

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 38/09 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01816911.2

[45] 授权公告日 2009 年 5 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 100490892C

[22] 申请日 2001.10.5 [21] 申请号 01816911.2

[30] 优先权

[32] 2000.10.5 [33] DE [31] 10050831.6

[86] 国际申请 PCT/DE2001/003870 2001.10.5

[87] 国际公布 WO2002/028405 德 2002.4.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.4

[73] 专利权人 VEYX - 药物有限公司

地址 德国施瓦岑博恩

[72] 发明人 W·扎勒巴 U·胡恩 A·赫斯

[56] 参考文献

CN1007318B 1990.3.28

审查员 李 岚

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

启动雌性种畜生殖周期的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于启动雌性种畜生殖周期的方法。根据本发明的方法是给予动物体一种注射液，其含有作为活性物质的人工合成的由十个氨基酸(十肽)以已知序列构成的 FSH - 释放激素。活性物质在前一间情期或生殖周期抑制结束后，或者用生物技术预处理结束后的 0 - 96 小时内以溶液的形式应用于动物体。所使用的药剂促进了幼畜断奶后母性生殖周期的开始，同样促进了与牲畜发情同步第一次受精的成功性。

1. 作为活性物质的人工合成的由十肽 Pyr-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH₂ 组成的激素用于制备注射溶液的用途, 所述注射溶液用于母猪在断奶并与其猪崽隔离后启动其生殖周期或用于小母猪在抑制其先前生殖周期后启动其生殖周期, 其中该十肽选择性释放 FSH。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其特征在于, 所述十肽序列是通过接连其他组分进行改性的。

3. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 所述注射溶液是用于在前一间情期或生殖周期抑制结束后, 或者用生物技术预处理结束后的 0-96 小时内注入的。

4. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 所述注射溶液是用于在前一间情期或生殖周期抑制结束后, 或者用生物技术预处理结束后的 12-48 小时内注入的。

5. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 所述注射溶液是用于在前一间情期或生殖周期抑制结束后, 或者用生物技术预处理结束后的 24 小时内注入的。

6. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 每 ml 注射溶液含有 5-500 μ g 所述十肽的注射溶液。

7. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 每 ml 注射溶液含有 50-300 μ g 所述十肽的注射溶液。

8. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 每 ml 注射溶液含有 100-200 μ g 所述十肽的注射溶液。

9. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 给予每只动物的注射溶液中含有 25-500 μ g 的所述十肽。

10. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 给予每只动物的注射溶液中含有 50-300 μ g 的所述十肽。

11. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 给予每只动

物体的注射溶液中含有 100-200 μ g 的所述十肽。

12. 根据上述权利要求 1 或 2 的用途, 其特征在于, 所述注射溶液是用于在进行含有活性物质 D-Phe⁶-促黄体生成素释放素的引发排卵的注射过程的 72 小时前注入的。

启动雌性种畜生殖周期的方法

本发明涉及一种启动雌性种畜繁殖周期（Zyklusstart）的方法。

在种畜饲养的养殖场和经济部门，以及在仔猪的繁殖中，越来越多地采用组群集中产仔猪的做法。其与人工受精的广泛运用相联系，为了能够提供符合市场质量的，并具有统一健康状态的更大的仔猪批量，提供了必要的前提条件。

同时，对采用合适的生物技术方法能用以控制经编排的畜群内的个体生殖周期的兴趣也日益增加。

直接参与繁殖过程的激素体系是在整体神经内分泌系统的巨大调节范围内动作的。其为发情周期过程提供了激素的前提条件。当然，在性行为结束后，例如在处于生殖周期中的牲畜的间情期（Diöstrus）过程之后，在断奶和将母畜从幼畜身边分隔后，或是在前一生殖周期中断后，主要是在卵泡刺激素（follikelstimulierende Hormonen）的影响下，卵泡在卵巢中的开始成长，然后是卵泡的成熟，进入发情期，排卵和如果用具有受孕能力的精子进行符合期限的受精而产生的受孕机会。个体的生殖周期具有相当大的生物波动范围。在牲畜饲养，特别是在具有周期性产仔猪体系的仔猪繁殖场中，出于动物健康和经济上的原因对最重要的繁殖工作即受精和分娩的严格限制的时间间隔具有兴趣。对牲畜组群的卵泡成长及其后各阶段的有目的性的影响，例如经断奶的母畜或培育成熟的牲畜，用于在牲畜生产中必须的且所期望的生物过程的按期设定。

用于控制生殖周期的一致性和影响繁殖功能的方法在近几年中发展了各种各样的形式。这些方法基于生物技术控制繁殖的药理可能性。

在产仔猪的饲养中，例如通过激素给药启动发情期的方法是已知的。对此考虑至今在紧随前一生殖周期中断（例如在母畜的哺乳期及在幼畜用药物的发情的同一时刻），符合生殖周期地使用天然来源的促性腺物质激素制剂。

使用孕马血清促性腺激素 PMSG 的方法也是已知的。PMSG 由放血法从怀孕的母马得到。动物保护者对此的异议增多。同样，使用某种 PMSG-Char-gen，特别是以液体保藏形式，会带有所不期望的副作用，例如过敏性休克反应。

本发明任务在于开发一种用于启动种畜生殖周期的方法，其符合性周期的自然生物过程，并在种畜群中具有按期控制卵泡在卵巢中的成长和进入发情期的效果。

根据本发明，此任务通过以下方法解决，即使用一种药剂启动种畜生殖周期的方法，其除了助剂外作为活性物质含有人工合成制备的由 10 个氨基酸（十肽）组成的具有已知序列 FSH-释放激素。所述的十肽具有氨基酸序列 Pyr-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly-NH₂。该序列能通过连接其它组分进行改性。

经确定，一种特殊的注射液对正处于间情期（Zyklusruhe）的牲畜起到期限性控制卵泡在卵巢中开始成长的作用。由此，就启动生殖周期而言，实现了经处理的牲畜体内卵泡成熟，动情激素（Brunsthormone）分泌和进入发情期三者协调一致的前提。作用效果则基于脑垂体-前叶功能的兴奋和卵巢，其中来自原始卵泡群体休眠库的在生理极限范围内或在其上的卵母细胞的一定数目在很短时间间隔内同时进入成长期。这种效果被应用于随后的交配过程，特别是人工受精。

按本发明的方法，每 ml 注射液中使用 5 μ g-500 μ g 的活性物质。优选活性物质的用量为 50-300 μ g 每 ml 注射液，特别优选 100-200 μ g。

一种合适的使用方式是含水溶液，其可以包含除了活性物质外的其他惯用助剂。

每次注射时, 每只牲畜的活性物质用量为 25-500 μ g, 优选 50-300 μ g, 特别优选 100-200 μ g。

注射溶液的应用在前一间情期或生殖周期抑制 (-hemmung) 或者用生物技术预处理结束后的 0-96 小时, 优选 12-48 小时和特别优选 24 小时。

活性物质剂及其改性物质的根据本发明方法针对种畜的适宜施用, 通过经植入的渗透泵, 通过多次注射, 可作为贮存制剂或具有贮存效用的输液。若作为贮存制剂, 具有用一次制剂给药将引发所期望的生殖周期启动的活性物质剂量输入到牲畜体内的优点。这很利于消除紧张。

用根据本发明的方法, 对于组群饲养的种畜的生殖周期启动提供了一种行之有效的方法。在此对组群饲养的母种猪 (Zuchtsauen) 得到了很好的结果。

以下将结合实施例对本发明作进一步阐述。

为期四周的哺乳期结束后, 将仔猪从母种猪处分开。分开 24 小时后, 按每只牲畜注射含 125 μ g 的活性物质的注射液给母种猪注射用以启动其生殖周期。

若是要进行宽限性 (dulldungsorientiert) 的受精过程, 则可通过控制由经兴奋刺激的卵泡及其雌激素产物而进入的发情过程来完成。每次发情可以进行 1-3 次受精。

如果实行期限性 (terminorientiert) 的受精过程, 则要通过在注射刺激卵泡成长的注射液间隔 72 小时后, 注射引发排卵的含有作为活性物质的 D-phe⁶-促黄体生成素释放素的注射溶液的注射液来进行。

受精过程是期限性的。第一次受精在注射引发排卵的注射液后 24-26 小时内进行, 第二次受精最迟在此之后的 18 个小时内完成。