



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 123 336**⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁶ **A 61 K 31/57** //(A 61 K 31/57,
31:05)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97118495/13, 06.11.1997

(46) Дата публикации: 20.12.1998

(56) Ссылки: Наставление по применению эстуфалана в сочетании с гонадотропинами для суперовуляции у коров-доноров. Утверждено Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР 24.11.83.

(71) Заявитель:
 Институт катализа им.Г.К.Борескова СО РАН

(72) Изобретатель: Толстикова А.Г.,
 Толстикова Г.А., Муринов Ю.И., Карпышев
 Н.Н., Саитова М.Ю., Карамышев В.А.

(73) Патентообладатель:
 Институт катализа им.Г.К.Борескова СО РАН

(54) ПРОСТАГЛАНДИНСОДЕРЖАЩИЙ ПРЕПАРАТ ВЕТЕРИНАРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ "КЛАТИРАМ"

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ветеринарии, а именно к разработке и поиску новых ветеринарных препаратов, регулирующих репродуктивную функцию сельскохозяйственных животных и пригодных для применения в ветеринарной гинекологии. Используют препарат "Клатирам", содержащий в качестве активно действующего вещества комплексное соединение клопростенола с

глицерризиновой кислотой и тирозином. Применение препарата позволило снизить дозировку ценного простагландина - клопростенола, а также решить задачу разработки относительно дешевых эффективных малотоксичных препаратов для регуляции репродуктивной функции сельскохозяйственных животных и лечения акушерско-гинекологических заболеваний. 1 з.п. ф-лы, 10 табл.

RU 2 1 2 3 3 6 C 1

RU ? 1 2 3 3 6 C 1



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 123 336**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 31/57// (A 61 K 31/57, 31:05)**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97118495/13, 06.11.1997

(46) Date of publication: 20.12.1998

(71) Applicant:
Institut kataliza im.G.K.Boreskova SO RAN

(72) Inventor: Tolstikov A.G.,
Tolstikov G.A., Murinov Ju.I., Karpyshev
N.N., Saitova M.Ju., Karamyshev V.A.

(73) Proprietor:
Institut kataliza im.G.K.Boreskova SO RAN

(54) **PROSTAGLANDIN-CONTAINING PREPARATION FOR VETERINARY PURPOSE**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary science. SUBSTANCE:
invention relates to development and search
of new veterinary preparations regulating
reproductive function of agriculture animals
and useful for veterinary gynecology.

Preparation has a complex compound of
cloprostenol with glycyrrhizic acid and
tyrosine as an active component. EFFECT:
decreased dosage and cost of preparation,
decreased toxicity, enhanced effectiveness.
2 cl, 10 tbl, 13 ex

RU 2 1 2 3 3 3 6 C 1

RU 2 1 2 3 3 3 6 C 1

Изобретение относится к области ветеринарии, а именно к разработке и поиску новых ветеринарных препаратов, регулирующих репродуктивную функцию сельскохозяйственных животных и пригодных для применения в ветеринарной гинекологии.

В настоящее время простагландиновые ветеринарные препараты широко применяются в сельском хозяйстве для синхронизации охоты, лечения акушерско-гинекологических заболеваний у коров и телок, для синхронизации опоросов, профилактики послеродовой патологии и повышения воспроизводительных функций у свиноматок (Толстикова Г.А., Мифтанов Н.С., Лазарева Д.Н., Помойнецкий В.Д., Сидоров Н.Н. Простагландины и их аналоги в репродукции животных и человека. Таллин, Институт усовершенствования учителей МП Эстонской ССР, 1989, 400 с.).

Известны следующие простагландиновые препараты, используемые в ветеринарии для регуляции репродуктивной функции и лечения гинекологических заболеваний: "Эстрофан" (Чехия), "Энзапрост" (Венгрия), "Эстуфалан" (СССР).

Венгерский препарат "Энзапрост" содержит в качестве действующего начала 20 мг простагландина F₂.

Действующим началом препарата "Эстрофан" является натриевая соль клопростенола (I) - структурного аналога простагландина F₂. Разовая доза препарата содержит 500 мкг указанного простагландина.

В качестве прототипа использован препарат "Эстуфалан", разработанный в Институте органической химии научного центра РАН (ИОХ УНЦ РАН) (ТУ-10-07-232-86), который содержит клопростенол, лимонную кислоту, цитрат натрия, фенол и воду дистиллированную.

Основным недостатком многих простагландиновых препаратов является быстрый метаболизм активно действующего вещества (АДВ) (простагландина) в живых тканях, что является ограничением на пути использования этих препаратов в медицине и ветеринарии. Кроме того, действующие вещества указанных препаратов - простагландины - являются довольно токсичными веществами.

Так, венгерский препарат "Энзапрост" может вызвать у животных (свиноматок) повышение температуры тела на 0,5-1,0°C, учащение сердцебиения, дыхания, беспокойство, мочеиспускание и т.д. Синтетические модифицированные простагландины также имеют высокую токсичность и низкую стабильность (Roberts S.M., Scheinman F. Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids. New York: Pergamon Press, 1979, 407 p.; Ажгихин И.С. Простагландины. М.: Медицина, 1978, 415 с.). Несмотря на малые дозы действующего вещества, простагландиновые препараты все еще дороги, что связано со сложной технологией их получения, требующей многостадийного синтеза.

Изобретение решает задачу разработки относительно дешевых, эффективных малотоксичных препаратов для регуляции репродуктивной функции сельскохозяйственных животных и лечения акушерско-гинекологических заболеваний. Это связано также с интенсификацией

воспроизводства сельскохозяйственных животных в условиях индустриального животноводства, когда большое значение приобретают синхронизация охоты, родовой деятельности, повышение выхода (сохранности) молодняка и другие санитарно-ветеринарные мероприятия.

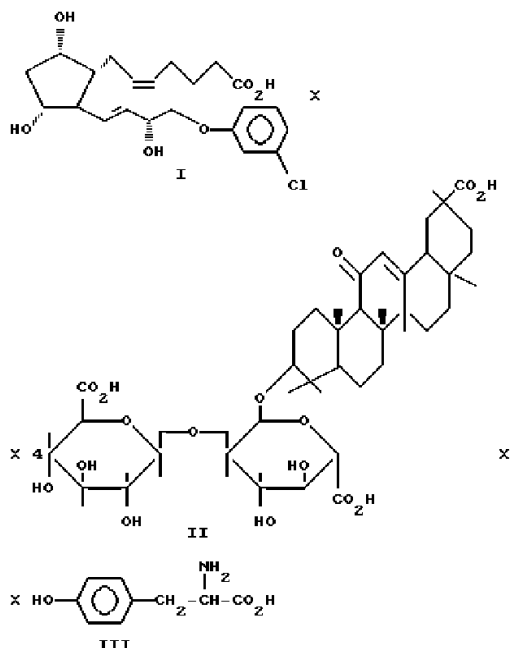
В настоящее время успехи в создании новых лекарственных препаратов связаны не только с отысканием новых биологически активных веществ, но и в значительной мере с разработкой новых лекарственных форм с направленной доставкой к пораженному органу и контролируемым высвобождением АДВ (простагландина) (Толстикова Г.А., Балтина Л.А. Муринов Ю.И., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Бондарев А.И., Лазарева Д.Н. Комплексы β-глицерризиновой кислоты с простагландинами - новый класс утеротонических активных веществ. Хим.фарм.журн., 1991, 65 (2), с.29-32).

В ходе поиска комбинированных лекарственных форм клопростенола (I) для его солюбилизации, снижения токсичности и усиления биологического действия авторы обнаружили, что тритерпеновый гликозид - глицерризиновая кислота (ГК) (II) - активное начало корня солодки (*Glycyrrhiza glabra* L) - способна образовывать молекулярные комплексы с тирозином (III) и простагландинами (ПГ), в частности клопростенолом (I). Указанные комплексы являются стабильными веществами, растворимыми в водных средах, обладающими более высокой утеротонической активностью и более низкой токсичностью, чем исходные ПГ.

При создании новой препаративной формы принималось во внимание, что ГК оказывает усиливающее влияние на экзогенные гормоны коры надпочечников, повышает активность глутаминовой трансминазы, обладает антиаллергическим и антидотным действием; выступает в качестве стимулятора неспецифического иммунитета против различных инфекций (Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова Т.Г. Солодка. Неиспользуемые возможности здравоохранения России. Химия в интересах устойчивого развития, 1997, 5 (1), 57-73). Тирозин (III) является важным интермедиатом в пептидном синтезе и синтезе гормона ДОФА. Последний продуцирует дофамин, выполняющий функцию центрального медиатора в нервной системе. В частности, из дофамина в нервных окончаниях и структурах центральной нервной системы (ЦНС), например гипоталамусе, вырабатывается норадреналин, предшественник адреналина.

Задача решается применением в качестве средства для регуляции репродуктивной функции и лечения акушерско-гинекологических заболеваний сельскохозяйственных животных препарата "Клатирам", содержащего в качестве активно действующего вещества (АДВ) комплексное соединение клопростенола (I) с глицерризиновой кислотой (II) и тирозином (III), применение которого позволило снизить дозировку ценного простагландина - клопростенола (I), получаемого в результате многостадийного синтеза, в 3 раза в разовой дозе препарата (в 1 мл содержится 75,0 мкг клопростенола) по сравнению с известными

ветеринарными препаратами "Эстрофан" и "Эстуфалан".



Таким образом, в состав препарата "Клатирам" входят клопростенол (0,10 - 0,20 мг), глицирризиновая кислота (0,8 - 1,5 мг), тирозин (0,10 - 0,15 мг), фенол (0,8 - 1,3 мг), хлористый натрий (12 - 20 мг), фосфорнокислый натрий однозамещенный (55 - 65 мг), фосфорнокислый натрий двузамещенный (30 - 35 мг), диметилсульфоксид (0,05 - 1,0 мл), этанол 96% (0,02 - 0,7 мл), вода дистиллированная до 2 мл.

Препарат "Клатирам" в 10 раз менее токсичен по сравнению с препаратами "Эстрофан" и "Эстуфалан". Препарат выпускают в ампулах по 2 мл с содержанием клопростенола 150 мкг или 75,0 мкг в 1 мл.

"Клатирам" обладает мощным лютеолитическим и утеротропным эффектами, превосходящими аналогичные свойства импортных ("Эстрофан", "Энзапрост") и отечественного ("Эстуфалан") аналогов при использовании на животных в дозах 5-100 раз ниже принятых.

"Клатирам" усиливает сократительную функцию матки (утеротропное действие). Утеротропная активность препарата *in vitro* превосходит аналогичное действие "Эстуфалана" в 35 раз.

При внутримышечном введении "Клатирам" вызывает регрессию желтых тел и лютеиновых структур у самок сельскохозяйственных животных, сопровождающуюся снижением секреции прогестерона, ростом и созреванием фолликулов (лютеолитическое действие), увеличением уровня эстрогенов в крови, проявлением течки, охоты и последующей овуляции созревших фолликулов.

"Клатирам" эффективнее "Эстрофана" при использовании в качестве лютеолитического средства для синхронизации охоты у коров при содержании простагландина (клопростенола) в 100 раз меньшей дозе, чем в препарате сравнения.

"Клатирам" оказывает регулирующее действие на родовую деятельность (синхронизация опоросов у свиноматок)

аналогично "Эстуфалану" при применении препарата с меньшей дозой активного вещества (в 35 раз), сокращает послеродовой период у коров на 15 дней по сравнению с "Эстрофаном".

5 "Клатирам" эффективнее "Эстрофана" и "Эстуфалана" при лечении функциональных расстройств яичников у коров, при трансплантации эмбрионов.

10 "Клатирам" пригоден для применения в ветеринарной гинекологии как средство для лечения острых и хронических эндометритов у коров. Лечебное действие препарата не уступает "Эстрофану" и "Эстуфалану", причем особенно высокоэффективны комбинации с 5-нитроксом и гентамицином. Лечебная доза "Клатирама" в 3 раза меньше дозы препаратов сравнения.

15 Таким образом, полученные результаты говорят о возможности широкого применения препарата "Клатирам" в животноводстве и ветеринарии в качестве регулятора репродуктивной функции сельскохозяйственных животных и лечения акушерско-гинекологических заболеваний.

20 "Клатирам" применяют для лечения коров с лютеиновыми и фолликулярными кистами, персистентными желтыми телами, гипофункцией яичников; лечения и профилактики субинволюции матки и эндометритов у коров, синхронизации половой охоты у коров и телок и суперовуляции у коров-доноров; лечения и профилактики функциональных нарушений яичников, профилактики послеродовых заболеваний, синхронизации опоросов у свиней.

25 "Клатирам" вводится животным внутримышечно, однократно, коровам после доения.

30 При лечении функциональных нарушений яичников "Клатирам" вводят коровам в дозе 200 мг по АДВ в комбинации с гонадотропином (на 1 животное). Коровам с персистентными желтыми телами "Клатирам" вводят в дозе 150 мкг по АДВ, при гипофункции яичников у коров "Клатирам" вводят в дозе 150 мкг по АДВ в комбинации с гонадотропином.

35 Для профилактики послеродовой субинволюции матки и эндометритов "Клатирам" вводят коровам в дозе 150 мкг по АДВ в сочетании с подкожной инъекцией окситоцина.

40 Для лечения коров, больных острой и хронической субинволюцией матки, послеродовым или хроническим эндометритом, "Клатирам" вводят в дозе 150 мкг с одновременным назначением средств этнотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

45 Синхронизацию половой охоты у коров и половозрелых телок проводят на 6-15 дни полового цикла путем введения "Клатирама" в дозе 150 мкг по АДВ. Животных, пришедших в охоту после введения препарата, осеменяют, а не пришедших подвергают клинко-гинекологическому обследованию.

50 Для профилактики бесплодия у свиней "Клатирам" вводят в дозе 75,0 мкг по АДВ в сочетании с гонадотропином.

55 Для синхронизации опоросов у свиней и профилактики у них послеродовых заболеваний "Клатирам" вводят в дозе 75,0 мкг свиноматкам, не опоросившимся на

113-114 день супоросности.

Пример 1. Получение препарата "Клатирам". 75,0 мг клопростенола (I) растворяют в 1,6 мл этанола и добавляют к раствору 600 мг глицирризиновой кислоты, 37 мг тирозина и 100 мг фенола в 40 мл свежеперегнанного диметилсульфоксида. Смесь разбавляют фосфатным буфером, приготовленным из 8 г NaCl, 32 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 12 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ до объема 1000 мл, фильтруют через стерилизующий фильтр "Миллипор" и разливают в ампулы по 2 мл. Препарат содержит 0,15 мг клопростенола в виде комплекса с 1,2 мг глицирризиновой кислоты и 0,08 мг тирозина, а также содержит 0,09 мл диметилсульфоксида, 0,05 мл этанола (96%), 1,1 мг фенола, 16,0 мг хлористого натрия, 61,0 мг фосфорнокислого натрия однозамещенного, 31,0 мг фосфорнокислого натрия двузамещенного, 1,84 мл воды дистиллированной.

Пример 2. Определение острой токсичности препарата "Клатирам".

Определение острой токсичности препарата "Клатирам" было проведено на белых беспородных мышах при внутривенном способе введения. Параметры токсичности вычислялись по Литчфильду и Уилконсону. LD_{50} "Клатирама" составила 95,0 мг/кг, LD_{50} "Эстуфалана" - 14,0 мг/кг.

Таким образом, "Клатирам" примерно в 6 раз менее токсичен, чем препарат сравнения.

Пример 3. Изучение утеротропной активности препарата "Клатирам".

Утеротоническая активность препарата "Клатирам" была исследована на белых беспородных крысах *in vitro* по методу Магнуса. В качестве референс-препарата использовали "Эстуфалан" с аналогичной концентрацией клопростенола. Отрезок изолированного рога матки помещали в аэрируемый воздухом термостатируемый (37 °C) раствор Рингера-Локка (состав раствора: NaCl - 9 г/л; KCl - 420 мг/л; NaHCO_3 - 150 мг/л; CaCl_2 - 240 мг/л; глюкоза - 1 г/л) и присоединяли к самописцу. Об утеротропной активности препаратов судили по проценту увеличения амплитуды маточных сокращений (инотропный эффект) и по проценту увеличения тонуса (тонотропный эффект). Результаты опытов представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что наиболее эффективным является молекулярный комплекс следующего состава: 1 ПГ • 4 ГК • 1 тирозин, получивший название "Клатирам".

Препарат "Клатирам" с концентрацией ПГ $1 \cdot 10^{-12}$ г/мл активнее препарата сравнения "Эстуфалана" ($1 \cdot 10^{-8}$ г/мл) примерно в 3,5 раза. Более того, комплекс 1 ПГ • 4 ГК • 1 тирозин с концентрацией ПГ $1 \cdot 10^{-16}$ г/мл обладает заметным утеротоническим эффектом, в то время как препарат "Эстуфалан", содержащий ПГ в концентрации $1 \cdot 10^{-12}$ г/мл, уже не активен. Обнаруженный эффект позволил нам уменьшить дозировку клопростенола в препарате "Клатирам" в 30 раз ниже принятых.

Пример 4. Применение препарата "Клатирам" для синхронизации опоросов у свиноматок.

В опытную и контрольную группы брали по 10 свиноматок с периодом супоросности 113 дней. Животным опытной группы вводили внутримышечно "Клатирам", контрольная группа оставалась интактной (табл. 2). В опытной группе опоросы наступали через $24,38 \pm 2,6$ ч при длительности $3,05 \pm 0,42$ ч, в контрольной группе опоросы наступали лишь через $50,8 \pm 5,1$ ч.

Данные сравнительного исследования по влиянию препаратов "Клатирам" и "Эстуфалан" на синхронизацию опоросов приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, препарат "Клатирам" выгодно отличается от препарата сравнения "Эстуфалана", поскольку для достижения сравнимых с "Эстуфаланом" и аналогичными импортными препаратами ("Эстрофан") физиологического воздействия на свиноматок достаточно 1/35 части действующего начала указанных препаратов сравнения - клопростенола. Время наступления опоросов при введении дозы препарата "Клатирама", содержащего дозу 5 мкг клопростенола, составляет $24,38 \pm 2,6$ ч, аналогичное действие препарат "Эстуфалан" оказывает при содержании АДВ 175 мкг, причем "Эстуфалан" активнее "Эстрофана" при введении в равных дозах и эффективнее "Энзапроста" (дозировка "Эстуфалана" ниже примерно в 113 раз) ("Эстуфалан" ТУ-10-07-232-86). Статистически достоверной разницы в эффективности доз, рассчитанных по клопростенолу в препаратах "Эстуфалан" (175 мкг) и "Клатирам" (125-2,5 мкг), не обнаружено.

Для синхронизации опоросов экономически оправданной и с высоким запасом надежности является доза 5 мкг клопростенола.

Пример 5. Изучение влияния препарата "Клатирам" на регуляцию половой функции и лечение акушерско-гинекологических болезней.

Для изучения влияния препарата "Клатирам" на регуляцию половой функции и лечение акушерско-гинекологических болезней проводили испытания на 77 коровах с функционирующими желтыми телами полового цикла, лютеиновыми кислотами, персистентными желтыми телами и на беременных животных со сроком беременности 2-5 месяцев.

Отдельно приготовленные препараты "Клатирам" с содержанием клопростенола 250, 175, 50,5, 2,5, 0,25, 0,0025 мкг вводили в объеме 2 мл. В качестве препарата сравнения использовали "Эстуфалан" в принятой дозе (500 мкг на одну корову) (табл. 3). Результаты учитывали путем постоянного клинико-гинекологического исследования животных и убоя их на 6-9 дни после введения препаратов. Установлено, что "Клатирам" в дозах от 250 до 50 мкг клопростенола вызывает резорбцию функциональных желтых тел. В дозе 5 мкг клопростенола аналогичное явление наблюдается лишь у 20% животных. Препараты с более низкой концентрацией клопростенола (2,5 мкг) не вызывают клинических изменений.

Пример 6. Влияние препарата "Клатирам" на синхронизацию охоты у телок.

Препарат "Клатирам" испытывали на предмет синхронизации охоты у телок.

Подбор телочек для опыта и контроля осуществляли по методу групп-аналогов. Опытной группе вводили "Клатирам" с концентрацией клопростенола 50 мкг/2 мл внутримышечно, контрольной - "Эстрофан" в рекомендуемой дозе 500 мкг на одну корову (табл. 4).

Приход телок в охоту определяли по наличию слизи, покраснению слизистой оболочки влагалища и по "рефлексу неподвижности". Кроме того, исследовали состояние яичников путем пальпации их через прямую кишку.

Всего обрабатывали 40 телок, из них 20 - "Эстрофаном" и 20 - "Клатирамом". Препараты вводили в одни и те же сроки дважды с интервалом 11 дней. Через 48 ч после второй инъекции провели ректальные исследования у животных для выявления эффекта лютеолиза желтых тел яичников.

В результате установлено, что после однократной обработки препаратом "Клатирам" в охоту пришли 17 голов (80%) телок, а после "Эстрофана" - 12 голов (60%). Таким образом, лютеолитический эффект от введения препарата "Клатирам" проявляется на более высоком уровне, чем от "Эстрофана", причем доза АДВ в препарате "Клатирам" в 10 раз меньше, чем в препарате сравнения.

Пример 7. Влияние препарата "Клатирам" на морфологическую и функциональную регрессию желтого тела у коров (лютеолитический эффект).

Опыты проведены на 68 коровах, разделенных на 3 группы. Опытной группе из 18 коров вводили однократно внутримышечно "Клатирам" (100 мкг АДВ на корову) и исследовали содержание прогестерона в молоке через 24, 48, 72 и 96 часов после инъекции "Клатирама".

Контрольная группа из 29 коров получала однократно внутримышечно инъекцию 500 мкг "Эстуфалана", а второй контрольной группе из 21 коровы однократно внутримышечно вводили 500 мкг "Эстрофана". В обеих контрольных группах оценивали уровень прогестерона в молоке как в опытной группе.

Содержание прогестерона в молоке определяли с помощью аппарата "Гама Мувек" фирмы Yanpa (Венгрия).

Результаты опытов представлены в табл. 5.

Из данных табл. 5 видно, что в группе коров, обработанных препаратом "Клатирам", регрессия желтого тела ясно выражена и аналогична эффекту препаратов "Эстуфалана" и "Эстрофана", взятых в пятикратно увеличенной дозе.

Таким образом, препарат "Клатирам" при однократном введении в дозе 100 мкг на одну корову проявляет мощный лютеолитический эффект, что обнаруживается по уменьшению количества прогестерона в молоке. Лютеолитический эффект препарата не уступает аналогичному действию препаратов сравнения "Эстуфалана" и "Эстрофана" при введении в дозах 500 мкг на корову.

Пример 8. Влияние препарата "Клатирам" на послеродовой период коров с функциональными расстройствами яичников.

Исучено влияние препарата "Клатирам" на репродуктивную функцию коров с функциональными расстройствами яичников (гипофункция, персистентное желтое тело,

киста яичника). В качестве препарата сравнения использовали препарат "Эстрофан". Под наблюдением находилось 52 коровы с персистирующим желтым телом яичников. Из них 27 коров в опытной группе и 25 в контрольной; 53 коровы с гипофункцией яичников (28 голов опытных и 25 голов контрольных); 14 животных с фолликулярными кистами (8 в опыте и 6 в контроле). Опытным животным вводили "Клатирам" в дозе 100 мкг АДВ, контрольным - "Эстрофан" в дозе 500 мкг АДВ.

Животных, пришедших в охоту, искусственно осеменяли визиоцервикальным методом. Затем в течение 60 дней за животными вели наблюдение и исследовали на беременность.

Анализ результатов испытания показал, что длительность послеродового периода у коров опытных групп составила 46,6 дня, а в контроле - 62,1 дня.

Таким образом, длительность послеродового периода сократилась на 15,5 дня.

Пример 9. Применение препарата "Клатирам" для лечения коров с персистентными желтыми телами.

Опыты проведены на 71 корове, разделенных на 3 группы.

Опытная группа из 20 коров, которым вводили однократно внутримышечно по 150 мкг (по АДВ) "Клатирама". Содержание прогестерона в молоке определяли через 24, 48, 72 и 96 ч после введения препарата.

Контрольная группа из 26 коров получала 500 мкг (по АДВ) "Эстуфалана", и другая контрольная группа из 25 коров - по 500 мкг (по АДВ) "Эстрофана".

Результаты опытов, представленные в табл. 6, показывают, что 60% коров обнаруживали эструс при введении "Клатирама", 46,2% при введении "Эстуфалана" и 48% при введении "Эстрофана". Оплодотворяемость коров во всех трех группах одного осеменения примерно одинакова.

Пример 10. Лечение острых (гнойных) эндометритов у коров препаратом "Клатирам".

Было исследовано 125 коров, разделенных на 6 групп:

1-я группа из 8 коров, вводили "Клатирам" (150 мкг по АДВ) двукратно внутримышечно через 11 дней.

2-я группа из 11 коров, между двумя введениями "Клатирама" внутримышечно вводили гентамицин по 2 г через 48 ч.

3-я группа из 14 коров, между двумя инъекциями "Клатирама" вводили внутримышечно 5-нитрокс (2 драже).

4-я группа из 18 коров, двукратно вводили по 500 мкг "Эстрофана" (внутримышечно) через 11 дней.

5-я группа из 24 коров, между двумя инъекциями "Эстрофана" внутримышечно впрыскивали гентамицин (2 г) через 48 ч.

6-я группа из 49 коров, между инъекциями "Эстрофана" вводили внутримышечно 5-нитрокс (2 драже).

Результаты опытов представлены в табл. 7. Препараты "Клатирам" и "Эстрофан" при использовании в чистом виде проявили одинаковый эффект: было излечено 62,5 и 61,1% коров соответственно.

При введении обоих препаратов в комбинации с гентамицином или 5-нитроксом

(внутриматочно) оздоровительный эффект был выше, причем комбинации "Клатирам" + 5-нитрокс и "Эстрофан" + 5-нитрокс оказались наиболее эффективными (излечение достигало 92,8 и 95,9% соответственно), и в хроническую форму заболевание перешло всего у одной коровы из 14 (7,2%) в случае "Клатирама" и у 2 коров из 49 (4,1%) в случае "Эстрофана".

По влиянию на независимый и сервисный период "Клатирам" и "Эстрофан" также одинаковы как по отдельности, так и в сочетании с другими препаратами (гентамицин и 5-нитрокс). Таким образом, "Клатирам" в пятикратно уменьшенной дозировке по сравнению с препаратом сравнения "Эстрофаном" оказывает такое же эффективное лечебное действие на острые эндометриты у коров.

Пример 11. Лечение хронических катаральных эндометритов у коров препаратом "Клатирам".

Исследовано 111 коров, разделенных на 4 группы:

1-я группа из 12 коров, вводили по 150 мкг (по АДВ) препарата "Клатирам" внутримышечно, двукратно, через 11 дней.

2-я группа из 19 коров, вводили между двумя инъекциями "Клатирама" внутримышечно 5-нитрокс (2 драже).

3-я группа из 44 коров, вводили по 500 мкг "Эстрофана" внутримышечно, двукратно, через 11 дней.

4-я группа из 36 коров, между двумя инъекциями "Эстрофана" вводили внутримышечно 5-нитрокс по 2 драже.

Как видно из данных табл. 8, в группе коров, обработанных препаратом "Клатирам", излечение достигало 58,3%, а при лечении препаратом "Эстрофан" эффект составил 47,7%.

При использовании обоих препаратов в комбинации с 5-нитроксом лечебное действие было значительно выше, причем эффективность обоих препаратов была примерно одинакова.

При лечении острых и хронических катаральных эндометритов у коров наблюдается высокий эффект излечения при использовании "Клатирама" в комбинации с гентамицином или 5-нитроксом 3 раза через 48 ч между двумя инъекциями препарата (в течение 11 дней). Эффект выздоровления аналогичен действию "Эстрофана" в аналогичной комбинации.

Пример 12. Применение препарата "Клатирам" для синхронизации телок-реципиентов при трансплантации эмбрионов.

Обработку телок осуществляли путем внутримышечных инъекций "Клатирама" по 2 мл (150 мкг АДВ) с интервалом 10 суток. Через 48-72 ч осуществляли контроль за состоянием яичников методом ректогенитальной пальпации, по рефлексу неподвижности. Затем отбирали телок по наличию активно функционирующего желтого тела в яичниках.

Размороженные эмбрионы вводили на 7-е сутки после эструса нехирургическим методом. В качестве контроля использовали препарат "Эстрофан" в дозе 500 мкг АДВ.

Результаты испытаний представлены в табл. 9.

Как видно из данных табл. 9, препарат

"Клатирам" не уступает по биологической активности импортному препарату "Эстрофану" (синхронизация охоты у телок). Более того, препарат "Клатирам" оказался эффективнее "Эстрофана" при трансплантации эмбрионов в 2,3 раза.

Высокая активность препарата "Клатирам" была подтверждена радиоиммунологическим методом исследования уровня прогестерона в крови животных.

Пример 13. Влияние препарата "Клатирам" на сокращение матки у коров.

Исследованы 74 коровы, разделенные на 3 группы: опытная группа из 20 коров, которой вводили внутримышечно дозу 100 мкг (по АДВ) препарата "Клатирам" через 5 ч после родов; контрольная группа из 17 коров обрабатывалась 500 мкг "Эстуфалана" и 2-я контрольная группа из 37 коров оставалась без обработки.

Наблюдения велись за продолжительностью независимого и сервисного периодов, задержкой плаценты и возникновением острых эндометритов. Результаты опытов представлены в табл. 10. Как видно из данных табл. 10, "Клатирам" препятствует развитию острого эндометрита у 12-15% коров по сравнению с контролем аналогично "Эстрофану" и "Эстуфалану". Сокращение матки после родов при введении "Клатирама" завершается на 8 дней раньше, чем в контроле, при обработке "Эстрофаном" - на 9 дней, "Эстуфаланом" - на 7 дней раньше. Наблюдается сокращение независимого и сервисного периодов при введении препарата по сравнению с контрольными группами (обработка "Эстуфаланом" и "Эстрофаном"). Таким образом, "Клатирам" может быть успешно применен в качестве стимулятора маточных сокращений после родов и как средство для профилактики постродовых осложнений.

Формула изобретения:

1. Ветеринарный препарат для регуляции репродуктивной функции и лечения акушерско-гинекологических болезней сельскохозяйственных животных, содержащий в качестве активного начала клопростенол (простагландин) и целевую добавку - фенол и дистиллированную воду, отличающийся тем, что активное начало дополнительно содержит тирозин и глицирризиновую кислоту при следующем соотношении компонентов, мг:

Клопростенол - 0,10 - 0,20
Глицирризиновая кислота - 0,8 - 1,5
Тирозин - 0,10 - 0,15

Целевая добавка:
сухие компоненты - 100 - 120
жидкие компоненты, мм - 2

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что целевая добавка содержит диметилсульфоксид, этанол (96%), хлористый натрий, фенол, фосфорнокислый натрий одно- и двузамещенный, дистиллированную воду при следующем соотношении компонентов, мг:

Фенол - 0,8 - 1,3
Хлористый натрий - 12 - 20

Фосфорнокислый натрий однозамещенный - 55 - 65

Фосфорнокислый натрий двузамещенный - 30 - 35

Вода дистиллированная, мл - До 2
Диметилсульфоксид, мл - 0,05 - 1,00

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 2 3 3 3 6 C 1

RU ? 1 2 3 3 3 6 C 1

Таблица 1

Сравнительное изучение утеротонической активности препарата "Эстуфалан" и комплексов клопростенол (ПГ) · глицирризиновая кислота (ГК) · тирозин, с различным молярным соотношением компонентов

№	Препараты	Концентрация клопростенола (ПГ), г/мл	Изменение амплитуды маточных сокращений	P	Изменение тонуса матки, %	P
1	2	3	4	5	6	7
1	"Эстуфалан"	$1 \cdot 10^{-8}$	$53,9 \pm 6,8$	<0,001	$49,3 \pm 6,9$	<0,001
2	"Эстуфалан"	$1 \cdot 10^{-12}$	нет эффекта		нет эффекта	
3	ПГ·2 ГК	$1 \cdot 10^{-12}$	$80,0 \pm 6,0$	<0,001	$90,0 \pm 2,1$	<0,001
4	ПГ·2 ГК·тирозин	$1 \cdot 10^{-12}$	$84,0 \pm 6,0$	<0,001	$93,0 \pm 2,0$	<0,001
5	ПГ·3 ГК·тирозин	$1 \cdot 10^{-12}$	100	<0,001	100	<0,001
6	ПГ·4 ГК·тирозин	$1 \cdot 10^{-12}$	$189,0 \pm 19$	<0,001	$138,0 \pm 13,2$	<0,001
7	ПГ·4 ГК·2тирозин	$1 \cdot 10^{-12}$	$189,0 \pm 19$	<0,001	$135 \pm 12,0$	<0,001
8	ПГ·5 ГК·тирозин	$1 \cdot 10^{-12}$	188 ± 19	<0,001	$138 \pm 12,0$	<0,001
9	ПГ·4 ГК·тирозин	$1 \cdot 10^{-16}$	$50,0 \pm 5,0$	<0,001	$37,5 \pm 3,5$	<0,001

Таблица 2

Сравнительное изучение "Клатирама" и "Эстуфалана" при синхронизации опоросов

№	Препараты	Доза вводимого клопростенола (мкг)	Кол-во животных в группе	Время наступления опоросов (час)	Продолжительность опоросов (час)
1	"Эстуфалан"	175	10	$24,76 \pm 1,74$	$1,74 \pm 0,48$
2	"Клатирам"	125	10	$25,15 \pm 1,60$	$2,18 \pm 0,10$
3	"Клатирам"	50	10	$25,54 \pm 2,30$	$2,30 \pm 0,10$
4	"Клатирам"	5	10	$24,38 \pm 2,60$	$3,06 \pm 0,40$
5	"Клатирам"	2,5	10	$26,30 \pm 2,10$	$3,00 \pm 0,50$
6	Контроль (без введения препарата)	10	10	$50,18 \pm 5,10$	$2,35 \pm 0,10$

Таблица 3

Выявление оптимальной дозы препарата "Клатирам" при лечении акушерско-гинекологических болезней у коров и телок

№	Препараты	Доза однократно вводимого клопростенола (мкг/голов)	Кол-во животных	Эффективность действия препарата (%)
1	"Эстуфалан"	500	10	100
2	"Клатирам"	250	10	100
3	"Клатирам"	125	10	100
4	"Клатирам"	50	10	100
5	"Клатирам"	5	10	20
6	"Клатирам"	2,5	10	-
7	"Клатирам"	0,25	10	-
8	Контроль (без введения препарата)		7	-

RU 2 1 2 3 3 6 C 1

RU 2 1 2 3 3 6 C 1

Таблица 4

Сравнительное изучение препаратов "Клатирам" и "Эстрофан"
при синхронизации охоты у телок

Препараты	Доза клопростенола (мкг/голов)	Кол-во животных	Кол-во животных, пришедших в охоту
"Клатирам"	50	20	80
"Эстрофан"	500	20	60

Таблица 5

Функциональная регрессия желтого тела у коров

Число коров	Препараты, дозы	Содержание прогестерона в молоке до обработки (нг/мл)	Содержание прогестерона после введения препаратов (нг/мл)			
			24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
18	"Клатирам" (100 мкг)	4,80	2,10	1,40	0,60	0,50
29	"Эстуфалан" (500 мкг)	4,85	1,83	1,00	0,70	0,50
21	"Эстрофан" (500 мкг)	4,31	1,45	1,07	0,63	0,44

RU 2123336 C1

RU 2123336 C1

Таблица 6

Влияние препаратов на репродуктивную функцию коров с персистентными желтыми телами

Число голов в группе	Препараты, дозы	Проявление эструса						Не проявили клинического эструса		Оплодотворение от одного осеменения, %
		До 3-го дня		До 4-го дня		Общее кол-во		число голов	%	
		число голов	%	число голов	%	число голов	%			
20	"Клатирам" (150 мкг)	9	45	3	15	12	60	8	40	43,6
26	"Эстуфалан" (500 мкг)	3	11,6	9	34,6	12	46,2	14	53,8	41,7
25	"Эстрофан" (500 мкг)	4	16,0	8	32,0	12	48,0	13	52,0	41,7

Таблица 7

Лечение острых эндометритов у коров

Количество животных	Препараты	Излечено		Перешло в хроническую форму		Независимый период	Сервисный период
		Кол-во коров	%	Кол-во коров	%		
8	"Клатирам"	5	62,5	3	38,5	51,0	86,1
11	"Клатирам"+ гентамицин	8	72,7	3	27,3	44,5	73,7
14	"Клатирам"+ 5-нитрокс	13	92,8	1	7,2	37,2	54,8
18	"Эстрофан"	11	61,1	7	38,9	49,5	70,7
24	"Эстрофан"+ гентамицин	18	75,0	6	25,0	41,2	66,8
49	"Эстрофан"+ 5-нитрокс	47	95,9	2	4,1	38,1	53,7

Таблица 8

Лечение хронических катаральных эндометритов у коров

Количество животных	Препараты	Излечено		Хроническая форма осталась		Независимый период	Сервисный период
		Кол-во коров	%	Кол-во коров	%		
12	"Клатирам"	7	58,3	5	41,7	63,2	100,2
19	"Клатирам"+ 5-нитрокс	16	84,2	3	15,8	51,1	72,9
44	"Эстрофан"	21	47,7	23	52,3	68,6	95,0
36	"Эстрофан"+ 5-нитрокс	32	88,8	4	11,2	49,6	87

Таблица 9

Препараты	Обработано голов	Пришли в охоту		Пересажено эмбрионов	Прижилось эмбрионов	
		голов	%		Кол-во	%
"Клатирам"	100	78	78	15	7	46
"Эстрофан"	134	100	75	10	2	20

RU 2123336 C1

RU 2123336 C1

Таблица 10

Влияние препаратов на сократительную деятельность матки коров после родов

Число коров	Обработка препаратами	Задержка плаценты		Развитие острого эндометрита		Сокращение матки завершилось за (дни)	Оплодотворяемость от 1 осеменения, %	Независимый период	Сервисный период
		голов	%	голов	%				
20	"Клатирам" (150 мкг)	2	10	4	20	28	55,5	57,6	72,5
17	"Эстуфалан" (500 мкг)	2	11,7	4	23,5	27	52,9	32,7	83,5
37	"Эстрофан" (500 мкг)	4	10,8	9	24,3	29	54	60	97
37	Контроль (без препарата)	7	19	12	32,7	36	44,6	61	115