la primera preparación hormonal esteroidal combinando un compuesto estrogénico con una progestina. Luego, 5 a 8, preferiblemente 6 o 7, e idealmente 6 días más tarde, cada hembra recibe una inyección intramuscular de una segunda preparación, específicamente prostaglandinas, o su equivalente biológicamente funcional, en una cantidad para iniciar el estro o la ovulación. El paso final en el proceso típico es el paso adicional de impregnar a los animales hembras, preferiblemente a través de una inseminación artificial. Las dos inyecciones apropiadamente administradas, combinadas con una inyección de estradiol subsecuente, mejora las tasas de sincronización

del estro, incrementa las tasas de concepción en terneras vírgenes, y lograr la sincronización sin la necesidad de un CIDR®, cuya omisión reduce el riesgo de vaginitis e infecciones vaginales y disminuye la incomodidad animal.

Una preparación y protocolo relacionados están relacionados como una incorporación alternativa que es utilizada para sincronizar vacas donadoras. Dichas incorporaciones incluyen un protocolo base el Protocolo DonorSync™, para utilizar la preparación de las anteriores incorporaciones para preparar las vacas donadoras para la transferencia embrionaria (ET). En la práctica (ET), las vacas donadoras son a menudo tratadas con un protocolo de hormona para facilitar la producción de embriones. La vaca donadora está inseminada en el momento apropiado, y los embriones son recolectados aproximadamente 6-8 días después de la fecundación. Cuando los embriones de la vaca donadora son recolectados, necesitan ser inmediatamente trasplantados en la vaca que los recibe. Para que el embrión sobreviva y llegue a ser un embarazo vivo, cada recipiente del estro de la vaca en el ciclo del estro debe estar en el mismo estado del ciclo de la vaca donadora de tal forma que el útero de la vaca que lo recibe esté preparado para recibir el embrión. El presente protocolo de la invención, utilizando DonorSync™, con su concentración más alta de progestina a diferencia de la preparación de Supersync™, ha mostrado ser altamente afectivo en reanudar la ola folicular. Cuando es seguido por un protocolo FSH y PG, el DonorSync™ produce excelentes resultados en la producción de transferencia de embriones.

Además, los protocolos de la presente invención y las preparaciones son también utilizadas en ET utilizando embriones congelados.

También es apreciado que muchos aspecto invaluable de la presente invención pueden ser entendidos o expresados desde otros puntos de ventaja. Desde el conjunto de un equipo, por ejemplo, puede ser apreciado que aspectos de la presente invención permiten para un equipo que contiene ambas preparaciones y protocolos ser seguidos de un logro de sincronización del estro. Aún otra incorporación de la invención se relaciona con productos hechos por los protocolos descritos así como aparatos y sistemas para efectuar todos o parte de dichos protocolos.

Muchos otros objetos, características, y ventajas de la presente invención serán evidentes del resto de esta solicitud a la luz de un entendimiento más exhaustivo de las numerosas dificultades y retos enfrentados por el arte previo, el cual por lo tanto será evidente para aquellos con habilidad en el arte. Al final, mientras que hay muchas variables alternativas, modificaciones, y sustituciones en el ámbito de la invención, alguien con habilidad ordinaria en el arte podría considerar el ámbito de la invención con una revisión de las reivindicaciones que están como apéndice aquí (incluyendo cualquiera enmiendas hechas a esas reivindicaciones en el curso del trámite de esta y solicitudes relacionadas) como se ha considerado en el contexto del arte previo y las varias descripciones de esta solicitud.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

La enseñanza de las presentes invenciones son las realizaciones preferentes como preparaciones hormonales inyectables y como protocolos que usan dichas preparaciones con el fin de mejorar la sincronización del estro y lograr un porcentaje más alto de la sincronización del estro así como la preservación deseada de una mayor cantidad de los tamaños del cuerpo lúteo. Será entendido por aquellos con habilidad en el arte que los protocolos y las preparaciones administradas descritas abajo en conjunto con la presente invención son además facilitados por otras técnicas conocidas para optimizar los beneficios de la sincronización del estro. Estas otras técnicas incluyen el mantenimiento de una nutrición adecuada así como esfuerzos para mantener suficientes marcadores corporales en conjunto para las vacas y terneras. Aquellos con habilidad en el arte también reconocerán aplicaciones alternativas de los compuestos y métodos de la presente invención que puede incluir la preparación de vacas receptoras de la implantación de embriones.

Para referencia en varios aspectos de las realizaciones preferidas de la presente invención, el Solicitante ha desarrollado una formulación preferida para una preparación hormonal esteroidal que el Solicitante espera comercializar bajo la designación "SuperSyncTM". La formulación de la preparación de SuperSyncTM es una combinación de compuestos estrogénicos, una progestina, y los excipientes apropiados para lograr una forma inyectable. Por un compuesto "estrogénico", queremos decir un estrógeno sintético o artificial (por ej. un compuesto estrogénico esteroidal) o derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinación de los mismos. Asimismo, por una "progestina", nosotros queremos decir una progesterona artificial o sintética (por ej. un compuesto progestogénico esteroidal), tal como, por ejemplo, progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonorgestrel, u otros compuestos progestogénicos, o derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinación de los mismos. Preferiblemente, el compuesto estrogénico es seleccionado del grupo de estradiol 17- β o benzoato de estradiol, o sus derivados, análogos, agonistas y similares.

Para lograr la preparación que es adecuada para inyección intramuscular, el compuesto estrogénico y la progestina son compuestos con un excipiente que preferiblemente combina una base portadora anhidra (tal como aceite de semilla de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva) con uno o más solventes excipientes. En las realizaciones preferidas, los solventes excipientes son fenilmetanol (aproximadamente 10% del volumen final) y un co-solvente ester fenilmetil ácido benzoico (aproximadamente 10% del volumen final). El excímero está compuesto con al menos 1 mg/mL de compuesto estrogénico (preferiblemente 1.25 mg/mL). Para una dosis de 2 cm³, las preparaciones preferidas proporcionan de 2 a 3 mg de estradiol 17- β , la cual es una cantidad efectiva para iniciar el estro o, en otras palabras, para reanudar la ola folicular en una ternera o una vaca (incluyendo vacas no bovinas) y al menos 30 mg/mL del compuesto progestogénico (preferiblemente más de 40 mg/mL y aproximadamente 60 mg/mL), de los cuales se encontró son efectivos para la preservación del cuerpo lúteo intacto por cinco o más días desde la fecha de inyección. La cantidad máxima de estradiol 17- β nunca deberá exceder 5 mg por dosis.

La Fig. 3 describe la metodología de un Protocolo SuperSync™ de acuerdo a los procesos de la presente invención. La Fig. 4 proporciona una tabla de flujo que describe paso a paso la manera de la metodología del protocolo de la presente invención. Inicialmente (**Paso 402 en Fig. 4**), es necesario identificar el Día Cero para el protocolo por la determinación de un periodo de tiempo de 45-60 días post parto. Al iniciar el protocolo no más temprano que en este periodo de tiempo se asegura un útero involucionado. El Día Cero (**Paso 404**), 2 cm³ de la formulación propietaria (SuperSync™) es administrada por inyección (IM) intramuscular, preferiblemente en el cuello del animal. La formulación de la preparación propietaria puede variar moderadamente, pero en la realización preferida incluye progesterona y estradiol en una relación de 60 mg/mL de progesterona a 1.25 mg/mL de estradiol. Esta preparación propietaria debe ser administrada en las primeras doce horas del Día Cero.

Las preparaciones administradas descritas arriba en el protocolo (Protocolo SuperSync™) generalmente efectúan las siguientes funciones en el proceso de sincronización estral. La preparación propietaria de progestina y estradio proporciona una combinación simultánea única de efectos. Como se indicó arriba, el componente de progestina mantiene a una vaca o ternera fuera del celo y extiende el ciclo estral. La combinación de progestina/estradiol, cuando es administrada el Día Cero, reanuda la ola folicular en el animal. La prostaglandina (PG) se prepara para la iniciación del celo en el animal. El estradiol, administrado de manera subsecuente a la prostaglandina, además facilita la ovulación. La hormona liberadora de Gonadotropina (GnRH), como se indicó arriba, es una hormona que activa la ovulación o inicia el desarrollo de una nueva ola folicular. La Hormona Luteinizante (LH) también inicia la ovulación y la hormona estimulante del folículo (FSH) promueve la formación folicular. La progestina iguala a la progesterona natural producida por el cuerpo lúteo luego de la ovulación lo cual prepara el útero para el embarazo y sirve para mantener la vaca o ternera de volver al celo.

El Estradiol es el más común, y generalmente considerado como siendo la hormona estrógena más efectiva. El Estradiol 17-β es una hormona que ocurre naturalmente que tiende a tener como resultado la reacción más rápida en las vacas. El Benzoato de Estradiol es una alternativa posible a estradiol 17-β. Las composiciones contenidas en la preparación propietaria (SuperSync™) administrada en el Día Cero, por lo tanto, efectúa las importantes funciones hacia los objetivos del protocolo. La progestina ayuda a preservar el cuerpo lúteo en buena condición por la suspensión de la suspensión de pituitaria. En esencia la progestina asegura que el cuerpo lúteo permanece intacto. Las funciones del estradiol de reanudar la ola folicular. Específicamente, el estradiol 17-β (**E2**) echa abajo el folículo dominante, por lo tanto, liberando el ovocito (ovulación), el cual llega a ser el huevo (una vez fertilizado). La ruptura del folículo también llega a ser el cuerpo lúteo o se adiciona al mismo (presumiendo que un cuerpo lúteo era pre-existente).

El segundo paso de la acción del Protocolo SuperSync™ (**Paso 406**) toma lugar el Día X, donde el Día X es cualquier día de 5 a 8 días luego del Día Cero, aunque podría iniciar tan pronto como el cuerpo lúteo se haya adecuadamente vuelto a desarrollar. El Día X, por lo tanto, 5 cm³ de prostaglandina (**PG**) se administra por inyección intramuscular, preferiblemente en el cuello del animal, y preferiblemente dentro de las cuatro horas a

partir de las 8:00 am y óptimamente dentro de una hora a partir de las 9:00am. En una realización preferida, la prostaglandina (PG) utilizada podría ser un producto comercializado como Lutalyse® (una Marca de Comercio Registrada de Pharmacia & Upjohn Co. de Michigan) el cual contiene la prostaglandina F2a que ocurre naturalmente (dinoprost) así como la sal de trometamina. Cada milímetro contiene dinoprost trometamina equivalente a 5 mg de dinoprost. Alternativamente, en las realizaciones preferentes, la prostaglandina (PG) puede ser un producto comercializado como Extrumate® (una Marca de Comercio Registrada de Schering-Plough de New Jersey) la cual es una prostaglandina sintética estructuralmente análoga relacionada con la prostaglandina F2a. Cada milímetro de la solución acuosa, decolorada contiene 263 mcg de sodio cloprostenol (equivalente a 250 mcg de cloprostenol). En cualquier caso, las funciones de la prostaglandina de llevar a una ternera o vaca al celo, por lo tanto desbaratando el tejido amarillo que elabora el cuerpo lúteo, causando la liberación de la esencia y otros signos del celo. Este proceso por lo tanto fuerza la ovulación la cual es el inicio del estro completo.

La tercera paso de acción (**Paso 408**) típicamente ocurre en el Día Y, el cual es el día inmediato siguiente al Día X, pero debe ocurrir dentro de las 12 a 36 horas luego de administrar la segunda preparación en donde 1 cm³ de estradiol es administrado, en algún momento del Día Y, preferiblemente dentro de las cuatro horas a partir de la 1:00pm, y óptimamente dentro de una hora a partir de la 1:00pm. Esta administración de las funciones de estradiol para simular la pituitaria para liberar hormonas que causan la ovulación (por ej. ovocito por goteo, vulva abultada, etc). El estradiol utilizado aquí y en cualquier lugar en los protocolos de preferencia es preferiblemente el estradiol 17-β (**E2**) o el benzoato de estradiol, sin embargo debe ser apreciado que varios otros compuestos sintéticos estrogénicos, o sus derivados, análogos, o agonistas, y cualquier combinación de los mismos, pueden ser usados como alternativas menos preferentes. Debe ser apreciado además, que, con el riesgo de marginar los beneficios de la dosis en las realizaciones de preferencia, otras concentraciones alternativas y/o volúmenes pueden ser utilizados. Por ejemplo, puede ser apreciado que ciertos aspectos de la invención pueden ser logradas a través de la administración de otras concentraciones de compuestos de estrógeno, siempre que al menos un miligramo de estradiol 17-β, u otra dosis biológicamente funcional y equivalente de un compuesto estrogénico esteroidal, sea administrada.

El paso final de acción (**Paso 410**) en el Protocolo SuperSync™ es llevado a cabo el día Z, el cual es el día inmediatamente siguiente al Día Y, en donde la inseminación es efectuada en el Día Z, preferiblemente dentro de las cuatro horas luego de las 2:00 pm, y óptimamente dentro de una hora a partir de las 2:00pm. La inseminación puede ser llevada a cabo con semen descongelado o congelado, con una fertilización típica que ocurre de 4-6 horas posteriores a la inseminación.

Para aquellos con habilidad en el arte se podrá reconocer que el protocolo de la presente invención como se describe arriba es una labor menos intensiva que aquellos protocolos asociados con el uso de los aparatos CIDR® y pueden ser utilizados en animales hembra que son genéticamente incompatibles con el uso de CIDR® (por ej. vacas Beefmaster que típicamente no pueden retener un CIDR® en su lugar) o hembras individuales que no toleran el CIDR® (por ej., cicatrices vaginales de embarazos previos). El protocolo de la presente invención es menos traumático para las vacas y terneras, y se puede esperar que

generalmente mantengan una mejor salud durante la administración del protocolo que con el sistema CIDR®. Sin embargo, el protocolo y la preparación propietaria han sido descritos en conjunto con un grupo de revelaciones preferentes, lo que será reconocido por aquellos con habilidad ordinaria en el arte que ciertas modificaciones a los protocolos y a la formulación pueden ser hechos sin apartarse del espíritu y ámbito de la invención. Las variaciones basadas en el tamaño del rebaño y/o el tamaño y estado de salud de las vacas como individuos y las terneras, llegaran a ser palpables. Asimismo, las variaciones en la proporción de los compuestos para elaborar la preparación propietaria será palpable para aquellos con conocimiento en la materia sobre una consideración de las solicitudes específicas a las cuales el protocolo está dirigido. En otras palabras, algunas de dichas variaciones serían apropiadas para uso de los protocolos en conjunción con inseminación natural o artificial versus un uso similar de protocolos para implantación de embriones. Como se indicó, estas variaciones, dados los conceptos básicos de la presente invención, no necesariamente parten del espíritu y ámbito de la invención.

Los resultados que los Solicitantes son capaces de lograr utilizando la presente invención son sorprendentemente mejores que los del arte previo. Por ejemplo, aunque aún continúa sin publicar, los estudios controlados han indicado tasas de concepción dramáticamente mayores en terneras lecheras Holstein utilizando un protocolo sin CIDR® en donde la segunda preparación fue administrada en el Día 6. Similarmente, aunque los resultados pueden variar con controles pobres, la sincronización estral utilizando la presente invención ha sido preliminarmente reportada a un grado tal que más del entonces 90% de un rebaño alcanzó casi simultáneamente el estro, siendo reportado el hecho con dos horas uno del otro.

Muchos otros objetos, características, y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir del resto de esta solicitud a la luz de un más exhaustivo entendimiento de las numerosas dificultades y retos enfrentados por el arte previo, el cual por lo tanto será evidente para aquellos con habilidad en el arte. Al final, aunque existen muchas alternativas de variaciones, modificaciones y substituciones dentro del ámbito de la invención, una persona con habilidad ordinaria en el arte podrá considerar el ámbito de la invención a partir de una revisión de las reivindicaciones que están en el apéndice de esta (incluyendo cualquier enmienda hecha a aquellas reivindicaciones en el curso del trámite de esta y las solicitudes relacionadas) como se consideró en el contexto del arte previo y de las varias descripciones de esta solicitud.

Por ejemplo, una realización alternativa de la presente invención involucra el uso de una forma de la primera preparación (y en una dosis más alta) en vacas donadoras para alcanzar una sincronización del estro exitosa en la preparación para producción de embriones, recolección, y transferencia a vacas receptoras. Esta realización es efectiva en vacas taurinas pero es especialmente efectiva en Brahman u otras vacas zebu. **La Fig. 5** describe la metodología de un Protocolo DonorSync™ de acuerdo con el proceso de la presente invención. Para esta realización, uno o más de las variaciones preferentes de la preparación del Día Cero de las realizaciones previas es utilizada para preparar a la vaca donadora. La cantidad inyectada de dichas preparaciones, sin embargo, es incrementada—preferiblemente de 30% a 150% más que en la descripción del arte previo. Más preferiblemente, la vaca donadora es inyectada con la primera preparación en una dosis de

3.0 a 4.5 cm³ y, iniciando cuatro días más tarde, un curso multi-días de la hormona folículo estimulante (FSH) administrada intramuscularmente dos veces diariamente para producir más ovocitos, concluyendo con la inyección de prostaglandina para ruptura de todos los folículos desarrollados. Luego de la ovulación, la vaca donadora es inseminada, usualmente muchas veces en un periodo de 12 a 24 horas. Más tarde, en el Día T, típicamente Día 7, los embriones son recolectados de los donadores y transferidos a cada uno de los receptores o preservado por congelamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación inyectable, administrada por inyección intramuscular, para la promoción de sincronización estral sin CIDR en ganado cíclicamente fértil, maduro, y saludable, comprendiendo: (a) un compuesto estrogénico esteroidal tal como, por ejemplo, estradiol 17- β , estradiol benzoato, o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, en una cantidad efectiva para inducir el estro en ganado femenino maduro, saludable; y (b) una progestina esteroidal tal como, por ejemplo, progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonorgestrel, u otros compuestos progestogénicos o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, para la preservación del cuerpo lúteo intacto por un periodo de al menos cinco días luego de su inyección; y (c) un excipiente anhidro compuesto con dicho compuesto estrogénico y dicha progestina para producir un compuesto adecuado para la inyección intramuscular.
2. Una preparación tal y como se presenta en la reivindicación 1, en donde dichas concentraciones progestogénicas son al menos 30 mg/mL luego de compuestas.
3. Una preparación como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto estrogénico, dicha progestina, y dicho excipiente están combinados en cantidades tales que dicho compuesto estrogénico está en concentraciones de al menos 0.025% por volumen relativo a la totalidad de la preparación inyectable.
4. Una preparación como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto estrogénico y dicha progestina están combinadas en volúmenes tales que dicho compuesto estrogénico está en concentraciones en el rango de desde 0.05 a 1.0% por volumen relativo a la totalidad del volumen de la preparación inyectable.
5. Una preparación como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto estrogénico y dicha progestina están combinadas en volúmenes tales que dicho compuesto estrogénico está en concentraciones en el rango desde 0.06 a 0.125% por volumen relativo a la totalidad del volumen de la preparación inyectable.
6. Un método sin CIDR® para mejorar la sincronización estral y las tasas de fertilización en uno o más rebaños femeninos, cíclicos, maduros y saludables que están al menos en 45 días postparto —sin la utilización de aparatos dispensadores de hormonas intravaginales— donde el método comprende los pasos secuenciales de:
 - (a) administrar, en el Día Cero, por inyección intramuscular a cada uno de los rebaños femeninos, cíclicos, maduros y saludables una primera preparación hormonal esteroidal comprendiendo una combinación de un compuesto estrogénico y una progestina compuesta en un excipiente anhidro, para inducir el estro en el rebaño femenino, cíclico, maduro y saludable; y
 - (b) posteriormente, en algún momento del Día X (donde el Día X esta entre 5 a 8 días luego de Día Cero), administrar una segunda preparación comprendiendo prostaglandina, o su equivalente biológicamente funcional, a cada una del rebaño femenino, cíclico, maduro, y saludable en una cantidad efectiva para inciar el estro;y

- (c) posteriormente, entre 12 a 36 horas luego de la administración de la dicha segunda preparación, administrar a cada una del rebaño femenino, cíclico, maduro, y saludable una tercera preparación comprendiendo un compuesto estrogénico en una cantidad que fuerce la ovulación.
7. El método de la reivindicación 6, además comprendiendo el paso adicional de intentar impregnar a cada una del rebaño femenino, cíclico, maduro y saludable en el Día Z en no menos de doce horas luego de administrar dicha tercera preparación.
8. El método de la reivindicación 7 en donde dicha primera preparación hormonal esteroidal comprende una combinación de un compuesto estrogénico y una progestina para inducir el estro en un rebaño femenino, cíclico, maduro, y saludable es administrada dentro de las primeras doce horas del Día Cero, dicha segunda preparación es administrada dentro de las cuatro horas a partir de las 8:00 am en el Día X donde el Día X es 6 a 7 días luego del Día Cero, dicha tercera preparación es administrada dentro de las cuatro horas a partir de la 1:00 pm en el Día Y, y dicho paso de intento de impregnar comprende la inseminación artificial dentro de las cuatro horas a partir de las 2:00 pm el Día Z.
9. El método de la reivindicación 8 en donde dicha primera preparación hormonal comprende una combinación de un compuesto estrogénico y una progestina para inducir el estro en un rebaño femenino, cíclico, maduro, y saludable que es administrada dentro de las primeras doce horas el Día Cero, dicha segunda preparación es administrada dentro de la hora siguiente a las 9:00 am el Día X en donde el Día X es 6 días luego del Día Cero, dicha tercera preparación es administrada dentro de una hora de 1:00 pm el Día Y, y dicha inseminación es efectuada dentro de una hora de 2:00 pm el Día Z.
10. El método de la reivindicación 6 en donde dicha primera preparación hormonal esteroidal es una preparación inyectable, administrada por inyección intramuscular, para promover el no uso de CIDR® para la sincronización estral en rebaños femeninos, cíclicos, maduros y saludables comprendiendo: (a) un compuesto estrogénico esteroidal tal como, por ejemplo, estradiol 17-β, estradiol benzoato, o cualquiera de sus derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, en una cantidad efectiva para inducir el estro en rebaños femenino cíclico, maduro, y saludable; y (b) una progestina esteroidal tal como, por ejemplo, progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonorgestrel, u otros compuestos progestogénicos o cualquiera derivados, análogos o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, para la preservación del cuerpo lúteo intacto por un periodo de al menos cinco días luego de su inyección; y (c) un excipiente compuesto con dicho compuesto estrogénico y dicha progestina para producir un compuesto aceptable para inyección intramuscular.
11. El método de la reivindicación 6 en donde dicha primera preparación hormonal en una preparación inyectable, administrada por inyección intramuscular, para la promoción del no uso de CIDR en la sincronización estral en rebaños femeninos, cíclicos, maduros y saludables comprendiendo: (a) un compuesto estrogénico esteroidal tal como, por ejemplo, estradiol 17-β, estradiol benzoato, o cualquier derivado, análogo, o agonista de los mismos, y cualquiera combinación de los mismos, en una cantidad efectiva para inducir estro en un

rebaño efectivo cíclico, maduro y saludable; y (b) una progestina esteroideal tal como, por ejemplo, progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonogestrel, u otros compuestos progestogénicos o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, para la preservación del cuerpo lúteo intacto por un periodo de al menos cinco días luego de su inyección; y (c) un excipiente anhidro compuesto con dicho compuesto estrogénico y dicha progestina para producir un compuesto adecuado para inyección intramuscular, y además, en donde dicho compuesto estrogénico, dicha progestina, y dicho excipiente están combinados en cantidades tales que dicho compuesto estrogénico está en concentraciones en el rango de 0.05% a 1.0% por volumen relativo a la totalidad de la preparación inyectable.

12. El método de la reivindicación 7 en donde dicha primera preparación hormonal esteroideal está en una preparación inyectable, administrada por inyección intramuscular, para promover el no uso de CIDR para la sincronización estral en rebaños femeninos cíclicos, maduros, y saludables, comprendiendo: (a) un compuesto estrogénico esteroideal tal como, por ejemplo, estradiol 17- β , estradiol benzoato, o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, en una cantidad efectiva para inducir el estro en rebaños femenino cíclico, maduro y saludable; y (b) una progestina esteroideal tal como, por ejemplo, progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonogestrel, y otros compuestos progestogénicos o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, para la preservación del cuerpo lúteo intacto por un periodo de al menos cinco días luego de su inyección; y (c) un excipiente compuesto con dicho compuesto estrogénico y dicha progestina para producir un compuesto adecuado para inyección intramuscular, y además, en donde dicho compuesto estrogénico y dicha progestina están combinadas en volúmenes tales que dicho compuesto estrogénico está en concentración en el rango de desde 0.06 a 0.125% por volumen relativo a la totalidad del volumen de la preparación inyectable.

13. Un método para mejorar la sincronización del estro y las tasas de fertilización en una o más terneras vírgenes saludables, --sin la utilización de un aparato dispensador de hormona intravaginal—donde el método comprende la secuencia de pasos de:

(a) Administrar, el Día Cero, por inyección intramuscular a cada una de las terneras fértiles y vírgenes una primera preparación hormonal esteroideal comprendiendo una combinación de un compuesto estrogénico y una progestina y una progestina para inducir el estro en terneras vírgenes y saludables; y

(b) Posteriormente, en algún momento del Día X (donde el Día X es 5 a 8 días luego del Día Cero), administrar una segunda preparación comprendiendo prostaglandina, o su equivalente, a cada una de las terneras vírgenes y saludables, en una cantidad efectiva para iniciar el estro; y

(c) Posteriormente, en algún momento del Día Y (donde el Día Y es un día más tarde que el Día X) pero no menos de 12 horas luego de administrar dicha segunda preparación, administrar a cada una de las terneras vírgenes y saludables una tercera preparación comprendiendo un compuesto estrogénico en una cantidad para forzar la ovulación; y

(d) Posteriormente, en algún momento del Día Z (donde el Día Z es un día más tarde que el Día Y) pero no menor a 12 horas luego de la administración de dicha tercera preparación, inseminar cada una de las terneras vírgenes y saludables.

14. El método de la reivindicación 13 en donde dicha primera preparación hormonal esteroidal comprende una combinación de un compuesto estrogénico y una progestina para inducir el estro en terneras vírgenes y saludables que es administrada dentro de las primeras doce horas en el Día Cero, dicha segunda preparación es administrada dentro de las cuatro horas a partir de las 8:00 am en el Día X donde el Día X es 6 a 7 días luego del Día Cero, y dicha tercera preparación es administrada dentro de las cuatro horas después de la 1:00 pm el Día Y, y dicha inseminación es efectuada dentro de las cuatro horas a partir de las 2:00 pm el Día Z.

15. El método de la reivindicación 14 en donde dicha primera preparación hormonal esteroidal comprende una combinación de un compuesto estrogénico y una progestina para inducir estro en terneras vírgenes sanas que es administrado dentro de las primeras doce horas el Día Cero, dicha segunda preparación es administrada dentro de la hora siguiente a partir de las 9:00 am el Día X donde el Día X es 6 días luego del Día Cero, y dicha tercera preparación es administrada dentro de la hora siguiente a partir de la 1:00 pm el Día Y, y dicha inseminación es efectuada dentro de la hora siguiente a partir de las 2:00 pm el Día Z.

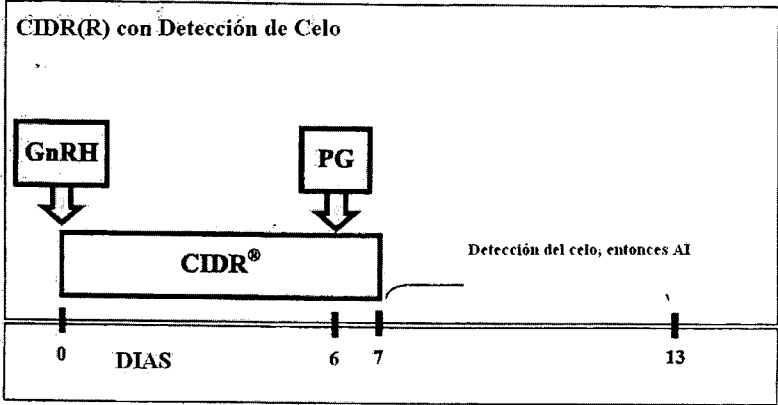


Fig. 1

(Arte Previo)

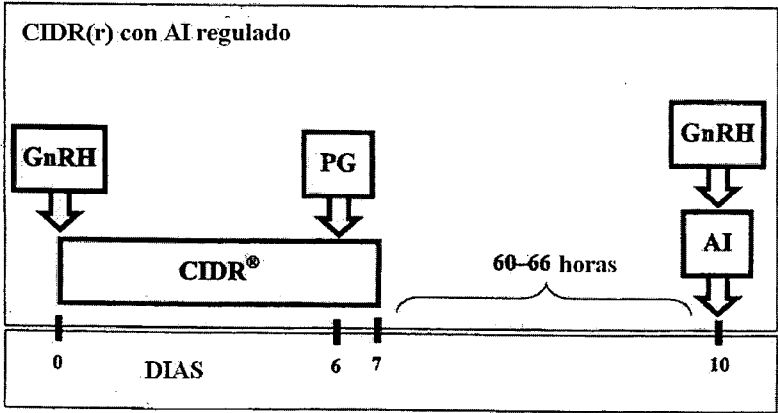


Fig. 2

(Arte previo)

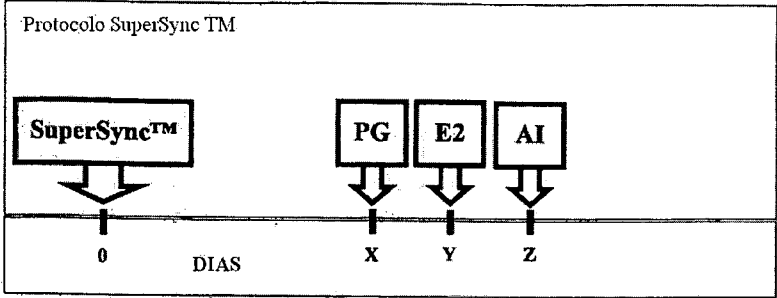


Fig. 3

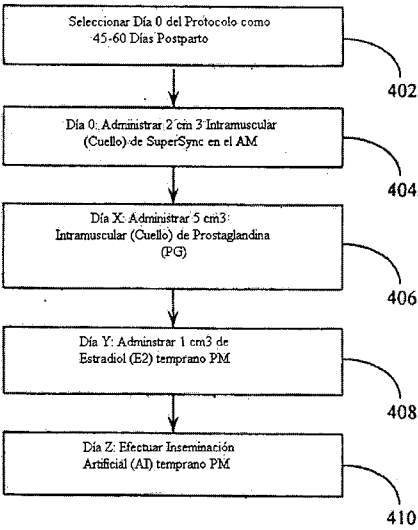


Fig. 4

23

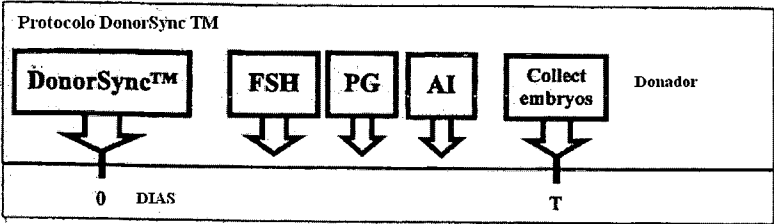


Fig. 5

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US 10/00199
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 45/00; A61K 31/56 (2010.01) USPC - 514/169, 514/170 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/169, 514/170
--

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/167, 514/169, 514/170 (see keywords below)
--

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB); Google Estrus, estrous, synchronization, estrogen, estrogenic, estradiol, progestin, progestogenic, progesterone, hydroxyprogesterone, medroxyprogesterone, altrenogest, norgestomet, levonorgestrel, excipient, oil, intramuscular, prostaglandin, PGF, cattle and mg/ml

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Bradecamp. Current Therapy In Equine Reproduction - Chapter 3: Estrous Synchronization. Saunders Elsevier, St. Louis, MO; 2007, pg 22-24; esp. pg 23, col 1, para 1-3; col 2, para 1	1-15
Y	Stoebel et al. Effect of Adrenocorticotropin and Cortisol on Luteinizing Hormone Surge and Estrous Behavior of Cows. Journal of Dairy Science, 1982, Vol 65, pg 1016-1024; especially pg 1017, col 1, para 3	1-5 and 11-12
Y	DeJarnette. What's New In Estrus Synchronization?. Selections, 2002, pg 7-10; document retrieved on 04 March 2010, [retrieved from http://www.selectsires.com/selections/selections_fall2002.aspx]; especially pg 7, col 1, para 2-3; pg 7, col 2, para 1; pg 7 col 3, para 1-2; pg 7, Fig 1; pg 9, col 2, para 1 and Fig 4	6-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☐
---	--------------------------

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search 04 March 2010 (04.03.2010)	Date of mailing of the international search report 17 MAR 2010
---	--

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774
---	--

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	A01N 045/000
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	HAL WITT y JENNIFER YOAKUM
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha
	61/206,077	26/01/2009
		(33) País
		US
	(72) Inventor(es)	HAL WITT JENNIFER YOAKUM
	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	29/07/2010
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:	WO 2010/085363 A1
No. de solicitud PCT/US2010/000199		
(54) Título: PREPARACIONES PARA LA SINCRONIZACIÓN DE CICLO ESTRAL Y PROTOCOLOS SIN CIDR EFECTIVOS		

Resumen:

La presente invención incluye ambos protocolos y preparaciones únicas que, entre otros beneficios, (1) dramáticamente mejoran la tasa de sincronización del estro en salud, madurez, ciclos de ganado femenino así como en terneras vírgenes, (2) ayudan a preservar el cuerpo lúteo, (3) mejoran la tasa de éxito de la transferencia embrionaria (transplante), y (4) permiten la sincronización del estro sin CIDR®, por consiguiente evitando infecciones, vaginitis, e incomodidad en los animales que ocurre con los aparatos CIDR®.

La presente invención está comprendida en una preparación inyectable para promover la sincronización del estro sin CIDR en placentas de hembras no menstruantes, las cuales incluyen: (a) un compuesto estrogénico esteroidal tal como el estradiol 17-β (E2), estradiol benzoato, o similares en una cantidad efectiva para inducir estro en el ciclo del ganado femenino maduro y saludable; y (b) una progestina esteroidal tal como progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, altrenogest, norgestomet, levonorgestrel, u otros compuestos progestogénicos o cualquiera derivados, análogos, o agonistas de los mismos, y cualquiera combinaciones de los mismos, para la preservación del cuerpo lúteo intacto para un periodo de al menos cinco días posterior a la inyección; y (c) un excipiente compuesto con un compuesto estrogénico y una progestina para producir un compuesto inyectable.

Una incorporación de la preparación está hecha donde el compuesto estrogénico, la progestina, y el excipiente son combinados en cantidades tales que el compuesto estrogénico está en concentraciones de 0.05% a 1.0% por volumen relativo a la totalidad de la preparación inyectable, preferiblemente de 0.06 a 0.125%, y la combinación está en una forma adecuada para aplicación intramuscular.

Otra incorporación de la presente invención incluye una preparación la cual, cuando compuesta, obtiene concentraciones progestogénicas de al menos 30mg/mL.

La presente invención está también incorporada en protocolos para mejorar las tasas de fertilización y sincronización en animales hembras no menstruantes sin la utilización de

aparatos dispensadores de hormonas de manera intravaginal. Los protocolos están basados en cuatro pasos ordenados: (1) inyectar intramuscularmente uno o más hembras con el ciclo saludables con una primera preparación hormonal esteroideal para preparar dichas hembras para inducir el estro; (2) administrar una segunda preparación principalmente de prostaglandina, o su estro inicial actual y biológicamente funcional; (3) administración de una tercera preparación de un compuesto estrogénico para forzar la ovulación; y (4) inseminar cada animal hembra, ya sea a través de inseminación artificial u otra forma.

La primera preparación es administrada por inyección intramuscular dentro de las primeras doce horas del día Cero. La segunda preparación es administrada por inyección intramuscular no antes del inicio del Día Cinco pero no después que el Día Ocho. La tercera preparación es administrada aproximadamente un día después que la segunda preparación, y los animales están artificialmente inseminados o naturalmente criados aproximadamente un día después de la administración de la tercera preparación.

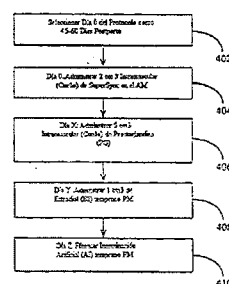


Fig. 4

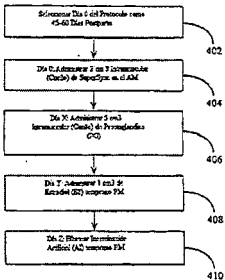


Fig. 4

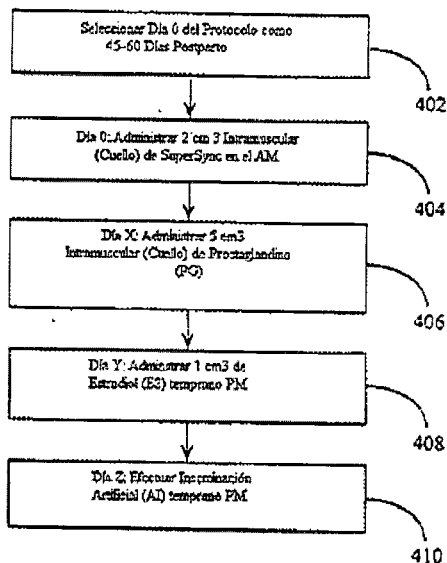


Fig. 4

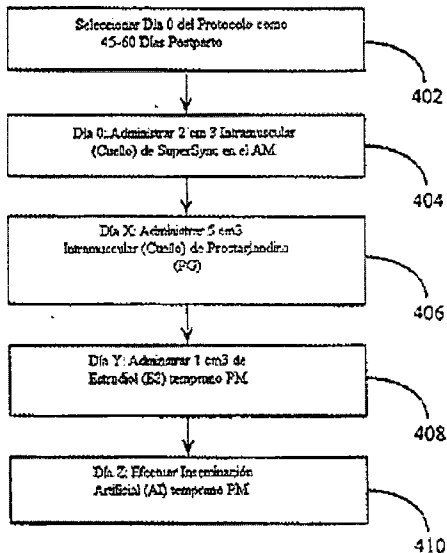


Fig. 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073980

Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 07:43:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-106891-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:43:55
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 29

COLO: 18577-841-001-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 2 de 2011 - 07:44:06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0074921

Bogotá D.C., Agosto 04 de 2011 - 11:53:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764146	04/08/2011	3.041.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			304.000.00	304.000.00
				<u>\$304.000.00</u>

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106891-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:43:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

Código: 18577-841-005-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 4 de 2011 - 11:53:27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

29



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078884

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1621 TASA ANUAL C. RECARGO A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE P	401.000.00	401.000.00
				<u>\$401.000.00</u>

SON: **CUATROCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106891- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:43:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

Código: 18577-841-001-8.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 16 de 2011 - 17:18:10



No. 11-106891- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:43:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 29

... 00 Decisión 486/00

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
YOAKUM JENNIFER

REFERENCIA	Radicación No.	11 106891
	Solicitud internacional	PCT/US2010/000199
	Fecha inicio fase nacional	26/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15106

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

23 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11