



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 057** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 31/57**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99103111/13, 19.02.1999

(24) Дата начала действия патента: 19.02.1999

(46) Дата публикации: 10.10.1999

(56) Ссылки: Карпов В.А. Акушерство и гинекология
мелких домашних животных. - М.:
Росагропромиздат, 1990, с.268-284.

(98) Адрес для переписки:
121165, Москва, а/я 15, ООО "ЮСТИС",
Груниной А.Е.

(71) Заявитель:

Общество с ограниченной ответственностью
"Научно-производственное предприятие
"Снежный барс"

(72) Изобретатель: Андрушина В.А.,
Савинова Т.С., Корхов В.В.

(73) Патентообладатель:

Общество с ограниченной ответственностью
"Научно-производственное предприятие
"Снежный барс"

(54) ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЕ СРЕДСТВО, ВЫЗЫВАЮЩЕЕ НЕОБРАТИМУЮ СТАДИЮ
ТОРМОЖЕНИЯ И/ИЛИ ПОКОЯ У СОБАК И СТАДИЮ ПОКОЯ У КОШЕК (АНЭСТРУС)

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии и
может быть использовано для вызывания у
собак необратимой стадии торможения и/или
стадии покоя у кошек. Для этого животным в
эффективном количестве вводят в качестве
прогестагена
3,17-дигидроксиг-6-метилпрегна-4,6-диен-20-О

Н или его эфиры. Средство может
дополнительно содержать природный или
синтетический эстроген в эффективном
количестве, также оно может содержать
более одного эфира. Средство позволяет
решить важную проблему содержания
домашних животных, регулируя их половое
поведение. 2 з.п.ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 057** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/57**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99103111/13, 19.02.1999
(24) Effective date for property rights: 19.02.1999
(46) Date of publication: 10.10.1999
(98) Mail address:
121165, Moskva, a/ja 15, OOO "JuSTIS",
Gruninoj A.E.

(71) Applicant:
Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju "Nauchno-proizvodstvennoe
predpriyatie "Snezhnyj bars"
(72) Inventor: Andrijushina V.A.,
Savinova T.S., Korkhov V.V.
(73) Proprietor:
Obshchestvo s ogranichennoj
otvetstvennost'ju "Nauchno-proizvodstvennoe
predpriyatie "Snezhnyj bars"

(54) HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEAL DRUG CAUSING IRREVERSIBLE INHIBITION AND/OR RESTING PHASE
IN DOGS OR RESTING PHASE IN CATS

(57) Abstract:
FIELD: veterinary. SUBSTANCE: animals are
given effective amounts of 3,17-dihydroxy-6-
methylpregna-4,6-diene-20-one (as
progestagene) and its ethers. Drug can

additionally contain effective amounts of
natural or synthetic estrogen and more than
one ether. EFFECT: achieved sexual behavior
control in animals. 3 cl

RU 2 139 057 C1

RU 2 139 057 C1

Изобретение относится к ветеринарии, более точно к фармакотерапии, и может быть использовано для вызывания необратимой стадии торможения и стадии покоя у собак (соответственно диэструс и метаэструс) и стадии покоя кошек (анэструс).

Проблема регуляции воспроизводительной функции домашних животных (собак и кошек) т.о., чтобы вызвать у них необратимую стадию торможения и/или стадию покоя, а именно диэструса (метаэструса) у собак и анэструса у кошек остается чрезвычайно важной в ветеринарии.

Известный уровень знаний свидетельствует о множестве попыток изменить половой цикл этих животных. При этом целью вмешательства в течение полового цикла, как правило, было прекращение половой охоты, т.е. клинических проявлений одного из периодов (либидо) стадии полового цикла - пустовки у собак, или стадии эструса - у кошек (Карпов В.А. Акушерство и гинекология мелких домашних животных. М.: Росагропромиздат, 1990, с. 280-284) [1].

Для подавления эструса используют прогестины как в чистом виде, так и в сочетании с эстрогенами. Результатом такого подавления является временное прекращение поведенческих реакций животных, свидетельствующих об их готовности к спариванию.

При этом основным недостатком таких способов является развитие у животных осложнений в виде метростазов и метроррагий.

Прекратившиеся клинические проявления половой охоты, как правило, повторяются после отмены препарата в достаточно короткие сроки. Для достижения возможно более длительного подавления либидо необходимо постоянно или периодически вводить животным лекарственные средства.

Следует отметить, что, как правило, лица, разрабатывающие эти способы, ориентировались только на клинические особенности поведения животных и не ставили своей задачей установление морфологической картины и гормонального статуса животных, что необходимо для идентификации достигаемой стадии полового цикла.

Авторами отмечалось достижение стадии диэструса (по клиническим признакам) при введении прогестинов у кошек (см. пат. РФ N 2048149) [2], контрацептивного эффекта (там же в патенте РФ N 2091019) [3], сдвига пустовки [1], антигонотропного эффекта (кн. под ред. И.Е.Мозгова. Гормоны в животноводстве. М.: Колосс, 1987, с. 152) [4], развитие децидуомы у оварэктомированных животных (Химико-фармацевтический журнал, 1979, N 6, с. 63-68) [5].

Ни в одном из цитированных источников нет сведений об известности достижения стадии покоя в виде наступления необратимого диэструса и/или метаэструса у собак и анэструса у кошек.

Следует разъяснить, что у собак метаэструсом и диэструсом называют стадии между пустовками, а точнее между стадией затухания предпоследней пустовки и начальной стадии последней пустовки. Наши наблюдения на обширном клиническом и

экспериментальном материале показали, что практически во всех случаях, в которых достигается подавление половой охоты, в действительности нет достижения стадий необратимого метаэструса или диэструса.

Клинически метаэструс характеризуется возможностью беременности, щенения, лактации, а морфологически - наличием развития или регрессии желтого тела, активацией секреции эндометрия, десквамацией эпителия, снижением прогестерона в крови.

Диэструс - собственно стадия покоя, характеризуется медленным увеличением яичников, истончением эндометрия, повышением продукции эстрогенов (см. кн. Особенности воспроизводительной функции у плотоядных животных. С-Петербург, 1997, с. 4-7) [6].

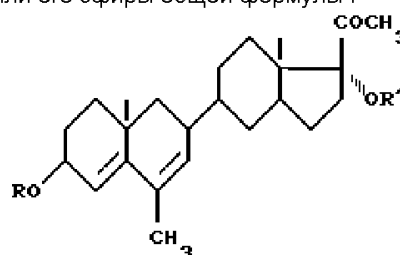
Анэструс - анэстральная пауза у кошек, период между половыми циклами этих животных (см. источник [6], с. 25-26).

Морфологически он характеризуется удлинением стадии диэструса (покоя) в яичниках собак происходит медленное созревание парентеральных фолликулов. Эндометрий матки длительное время остается истонченным. Биохимически: продукция эстрогенов имеет базальный уровень. Пик прогестерона отодвигается во времени. Клетки влагалищных смывов имеют округлую форму.

Известные способы воздействия на половой цикл предполагали только подавление охоты, эструса без достижения объективно доказанной стадии покоя у кошки (анэструса) (см. источник) [1].

Указанная в патенте N 2048149 стадия диэструса, строго говоря, является некорректной, т.к. этот термин применим к характеристике половых циклов собак, а не кошек. При этом диэструс собак и кошек различается морфологически. Учитывая отсутствие в литературе средств и приемов, описывающих вызывание у собак стадии необратимого, метаэструса, диэструса и стадии анэструса у кошек, мы поставили своей задачей создание такого вещества, которое не только бы вызывало требуемые эффекты, но было бы малотоксичным, давало бы легко регулируемый требуемый фармакологический эффект, не было бы труднодоступным и дорогим. Необходимость же достижения именно этих стадий у животных диктуется особенностями их содержания в домашних условиях, т.к. именно эти стадии являются наиболее длительными стадиями покоя и, следовательно, оптимальными с точки зрения эффективности подавления полового возбуждения.

Неожиданно нами было обнаружено, что 3,17-дигидрокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-О Н или его эфиры общей формулы I



где R и R¹ - H или ацилгруппа, содержащая от C₁ до C₆ атомов углерода,

причем R может быть равен R¹ или отличается от него, а также их сочетания с эстрогенами способны при введении в эффективном количестве вызывать у собак наступление необратимого метаэструса и/или диэструса и у кошек - анэструса.

Ранее вещество этой формулы использовалось для вызывания контрацептивного эффекта (см. патент РФ N 2091019), который характеризуется предупреждением беременности. При этом авторами, в случае применения данного вещества для контрацепции, не требовалось достоверного установления стадии, наступившей после приема средства.

Для достоверной оценки наступления требуемых стадий полового цикла у животных, которым вводили в эффективном количестве заявляемое средство, проводили морфологические исследования репродуктивных органов, а также содержание гормонов в крови (прогестерона, ЛГ, ФСГ) и РГ гонадотропинов.

Всего было проведено 20 наблюдений на 10 собаках и 10 кошках.

Опыты проводили на животных, находящихся в период половой охоты, т.е. в стадии эструса.

Дозы вещества составили для собак и кошек:

Разовая - 0,001-0,1 мг/кг веса животного;
суточная - 2-3 разовых дозы;
курсовая - 2-5 суточных доз.

Практически у всех животных через 1-3 дня происходило снятие полового возбуждения, что проявлялось у собак - снижением состояния возбуждения, агрессивности. У кошек - снятием агрессивности, затуханием поведенческих проявлений полового возбуждения.

Объективно, т.е. при вскрытии брюшной полости у них в это время, фиксировали следующую картину. У собак: яичники - в корковом веществе самок видны фолликулы разной величины и степени созревания. Фолликулярный эпителий не изменен, ядра чисты, мозговое вещество яичников полноценно. Тело матки слегка умеренной плотной консистенции, форма и размер не изменены. Эпителий: кубически, отечный, крипты не глубокие. Влагалище: клетки округлой формы, плотный эпителий, округлый

невysokий. Гормональный статус: содержание ЛГ, ФСГ, ЛГ-РГ снижено.

Указанные наблюдения свидетельствовали о наличии у животных периода метаэструса. Наблюдения за животными показали, что восстановление полового возбуждения не наступало.

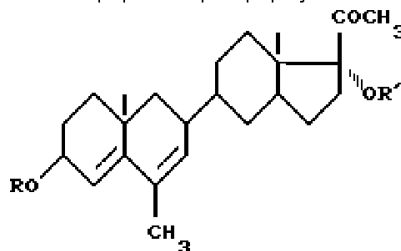
Морфологически у животных в течение 100-130 после дачи препарата картину, характерную для метаэструса, а затем - для диэструса.

Гормональные изменения в этот период соответствовали этим стадиям. У кошек - в течение приблизительно 4-х месяцев отмечали морфологическую картину стадии анэструса с характерным для нее истончением эндометрия матки и базальным уровнем эстрогенов. Содержание ФСГ, ЛГ, ЛГ-РГ так же снижалось.

Формула изобретения:

1. Гипоталамо-гипофизарное средство, вызывающее необратимую стадию торможения и/или стадию покоя у собак, соответственно метаэструс, диэструс, и кошек /анэструс/ на основе прогестагена, отличающееся тем, что оно содержит в эффективном количестве в качестве прогестагена

3,17-дигидрокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-О Н или его эфиры общей формулы I



где R и R' - Н или ацилгруппа, содержащая от C₁ до C₆ атомов углерода, причем R может быть равен R' или отличаться от него.

2. Средство по п. 1, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит предварительно микронизированный природный или синтетический эстроген в эффективном количестве.

3. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве прогестагена может содержать один или более прогестагенов общей формулы I.