



- (51) Международная патентная классификация :
A 61K 31/00 (2006.01) A 61K 31/57 (2006.01)
A 61K 31/045 (2006.01) A 61P 15/00 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : PCT/RU2016/000498
- (22) Дата международной подачи :
01 августа 2016 (01.08.2016)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
2015 1323 15 04 августа 2015 (04.08.2015) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО -
ВНЕДРЕНЧЕСКИЙ ЦЕНТР АГРОВЕТЗАЩИТА"
(OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOJ OTVET-
STVENNOST'YU "NAUCHNO-VNEDRENCHESKIJ
CENTR AGROVETZASHCHITA") [RU/RU];
ул.Кольская, 1, стр.1, Москва, 129329, Moscow (RU).
- (72) Изобретатели : ЕНГАСHEB, Сергей Владимирович
(ENGASHEV, Sergey Vladimirovich); проезд
Шокальского, 49, корп.2, кв.104, Москва, 127221, Mo-
scow (RU). ГЕРМАНОВА, Мария Сергеевна
(GERMANOVA, Mariya Sergeevna); ул.Аксенова, 9,
кв.49, Обнинск, Калужская обл., 249032, Obninsk,
Kaluzhskaya obi. (RU). ГЕРМАНОВ, Сергей
Борисович (GERMANOV, Sergey Borisovich);
ул.Шолохова, 9, кв.55, Новокузнецк, 654084, Novok-
uznetsk (RU). ЕНГАСHEBA, Екатерина Сергеевна
(ENGASHEVA, Ekaterina Sergeevna); ул.Широкая,
3/4, кв.5.1, Москва, 127282, Moscow (RU). НОВИКОВ,
Денис Дмитриевич (NOVIKOV, Denis Dmitrievich);
ул.Заречная, 56, Волхов, Орловская обл., 303142, Vol-

hov, Orlovskaya obi. (RU). ГЛАДУШКО, Яна
Юрьевна (GLADUSHKO, Yana Yur'evna);
ул.Владимирская, 30, кв.37, Ломоносов, 188512,
Lomonosov (RU). ХОМИШИН, Дмитрий
Владимирович (KHOMISHIN, Dmitriy Vladi-
mirovich); дер.Лобаново, д.38, Наро-фоминский район,
Московская обл., 143333, Naro-fominskiy raion,
Moskovskaya obi. (RU). ГЕРМАНОВА, Ольга
Леонидовна (GERMANOVA, Ol'ga Leonidovna);
ул.Шолохова, 9, кв.55, Новокузнецк, 654084, Novok-
uznetsk (RU). МУРОМЦЕВ, Александр Борисович
(MUROMTSEV, Aleksandr Borisovich);
ул.Калезинская, 4, Калининград, 236029, Kaliningrad
(RU).

(74) Агент : ОСИПОВА, Наталья Ивановна (OSIPOVA,
Natal'ya Ivanovna); Можайское шоссе, д.113, кв.42,
Одинцово, Московская обл., 143005, Odintsovo (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLING SEXUAL BEHAVIOUR IN MALE MAMMALS

(54) Название изобретения : СПОСОБ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ САМЦОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

(57) Abstract: The invention relates to the veterinary field. Proposed is a method for temporary blocking sexual function in a male mammal including behavioural phenomena (search for a partner, vocalization, etc.). The method comprises administration of a pharmaceutical composition once or twice to an animal, wherein said composition comprises the following active ingredients: an α -adrenergic blocking agent, tropic to the posterior nucleus of the hypothalamus, melatonin, and a steroid with gestagenic activity. The method makes it possible, while using the minimal dose of the steroid hormone, to inhibit sexual behaviour of a male animal for the period of several weeks to half a year (depending on the length of the daytime period). The pharmaceutical composition is intended for transdermal administration during any period of the sexual cycle. The use of the drug preparation is not associated with any side effects characteristic of the drugs of this type.

(57) Реферат: Изобретение относится к области ветеринарии. Предложен способ временного блокирования половых функций самцов млекопитающих, включая поведенческие феномены (поиск партнера, вокализация, и т.п.). Способ предполагает одно/двукратное введение животному фармацевтической композиции, включающей в качестве действующих веществ α -адреноблокатор, тропный к задним ядрам гипоталамуса, мелатонин и стероидное соединение с гестагенной активностью. Способ позволяет при минимальной дозе стероидного гормона блокировать половое поведение самцов животного на срок от нескольких недель до полугода (в зависимости от продолжительности светового дня). Фармацевтическая композиция предназначена для трансдермального введения в любой период цикла. Применение препарата не сопровождается побочными эффектами, характерными для данного вида лекарственных средств.

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,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Опубликована :

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

Способ регулирования полового поведения самцов млекопитающих

Область техники , к которой относится изобретение

Изобретение относится к области ветеринарии , а именно , к способу временного блокирования или торможения половых функций самцов млекопитающих животных , включая поведенческие феномены (поиск партнера , дромомания , внутривидовая агрессия и агрессия по отношению к хозяину , «мечение » территории , вокализация и т.п.). Способ предполагает одно /двукратное введение животному фармацевтической композиции , включающей в качестве действующих веществ α -адреноблокатор , тропный к задним ядрам гипоталамуса , мелатонин и стероидное соединение с гестагенной активностью . Способ позволяет при минимальной дозе опасного для здоровья животных стероидного гормона блокировать половое поведение самцов на срок от нескольких недель до полугода . Фармацевтическая композиция вводится трансдермально в форме «Спот -он ».

Уровень техники

Половое поведение самцов собак и кошек в весенний период (удлиняющийся - длинный световой день) активизируется , что ведет к неприятным для владельцев животных изменениям в их поведении . Самцы становятся агрессивными (в том числе нередко и по отношению к хозяину), беспокойными , активно ищут партнера , что сопровождается дромоманией - «убеганием » , при этом животные часто теряются , резко возрастает вероятность заражения зоонозными заболеваниями , включая бешенство . Мало приятны также особенности поведения самцов , такие как «мечение » территории , вокализация , животные могут царапать и грызть предметы домашней обстановки и т.п. Поэтому проблема подавления в первую очередь поведенческих феноменов полового поведения самцов в ветеринарии мелких домашних животных крайне актуальна . Наиболее эффективным методом решения этих проблем является стерилизация самцов животных , тем более что хирургическое вмешательство в случае самцов проще , безопаснее и дешевле , чем в случае самок . Однако в ряде случаев необратимая кастрация самцов может быть неприемлема - к примеру , при использовании ценных животных для разведения , для выставочных и служебных собак и т.п. Кастрация существенно изменяет поведение животного , придает черты апатичности и пассивности , значительно влияет на

обмен веществ и экстерьер животных (в частности, резко возрастает склонность к ожирению, развитию диабета, рвотные позывы, артериальная гипертензия, тромбофлебиты, тромбоэмболия, гинекомастия). Таким образом, существует необходимость в фармацевтическом управлении половыми функциями самцов, не сопровождающимися необратимыми изменениями органов и систем животного. В гуманной медицине известно применение временной химической кастрации (как женщин, так и мужчин) введением в виде депо (пролонгированные инъекционные формы) повышенных количеств гипоталамических рилизинг-гормонов, это ведет к нарушению синхронизации системы гипоталамус - гипофиз, и в конечном итоге к блокированию на время поступления в кровь продуцируемых гипофизом гонадотропинов [Щекина Е.Г. Мужская контрацепция - завтрашний день! // Провизор. 2004. Вып. 11]. Преимущественно данный метод применяют в онкологии, для лечения гормонозависимых опухолей [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е издание, переработанное, исправленное и дополненное / М.: Новая волна, 2012]. Для применения этого метода в ветеринарии мелких домашних животных необходима разработка удобных инъекционных форм с более медленным высвобождением и адекватными дозами. Применение ограничивает также и высокая стоимость как самих рилизинг-гормонов, так и компонентов пролонгированных инъекционных форм. Наибольшее распространение получило введение самцам больших доз гестагенов, аналогично самкам, что в итоге по механизму обратной связи ингибирует продукцию гонадотропинов и вызывает эффекты временной химической кастрации. В России широко используют те же препараты на основе мегестрола ацетата, что и применяемые для контрацепции самок [RU2163809, опубл. 10.03.2001]. Однако для развития достоверного и быстрого подавления полового поведения самцов необходимо введение гестагенов более длительно и(или) в повышенных дозах, т.к. отклик гипофизарных структур у самцов ниже ввиду специфичности рецепторов. Применение гестагенов для воздействия на половое поведение самцов сопровождается большим количеством побочных эффектов, часто необратимых: угнетается кора надпочечников и нарушается выделение кортикостероидов, нередко повреждается поджелудочная железа, с развитием в той или иной степени диабета, практически всегда обнаруживаются гепатотоксические эффекты, возникают холециститы. В особенности для котов характерно развитие инфекций мочеполовой системы, с проявлением циститов и пиелонефритов и

последующим уролитиазом (мочекаменная болезнь). Для молодых самцов нередко обнаруживают акромегалию. Почти всегда обнаруживается гиперплазия молочных желез с частым возникновением в последующем аденокарциномы. Поведение животных становится пассивным, они набирают избыточный вес. В значительной степени и на длительное время нарушается функционирование гонад, что приводит к неудачным вязкам спустя длительное время после прекращения введения гестагенов. Медленное развитие эффектов подавления полового поведения часто не спасает от «убегания» по следу самки в состоянии течки, со всеми последующими проблемами. Таким образом, попытки оказать воздействие на половое поведение самцов одним лишь введением гестагенов оставляют желать лучшего решения проблемы.

Известно применение для целей контрацепции у женщин сочетания гестагенов и мелатонина с возможным дополнительным введением эстрогена [RU2114621, опубл. 10.06.1998], а также сочетания гестагенов и более активных производных мелатонина [EP0641565, опубл. 08.03.1995]. Мелатонин является гормоном эпифиза, нормализует биологические ритмы, оказывает адаптогенное действие на организм, относительно безвредное вещество и используется в широком терапевтическом интервале и широком диапазоне доз. Так в терапевтических дозах он используется для улучшения мужского и женского гаметогенеза [EP2253228, опубл. 24.11.2010]. Однако в повышенных дозах мелатонин подавляет овуляцию, а в сочетании со стероидами позволяет снизить дозу последних в препарате, что нивелирует их побочное действие [Хунданов Л., Гладков А., Левашова В. Жить долго и счастливо. Ученых заинтересовал мелатонин // Мед. вестн. 1997. № 10 (77). С. 1-3.]. Для целей контрацепции овец, коз и других племенных животных используют мелатонин и его производные в форме имплантата как для самок (с целью задержки течки), так и для самцов (снижение спермопроизводства) [EP0246910, опубл. 25.11.1987]. Недостатком изобретения является сложный процесс изготовления имплантата, а также трудности для хозяев домашних животных введения его под кожу беспокойным питомцам.

Известно сочетание α -адреноблокаторов с гестагенами и(или) эстрогенами с целью контрацепции и с целью снижения половой активности как самцов, так и самок в ветеринарии [Корхов В.В. и др. Посткоитальные стероиды и нестероидные контрацептивы // Фармакология и токсикология, 1980, Т. 43 (1), С. 94-96; Корхов В.В., Вещилова Т.П. Контрацептивная активность сочетания стероидов и

антиадренергических препаратов // Бюл . эксперим . биол . и мед ., 1975, Т . 79 (4), С . 77-79; RU2233586, опубл . 10.08.2004]. Недостатком данного изобретения является невысокий контрацептивный эффект комбинации (55%) и недоступность на рынке используемого синтетического гестагена .

Задачей предлагаемого изобретения является нахождение максимально безопасного и удобного в применении способа временного блокирования половых функций самцов млекопитающих , включая поведенческие феномены (поиск партнера , вокализация , и т.п.). Технический результат данного изобретения заключается в получении высокоэффективной фармацевтической композиции для нанесения «Спот -он» в любой период полового цикла , которая позволяет легко решить вопросы изменения полового поведения самцов млекопитающих .

Раскрытие изобретения

При исследовании контрацептивных эффектов сочетания мелатонина и гестагенов с целью получения , по меньшей мере , эффекта подавления агрессивных реакций у «гуляющих » самцов нами был дополнительно введен известный неселективный α -адреноблокатор пророксан [Машковский М.Д. Лекарственные средства . - 16-е издание , переработанное , исправленное и дополненное / М.: Новая волна , 2012], который взаимодействует с альфа-адренорецепторами задних ядер гипоталамуса , ответственных за формирование полового поведения . Пророксан снижает возбуждение , подавляет агрессивность , нормализует вестибулярную функцию без проявления значимых седативных и других побочных эффектов . Неожиданно было обнаружено , что в этом случае коррекция активного полового поведения самцов животных происходит после одного /двух применений описанного выше сочетания биологически активных веществ и продолжается сроком от нескольких недель до полугода . Эффект развивается быстро (от 12 часов), при этом блокируются поведенческие феномены полового поведения - поиск партнера , вокализация , агрессивность , возбуждение и т.п., и проявляются явно ювенильные особенности - активизация игрового и исследовательского поведения , животное становится дружелюбным . Данная комбинация активных веществ для снижения активного полового поведения не была обнаружена нами в литературе .

Введение только гестагена , либо введение гестагена в сочетании только с мелатонином либо только с α -адреноблокатором , также как и введение мелатонина

только с α -адреноблокатором, не позволило получить значительную эффективность композиции и максимально возможно снизить дозу стероидного компонента в препарате.

В качестве гестагена нами был выбран ципротерона ацетат, который обладает высокой аффинностью к андрогенным рецепторам как в структурах гипоталамуса, так и гипофиза у самцов и блокирует их, не проявляя андрогенного воздействия, препятствующего быстрому купированию половой активности. Замена обычно используемого мегестрола ацетата на ципротерона ацетат позволила существенно увеличить эффект, снизить нагрузку прогестагенным гормоном и увеличить физиологичность воздействия на организм самцов. Эффективность этого воздействия при этом выше при введении препарата в вечернее время, что делает правомерной гипотезу о преобладающем значении мелатонина в развитии эффекта. Введение в композицию α -адреноблокатора позволило максимально быстро и пролонгированно купировать симптомы возбужденного поведения самцов.

В качестве неселективного α -адреноблокатора можно использовать близкие по свойствам пророксан или (и)бутироксан (см. пример 16, 17, **18** и др.), либо аналогичные по фармакологическим и химическим свойствам биологически активные вещества (БАВ). Другие проверенные селективные и неселективные α -адреноблокаторы не оказались столь эффективными и описанный эффект не вызывали (см. пример 31), что, по-видимому, обуславливается специфическим воздействием пророксана и бутироксана на структуры мозга.

В качестве прогестинового компонента используют гестагены, обладающие наибольшей аффинностью к соответствующим рецепторам: 6-хлор-1 β ,2 β -дигидро-17-гидрокси-3'-H-циклопропа [1,2]прегна-1,4,6-триен-3,20-дионацетат (ципротерона ацетат) или (и) 17 α -цианометил-17 β -гидроксиэстра-4,9-диен-3-он (диеногест), или (и) (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S, **17S**)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-гексадекагидро-10,13-диметилспиро-[17H-дициклопропа-[6,7:15,16]циклопента[a]фенантрен-17,2'(5'H)-фуран]-3,5'(2H)дион (дроспиренон). Применение ципротерона ацетата наиболее актуально из-за коммерческой доступности гормона.

Для гестагена и α -адреноблокатора дозы не должны превышать обычно используемые терапевтические, т.к. в противном случае резко возрастает вероятность

неблагоприятных побочных эффектов . Мелатонин же практически безопасен при очень значительном превышении доз .

Можно было ожидать , что мелатонин и пророксан в составе трансдермальных форм будут обладать хорошей транскутанной биодоступностью , а гестаген , концентрации которого в крови животного не столь критичны для выраженности эффекта , также при определенном составе трансдермальной фармацевтической композиции , попадет в достаточном количестве в кровоток и окажет системное действие при минимальных местных эффектах . Была подобрана фармацевтическая композиция , предназначенная для трансдермального введения , содержащая (масс .%):

Гестаген	Терапевтические количества
Мелатонин	Терапевтические количества
а- Адреноблокатор , тропный к задним ядрам гипоталамуса	Терапевтические количества
N-Метил-N-(1,2R,3i?,4R,5S- пентагидроксигексил)- октадеканамид (Стеариламид меглюмина)	0,5
<i>D</i> -пантенол	0,5
Полиоксиэтилированный а- токоферол	9,3-10,2
Полиоксиэтилированный ланолин	1
3-(октадецилокси)-1,2- пропандиол (Батилол)	0,1
Карбоновая кислота	0,1-1,1
N,N-диэтилтолуамид	13,9-15,3
1,2-изопропилиденглицерол	18,6-20,4
1,2,3-триацетоксипропан	до 100

которая обеспечила биологический эффект при введении «Спот -он», идентичный оральным способам введения, но применение препарата значительно более удобно. При этом не обнаруживается раздражения кожи, животные не ощущают момент нанесения и дискомфорт в зоне нанесения, поэтому отсутствует расчесывание и вылизывание.

Наилучшие результаты были отмечены при сочетании следующих компонентов (масс. %):

Ципротерона ацетат	0,9-2,0
Мелатонин	10-17,2
Пророксан основание	0,9-2,0
N-Метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамид	0,5
D-пантенол	0,5
полиоксиэтилированный а-токоферол	10
полиоксиэтилированный ланолин	1
3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол	0,1
Стеариновая кислота	1,1
N,N-диэтилтолуамид	15
1,2-изопропилиден глицерола	20
1,2,3-триацетоксипропан	До 100

Нижние концентрации биологически активных веществ выбраны из условия минимальных количеств БАВ, вызывающих гарантированный эффект при технически допустимом объеме готовой лекарственной формы «Спот -он» для данного вида животных (см. пример 9, 12, 19). Так для кошек оптимальная разовая объемная доза - 0,5-2 мл, т.к. при большем количестве раствор растекается на недопустимо большой площади и смачивает шерсть. Верхние пределы концентраций пророксана и ципротерона ацетата выбраны исходя из известных данных токсичности этих компонентов при удобных количествах наносимой формы «Спот -он» и растворимости их в

фармацевтической композиции (см. пример 20, 24). Верхний предел концентрации мелатонина определяется его растворимостью в выбранном составе растворителей (см. пример 22).

Важным также оказалась необходимость стабилизации значения pH композиции на уровне 4-6, т.к. при большем значении pH быстро разрушается БАВ (например, ципротерона ацетат), а при меньшем существует вероятность раздражения кожи животного (см. пример 32, 33). Данное значение pH легко получить необходимой добавкой при ионометрическом контроле подходящей карбоновой кислоты: глицирризиновой или (и) янтарной или (и) молочной, или (и) пировиноградной, или (и) лимонной, или (и) яблочной, или (и) винной, или (и) стеариновой, или (и) миристиновой, или (и) октановой или (и) лауриновой кислоты (см. примеры 16, 18, 21, и др.) и др. Как показала практика необходимое количество карбоновой кислоты колеблется в зависимости от молекулярной массы и степени диссоциации от 0,1 до 1,1 масс %.

Проведенные биологические испытания (см. пример 6-15) показали, что разработанная фармацевтическая композиция при однократном (реже двукратном) нанесении самцам быстро и полностью блокирует поведенческие феномены активного полового поведения, при этом эффект развивается в течение 12-72 часов и сохраняется обычно от одного месяца до полугода, что позволяет свести к минимуму количество вводимого в организм животного стероидного соединения, а следовательно вероятность тяжелых, часто летальных побочных эффектов, развивающихся при длительном системном введении животному гормонально активных стероидов. Проявляющиеся после применения препарата ювенильные особенности поведения животного - игровое и познавательное поведение при отсутствии агрессивности - комфортно для владельцев животных. Препарат не влияет на навыки служебных собак, ингибирование полового поведения благоприятно сказывается на продуктивности их работы. Препарат обратимо блокирует фертильные функции самцов, которые восстанавливаются сразу после прекращения его действия. Фармацевтическая композиция удобна в применении - используется для трансдермального введения в форме «Спот-он» в любой период полового цикла. Присутствующий в композиции мелатонин по литературным данным [Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. Т.2 / М.:Бином. 2008. 784с] улучшает эмоциональный фон, обладает сильным антиоксидантным и адаптогенным действием, нормализует сон.

Таким образом , предложен безопасный и удобный способ временного блокирования половых функций самцов млекопитающих , включая поведенческие феномены , и найдена фармацевтическая композиция для его осуществления .

Осуществление изобретения

Пример 1. (Исследование острой токсичности у белых мышей)

Материалы и методы :

Исследование острой токсичности препарата , приготовленного по примеру 16, проводили на клинически здоровых самцах белых мышей массой 23-25 г, предварительно выдержанных на 15 дневном карантине . Статистические группы состояли из 6 особей . Всего было сформировано 5 групп . За животными вели наблюдение в течение двух недель после введения препарата , отмечая сроки гибели , общее состояние животных , сохранение двигательных функций , аппетита , состояние шерстяного покрова , дыхания , реакцию на внешние раздражители .

Испытания проводились в соответствии с «Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ », утверждённых Минздравом России , 2005 г .

Экспериментальный препарат вводили белым мышам внутривентрально через атравматичный металлический зонд в возрастающих дозах по Литчфилду -Уилкоксону : 2,0 г/кг, 4,0г/кг, 6,0г/кг, 10,0г/кг и 12,0 г/кг. Контрольные животные получали воду в тех же объемах . Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследования острой токсичности

экспериментального препарата при внутривентральном введении (мыши)

Доза,г/кг	2,0	4,0	6,0	10,0	12,0
Выжило	6	5	3	2	0
Погибло	0	1	3	4	6

ЛД 50 составило 7,2 г/кг (рассчитано по формуле Кербера) при стандартной ошибке 0,97 (по формуле Гаддама).

С помощью графического метода анализа зависимости «доза-эффект» определили LD16 и LD84, которые составили 3,48 г/кг и 11,5 г/кг соответственно.

Результаты :

Установлено, что LD50 (в/ж) = $7,2 \pm 0,97$ г/кг, что позволяет отнести данный препарат к 4 классу опасности (малотоксичное соединение) по ГОСТ 12.1.007-76.

Клиника острого отравления характеризовалась выраженным угнетением, вялостью животных почти сразу после введения. Затем наступал наркоз, из которого часть животных выходила, а часть погибала на 2-3 сутки. При проведении патологоанатомического вскрытия у погибших животных была отмечена гиперемия слизистой желудка, кровоизлияния на ходу кровеносных сосудов, полнокровие печени и почек.

Пример 2. (Исследование кожно-резорбтивного действия предлагаемого препарата)

Материалы и методы :

Изучение кожно-резорбтивного действия препарата, приготовленного по примеру 18, изучалось в однократном и повторном (5 дней) опытах на белых крысах-самцах массой 180-200 г. Для исследования были отобраны клинически здоровые особи без видимых повреждений кожного покрова. Животные были разделены на три группы:

- 1 группа - контроль (10 животных).
- 2 группа - однократная обработка (10 животных).
- 3 группа - пятикратная обработка (10 животных).

Целью однократного опыта являлось определение смертельных доз и соответственно определение кожно-орального коэффициента (К_{к/о}):

ЛД_{50кожа}

К_{к/о} = ----- ;

ЛД_{50желудок}

Для этого, препарат в объеме 1 мл (5,0 г/кг) наносился на выстриженный участок кожи спины крысы размером 4x4 (2 раза в течение двух часов). Суммарная доза составила 10 г/кг.

Результаты :

Клиническая картина интоксикации животных после однократной обработки практически не отличалась от контроля . Животные были активны , подвижны , хорошо поедали корм . Гибель животных не отмечалась . Аналогичные результаты получены в пятикратном эксперименте , где препарат наносился ежедневно в дозе 5,0 г/кг (1,0 мл на крысу).

Не было отмечено раздражающего действия препарата на кожу ни в одном из опытов . Не наблюдалось покраснения кожи , расчёсов , отёка , утолщения кожной складки .

Вывод : таким образом , полученные данные свидетельствуют о том , что препарат не обладает кожно -резорбтивным действием .

Пример 3. (Изучение переносимости предлагаемого препарата на кобелях)Материалы и методы :

Исследование по переносимости препарата , приготовленного по примеру 16, проводили на 6 клинически здоровых кобелях метисах в возрасте от 15 месяцев до 4-х лет и массой 3,5-4,7кг. Животные были разделены на 3 группы по 2 особи в каждой :

1 группа - каждое животное обрабатывали 1 мл препарата .

2 группа - каждое животное обрабатывали 3 мл препарата .

3 группа - контрольная (без обработки) .

Препарат наносили на неповрежденную кожу вдоль позвоночника между лопатками в течение 10 дней с перерывом на 3 и 6 дни . Особей контрольной группы обрабатывали дистиллированной водой . Клинические наблюдения проводили за сутки до нанесения препарата и через 1, 2 и 5 суток после первого применения . Обследование животных включало измерение температуры тела , подсчета количества сердечных сокращений и дыхательных движений , визуальную оценку общего состояния и определение гематологических показателей .

Результаты :

Многократное нанесение препарата в терапевтической и превышающей ее в три раза дозах не вызывало никаких отклонений от нормы в физиологическом статусе животных .

Температура тела варьировала от 38,0 до 38,5 °С (при физиологической норме 37,5 - 39,0 °С). Частота пульса находилась в пределах колебаний от 70 до 77 ударов в минуту (норма 70-80). Количество дыхательных движений было от 15 до 30 (норма 10-30). Общее состояние кобелей опытных групп не отличалось от состояния контрольных животных. Отмечено угнетение и отказ от корма особей второй группы в последние 2 дня опыта. Результаты гематологического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние экспериментального препарата
на морфологический состав крови кобелей

№ п/п	Группа	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$
1	Обработка препаратом в терапевтической дозе	$8,0 \pm 0,1$	$169,3 \pm 0,4$	$11,5 \pm 0,3$
2	Обработка препаратом в терапевтической трехкратно увеличенной дозе	$7,4 \pm 0,3$	$127,9 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,2$
3	Контрольная	$8,3 \pm 0,7$	$149,0 \pm 0,1$	$10,0 \pm 0,6$

Таким образом, препарат при многократном (в течение 10 дней с перерывом на 3 и 6 дни) нанесении кобелям разных возрастных групп в терапевтической дозе и превышающей ее в три раза хорошо переносится животными, не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние организма и гематологические показатели.

Пример 4. (Изучение переносимости предлагаемого препарата на кошках)

Материалы и методы :

Исследование переносимости препарата, приготовленного по примеру 16, на кошках проводили на 9 клинически здоровых метисах в возрасте от 15 месяцев до 3,5 лет массой 3,5-5,0 кг. Животные были разделены на 3 группы по три особи в каждой :

1 группа - животные, получавшие 1 мл препарата.

2 группа - животные , получавшие 3 мл препарата .

3 группа - контрольная .

Препарат наносили на кожу спины между лопатками . Животных обрабатывали ежедневно в течение 8 дней с перерывом на 3 и 6 дни . Особям третьей группы вводили дистиллированную воду .

Клинические наблюдения проводили за сутки до применения препарата , а затем через 1, 6, 12 часов и 1, 2, 5 дней после первого нанесения препарата . Обследование животных включало осмотр , измерение температуры тела , частоты пульса и дыхания , а также изучение гематологических и биохимических показателей крови .

Результаты :

Никаких отклонений от нормы в физиологическом статусе животных не отмечалось , аппетит сохранен , температура тела варьировала от 38,5 до 39,0°С, частота пульса находилась в пределах 100-110 ударов в минуту (норма 100-125), частота дыхания 20-25 (норма 20-30) дых движ /мин , общее состояние опытных животных не отличалось от состояния контрольных .

Применение препарата не вызвало изменений в гематологических и биохимических показателях крови животных (таблица 3, 4).

Таблица 3

Влияние экспериментального препарата
на морфологический состав крови котов

Мь п/п	Группа	Эритроциты , 10 ¹² /л	Гемоглобин , г/л	Лейкоциты , 10 ⁹ /л
1	Обработка препаратом в терапевтической дозе	6,8±0,3	96,2±10,8	10,8±0,2
2	Обработка препаратом в трехкратно увеличенной терапевтической дозе	6,5±0,2	88,4±9,4	9,2±0,4
3	Контрольная	8,0±0,1	98,8±7,8	9,7±0,1

Таблица 4

Влияние экспериментального препарата
на биохимические показатели состава крови котов

Наименование показателя	1-я группа (терапевтическая доза)	2-я группа (трехкратная терапевтическая доза)	3-я группа (контроль)
Общий белок, г/л	56,5±6,2	58,8±4,5	55,4±3,7
Альбумин, г/л	28,8±2,2	27,4±0,9	26,5±1,2
Щелочная фосфатаза, ед/л	85,2±8,8	80,4±4,4	71,2±5,6
Билирубин, ммоль/л	8,8±0,4	7,9±0,7	3,8±0,1
АсАТ, ед/л	29,6±1,4	28,4±1,8	26,7±1,2
АлАТ, ед/л	49,4±4,7	52,8±3,4	50,6±3,6
Глюкоза, ммоль/л	3,6±0,1	5,4±0,7	3,5±0,2

Вывод : коты хорошо переносили экспериментальный препарат при его многократном применении в терапевтической дозе и превышающей ее в 3 раза .

Пример 5. (Изучение субхронической токсичности на крысах)

Материалы и методы :

Изучение субхронической токсичности проводили на 15 беспородных клинически здоровых крысах -самцах . Животные были разделены на три группы по 5 особей в каждой . Воздействие препарата на организм животных изучали в течение 15 дней в дозах 1/100 и 1/1000 от LD50. Препарат , приготовленный по примеру 16, наносили ежедневно на кожу в область спины 1-й группе в дозе 0,07 г/кг и 2-й группе в дозе 0,007 г/кг. Третьей группе никаких препаратов не наносили . В ходе исследования анализировались гематологические и биохимические показатели крови животных до начала эксперимента и через 5 дней после последнего нанесения препарата ,а также было

проведено макро - и микроскопическое исследование внутренних органов (см. таблицу 5, 6).

Результаты :

Таблица 5

Гематологические и биохимические показатели крови крыс
до начала и после проведения эксперимента

Показатели	Единицы измерения	Группа животных		
		1 (0,07 г/кг)	2 (0,007 г/кг)	3 (контроль)
До начала				
Эритроциты	10 ¹² /л	8,0±0,3	7,7±0,5	8,0±0,7
Гемоглобин	г/л	13,8±0,2	14,4±0,3	14,0±0,4
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,7±0,6	5,9±0,2	6,1±0,4
Лимфоциты	%	67,5±2,1	72,4± 1,7	71,7±0,9
Общий белок	г/л	55,0±0,5	56,2±0,7	56,1±0,3
Глюкоза	ммоль /л	5,7±1,1	5,5±1,7	6,0±0,9
Мочевина	ммоль /л	4,0±0,2	4,5±0,1	4,8±0,3
Креатинин	ммоль /л	0,3±0,03	0,4±0,02	0,5±0,04
Щелочная фосфатаза	Ед/л	34,8± 1,6	34,8± 1,6	28,8±1,2
Через 5 дней после последнего нанесения препарата				
Эритроциты	10 ¹² /л	7,7±0,2	7,5±0,7	8,0±0,3
Гемоглобин	г/л	12,0±0,7	12,8±0,9	13,6±0,9
Лейкоциты	10%	6,4±0,3	6,2±0,2	5,8±0,7
Лимфоциты	%	64,6±4,9	66,4±7,7	69,2±5,3
Общий белок	г/л	50,8± 1,7	52,2±2,3	54,4±2,9
Глюкоза	ммоль /л	6,8±0,4	6,2±0,2	6,0±0,9
Мочевина	ммоль /л	4,0±0,2	4,1±0,3	3,9±0,1
Креатинин	ммоль /л	0,4±0,02	0,6±0,01	0,4±0,03
Щелочная фосфатаза	Ед/л	34,8±5,6	36,2±7,5	30,4±4,9

Гематологические и биохимические показатели крови крыс 1 и 2 групп были на уровне показателей в контроле (3 группа) и соответствовали физиологической норме для животных данного пола и возраста.

Макро- и микроскопическое исследования внутренних органов крыс показали: серозные оболочки гладкие, блестящие, дыхательные пути свободны. Сердце, печень, почки, селезенка, органы желудочно-кишечного тракта, поджелудочная железа, надпочечники, тимус, семенники обычной консистенции, окраски, размеров. Печень у всех крыс нормальной гистоструктуры, у одной из 1-ой группы была отмечена умеренная, очаговая зернистая дистрофия гепатоцитов. Почки - во всех случаях полнокровие капилляров, особенно в составе клубочков, а также в интерстиции, эпителий прямых и извитых канальцев не изменен. Сердце - кардиомиоциты обычного вида, адекватная васкуляризация. Легкие - бронхиальное дерево без особенностей. Селезенка - увеличение доли красной пульпы, реакция фолликулов в виде размытых границ, без светлых центров размножения. Поджелудочная железа - во всех случаях дольки разделены жировой тканью, в паренхиме - нормальные островки и паренхима. Надпочечники - нормальные соотношения и полнокровие слоев. Тимус - крупные дольки со сливающимися светлыми центрами, умеренное полнокровие. Семенники - как в контроле, так и в опыте содержали зрелые нормальные сперматозоиды в придатке. Тонкая кишка - во всех случаях соответствовала возрастной гистоструктуре.

Массовые коэффициенты внутренних органов крыс представлены в таблице 6.

Таблица 6

Массовые коэффициенты внутренних органов крыс
после 15 дневного нанесения экспериментального препарата

Опытная группа	Сердце	Легкие	Печень	Селезенка	Почки	Тимус	Семенники
1 (0,07 г/кг)	3,1±0,1	6,6±0,7	33,0±1,0	3,0±0,4	6,0±0,2	1,0±0,1	7,4±0,4
2 (0,007 г/кг)	3,7±0,3	6,6±0,6	34,4±1,6	3,3±0,4	6,0±0,5	1,1±0,3	8,4±1,0
3 (контроль)	3,3±0,2	6,5±0,3	34,5±2,0	3,2±0,2	6,1±0,2	1,1±0,1	7,7±0,5

Вывод : проведенные исследования показали , что длительное применение экспериментального препаратов дозах выше терапевтических не вызывает изменения гематологических биохимических показателей крови лабораторных животных и не оказывает отрицательное воздействие на морфологию внутренних органов .

Пример 6. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на котях)

Материалы и методы :

Испытания регулирующего половое поведение препарата , полученного по примеру 16, проводились на 4 домашних беспородных клинически здоровых котях , живущих у разных хозяев , в период с мая 2013 по ноябрь 2014 г (см. таблицу 7).

Таблица 7

Кличка	Возраст, лет	Вес, кг	Дата начала испытания	Продолжительность эффекта, месяцы
Пират	10	4	Май 2013	3
Маркиз	11	4,5	Сентябрь 2013	6
Боцман	8	3,5	Март 2014	2
Барс	5	4	Ноябрь 2014	3

Препарат животным наносили на второй день проявления половой охоты в вечернее время в количестве 1 мл на спину между лопатками .

Результаты :

После применения препарата хозяевами котов отмечалось исчезновение проявлений половой охоты , успокоение животных , снижение агрессивности , снижение проявлений вокализации .

У одного кота половая охота возобновились спустя 2 месяца после применения препарата , у одного кота —спустя 6 месяцев , у двух - спустя 3 месяца .

Побочных эффектов препарата не было отмечено .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения на срок от 2 до 6 месяцев у котов .

Пример 7. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на котках)

Материалы и методы :

Испытания по определению эффективности применения препарата , приготовленного по примеру 16, с целью снижения половой активности и коррекции нежелательного поведения (повышенная агрессивность и вокализация , поиск полового партнера , мечение территории мочой) проводились на базе приюта для бездомных животньк СГОбФ «Зоозащита плюс » Серпуховского района Московской области в период с февраля по апрель 2014г на 10 клинически здоровых котках в возрасте от 12 месяцев до 3 лет массой 3,3-4,8 кг .

Животных разделили на две группы - опытную и контрольную , по 5 особей в каждой . Котам опытной группы препарат наносили однократно во время вечернего осмотра путем капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области спины между лопатками в дозе 1 пипетка -капельница (1 мл) на животное . Животные контрольной группы никаких препаратов не получали . Котов опытной и контрольной группы осматривали 1 раз в день .

Результаты :

При отсутствии должного эффекта в течение 24 часов двум котам опытной группы , препарат наносили повторно в той же дозе .При применении препарата побочных явлений и осложнений у котов не наблюдалось . Признаки полового возбуждения и связанного с ним поведения не отмечали у опытных животных в течение всего периода наблюдения (67 дней), эффект наступал на 1-2 сутки .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения у котов . Эффект развивался быстро за 1-2 суток и сохранялся в течение 67 дней наблюдения .

Пример 8. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на котях)

Материалы и методы :

Испытания по определению терапевтической эффективности препарата , приготовленного по примеру 16, проводились в период с января по февраль 2015 г в ООО «Калининградский областной центр ветеринарной медицины » на 14 клинически здоровых котах в возрасте от 10 месяцев до 4 лет массой 2,5-4,0 кг .

Животных разделили на две группы - опытную и контрольную , по 7 особей в каждой . Котам опытной группы в период повышенной половой активности на 2-3 день проявления признаков наносили испытуемое средство однократно во время вечернего приема в клинику путем капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области спины между лопатками или в области шеи у основания черепа в дозе 1 мл (20 капель) на животное . Животные контрольной группы никаких препаратов не получали и продолжали «гулять » . Котов опытной и контрольной группы осматривали в клинике 1 раз в неделю .

Результаты :

При отсутствии должного эффекта в течение 24 часов двум котам опытной группы , препарат нанесли повторно в той же дозе . Применение препарата побочных явлений и осложнений у котов не выявило . Половая активность у 5 котов опытной группы прекратилась на 2-ые сутки , у 2 - на 3-ьи сутки . За 30 дней исследования у 4 котов контрольной группы половая активность регистрировалась трижды , у 3 котов дважды . У всех котов опытной группы половая активность за 30 дней проведения опыта не наступила .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения у котов . Эффект развивался за 2-3 суток и сохранялся в течение 30 дней наблюдения .

Пример 9. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на котях)

Материалы и методы :

Испытания по определению терапевтической эффективности препарата , приготовленного по примеру 19, проводились в период с января по март 2015 г в ООО «Калининградский областной центр ветеринарной медицины » на 14 клинически здоровых котах в возрасте от 11 месяцев до 4 лет массой 2,5-4,5 кг .

Животных разделили на две группы - опытную и контрольную , по 7 особей в каждой . Котам опытной группы в период повышенной половой активности наносили испытуемый препарат однократно путем капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области спины между лопатками или в области шеи у основания черепа в дозе 1 мл (20-25 капель) на животное . Коты содержались в квартирных условиях . Животные контрольной группы никаких препаратов не получали и продолжали «гулять » . Котов опытной и контрольной группы осматривали в клинике 1 раз в неделю .

Результаты :

При отсутствии должного эффекта в течение 24 часов трем котам опытной группы , препарат нанесли повторно в той же дозе . При применении препарата побочных явлений и осложнений у животных не наблюдалось . Половая активность у 4 котов опытной группы прекратилась на третьи сутки , у 3 - на четвертые сутки . За 40 дней исследования у котов контрольной группы половая активность не прекратилась , животные «метили » территорию . У всех котов опытной группы половая активность за 28 дней не наступила . На 33-ий день 2 кота поместили территорию , на 35-ый день 2 кота загуляли , периодически кричали и беспокоились . Остальные животные опытной группы стали беспокойными , 2 кота на 38-ой день опыта поместили территорию , стали агрессивными .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения у котов . Эффект развивался за 3-4 суток и сохранялся минимум в течение 28 дней наблюдения .

Пример 10. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на кобелях)

Материалы и методы :

Испытания по оценке эффективности применения препарата , приготовленного по примеру 16, для коррекции полового поведения проводились на базе приюта для бездомных животных СГОБФ «Зоозащита плюс » Серпуховского района Московской области в период с февраля по май 2014г на 12 клинически здоровых кобелях в возрасте от 1,5 до 5 лет массой 7-35 кг. Животные содержались на базе приюта .

Животных разделили на две группы - опытную и контрольную , по 6 особей в каждой . Кобелям опытной группы препарат наносили однократно во время вечернего осмотра путем капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области спины между лопатками в дозе 2 мл на животное массой от 5 до 15 кг и 4 мл на животное массой от 15 до 35 кг. Животные контрольной группы никаких препаратов не получали . Кобелей опытной и контрольной группы осматривали 1 раз в день .

Результаты :

При отсутствии должного эффекта в течение 24 часов двум животным опытной группы , препарат наносили повторно в той же дозе . При применении препарата побочных явлений и осложнений у кобелей не наблюдалось . Признаки снижения агрессивности и половой активности у собак опытной группы прекратились на 2-3 день после применения препарата . Собаки контрольной группы вели себя без изменения поведения . Спустя 76 дней после нанесения препарата у животных опытной группы не отмечалось выраженного нежелательного поведения .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения кобелей . Эффект развивался за 2-3 суток и сохранялся в течение 76 дней наблюдения .

Пример 11. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на кобелях)

Материалы и методы :

Испытания по определению терапевтической эффективности препарата , приготовленного по примеру 16, проводились в период с января по февраль 2015 г в ООО «Калининградский областной центр ветеринарной медицины » на 14 клинически

здоровых кобелях разных пород массой 7-30 кг. Все животные находились в стадии половой охоты .

Животных разделили на две группы - опытную и контрольную , по 7 особей в каждой . Кобелям опытной группы наносили испытуемое средство однократно во время вечернего приема в клинику путем капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области шеи у основания черепа в дозах по массе собаки от 5 до 15 кг - 2 мл; от 15 до 35 кг - 4 мл. Кобелей опытной и контрольной группы осматривали в клинике 1 раз в неделю .

Результаты :

При отсутствии должного эффекта в течение 24 часов двум собакам опытной группы , препарат нанесли повторно в той же дозе . Беспокойное поведение животных опытной группы прекратилось через 48-72 часа после дачи препарата и не возобновлялось в течение 30 дней (период наблюдения) .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения кобелей .Эффект развивался за 2-3 суток и сохранялся в течение 30 дней наблюдения .

Пример 12. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на кобелях)

Материалы и методы :

Испытания по определению терапевтической эффективности препарата , приготовленного по примеру 19, проводились в период с января по март 2015 г в ООО «Калининградский областной центр ветеринарной медицины » на 14 клинически здоровых кобелях разных пород массой 7-30 кг. Все животные находились в стадии половой охоты .

Животных разделили на две группы - опытную и контрольную , по 7 особей в каждой . Кобелям опытной группы наносили испытуемое средство однократно во время вечернего приема в клинику путем капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в область шеи у основания черепа в дозах по массе собаки :от 5 до 15 кг - 2 мл; от 15 до 35 кг - 4 мл. После этого к кобелям приводили течных сук и оценивали реакцию на

них подопытных животных . Кобелей опытной и контрольной группы осматривали в клинике 1 раз в неделю .

Результаты :

При отсутствии должного эффекта в течение 24 часов двум собакам опытной группы , препарат нанесли повторно в той же дозе . Беспокойное поведение животных экспериментальной группы прекратилось на 2-3 день после применения препарата и не возобновлялось в течение 30 дней (период наблюдения), на течных сук подопытные реагировали спокойно . Тогда как кобели контрольной группы находились в фазе половой активности в течение всего опыта и активно реагировали на сук . Спустя 30 дней после нанесения препарата у 5 кобелей опытной группы половая активность возобновилась полностью . У двух собак , обработанных повторно , беспокойство вернулось на 36 день .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения кобелей . Эффект развивался за 2-3 суток и сохранялся в течение минимум 30 дней наблюдения .

Пример __13. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на котках и кобелях)

Материалы и методы :

Испытания эффективности препарата , приготовленного по примеру 16, с целью снижения половой активности и коррекции поведения у котков и кобелей проводили на базе Дзержинской СББЖ в период с апреля по июль 2014г .

Под наблюдением находилось 8 котков и 5 кобелей разных пород в возрасте от 1,5 до 6 лет с признаками нежелательного сексуального поведения (повышенная агрессивность и вокализация , поиск полового партнера , мечение территории мочой и т.д.). Все животные были клинически здоровы . Наблюдение вели в клинике и в условиях домашнего содержания животных с участием их владельцев . Препарат применяли индивидуально однократно накожно в области шеи и спины животных . Доза коткам составляла 1 мл на особь , кобелям - 2 мл на животное массой от 5 до 15 кг и 4 мл на животное массой от 15 до 35 кг .

Результаты :

Наблюдение за состоянием животных не выявило видимых отклонений в поведении и физиологическом статусе животных . Снижение полового возбуждения наступало у кобелей на 1-3 день после дачи препарата . У котов стабильный признак «успокоения » наблюдали на 1-2 день . Период «успокоения » варьировал от 3 недель до 3 месяцев (период наблюдения) .

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения котов и кобелей . Эффект развивался за 1-3 суток и сохранялся от 3 недель до 3 месяцев наблюдения .

Пример 14. (Исследование регулирующего половое поведение предлагаемого препарата на котах и кобелях)

Материалы и методы :

Испытания препарата , приготовленного по примеру 16, предназначенного для снижения половой активности и коррекции поведения у котов и кобелей проводили на базе ГУ ВМО «Балашихинская СББЖ » в период с марта по июнь 2014 г. Под наблюдением находились 10 котов и 6 кобелей (половозрелые , фертильные , клинически здоровые) с признаками нежелательного поведения (повышенная агрессивность и вокализация , поиск полового партнера , мечение территории мочой и т.д.). Препарат наносили животным однократно в вечернее время на кожу с учетом массы тела животных в дозах :

- котам 1 мл на животное вне зависимости от веса ;
- кобелям массой менее 5 кг - 1 мл, от 5 до 15 кг - 2 мл; от 15 до 35 кг - 4 мл.

Результаты :

Повторное нанесение препарата через 24 часа потребовалось 3 котам и 2 кобелям , т.к. признаки нежелательного поведения сохранились . Подавление отрицательного поведения на фоне сексуального возбуждения у котов и кобелей полностью произошло в течение первых 2-3 суток .

Побочных эффектов и осложнений у животных в процессе наблюдения не было выявлено. Возобновление нежелательного поведения не было отмечено за период наблюдения (3,5 месяца).

Вывод : экспериментальный препарат показал высокую эффективность в качестве регулятора полового поведения котов и кобелей . Эффект развивался за 2-3 суток и сохранился 3,5 месяца наблюдений .

Пример 15. (Исследование подавления признаков полового возбуждения предлагаемым препаратом у котов и кобелей)

Материалы и методы :

Испытания по определению эффективности применения препарата для регулирования полового поведения , приготовленного по примеру 16, проводились на базе ГБУ Пачелмская РСББЖ Пензенской области в период с февраля по май 2014г на 6 клинически здоровых котах и 8 клинически здоровых кобелях .

Препарат наносили котам однократно накожно в области шеи и спины в дозе 1 мл на животное вне зависимости от массы тела . Кобелям препарат наносили однократно накожно в области шеи и спины в дозе животным массой менее 5 кг - 1 мл, от 5 до 15 кг - 2 мл; от 15 до 35 кг - 4 мл. Контроль действия препарата проводили каждую неделю со слов владельцев животных .

Результаты :

Стадия покоя развивалась у подопытных животных в течение 12-72 часов . Эффективность применения препарата на котах и кобелях при коррекции поведения животных на фоне полового возбуждения составила 100%. Побочных эффектов не отмечалось .

Вывод : экспериментальный препарат показал 100% эффективность в подавлении признаков нежелательного поведения животных на фоне полового возбуждения . Эффект развивался за 12-72 часа .

Пример 16. (получение)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола ,

100г полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола ,5г *D*-пантенола и 5 г *N-MeTHn-N(l ,2R,3R,4R,5S*-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов , охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,32 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания , 100 г мелатонина и 10 г 6-хлор -1β,2β-дигидро -17-гидроксид -3'H-циклопропа [1,2]прегна -1,4,6-триен -3,20-диона ацетат (ципротерона ацетат) . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,30. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 993 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,93 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,17 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,78 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл.

Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло -желтого цвета ;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,48 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,83 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,17 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 17. (пророксан и бутироксан)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиденглицерола, ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола, 5г D-пантенола и 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамида. Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов, охлаждают до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,32 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 5 г пророксана основания и 5 г бутироксана основания, 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата. Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,25. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 993 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,27;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,93 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,17 мг/см³;
6. Содержание пророксана 5,43 мг/см³;
7. Содержание бутироксана 5,36 мг/см³;
8. Вязкость - 4,5 сПз.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл.

Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,48 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,83 мг/см³;

6. Содержание пророксана 4,89 мг/см³;
7. Содержание бутироксана 5,14 мг/см³;
8. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 18. (бутироксан + винная кислота)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , 100г полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола , 5г D-пантенола и 5 г N-метил-N-(1,2 R,3R,4i?,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов , охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,32 добавлением винной кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 10 г бутироксана основания , 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,25. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 10 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 992 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,27;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,93 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,17 мг/см³;
6. Содержание бутироксана 11,36 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло -желтого цвета ;
2. Плотность - 1,11 г/см³;

3. pH 4,29;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,48 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,83 мг/см³;
6. Содержание бутироксана 11,14 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 19. (минимальное содержание ципротерона)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой ,вносят 395 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2- пропандиола , 5г *D*-пантенола и 5 г **N-MeTra-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)**-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов ,охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания , 100 г мелатонина и 5 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,34. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 992 г транс дермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,32;
4. Содержание ципротерона ацетата 5,51 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 113,15 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,16 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло -желтого цвета ;
2. Плотность - $1,11 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,34;
4. Содержание ципротерона ацетата $5,32 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $112,91 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,94 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 20. (максимальное содержание ципротерона)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой ,вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2- пропандиола , 5г D-пантенола и 5 г N-*meTnn-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)*-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов ,охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,25 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением $> 2 \text{ ГОм}$. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавили 10 г пророксана основания , 100 г мелатонина и 18,2 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,30. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 1001,2 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,27;
4. Содержание ципротерона ацетата $19,96 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $109,92 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,87 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло -желтого цвета ;
2. Плотность - $1,09 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,28;
4. Содержание ципротерона ацетата $19,22 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $109,17 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,27 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 21. (среднее содержание мелатонина , пировиноградная +лимонная кислота)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой ,вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2- пропандиола , 5г D-пантенола и 5 г N-МеТМ-N-(1,2i?,3i?,4/?55-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов , охлаждают до комнатной температуры . Довели значение pH до 4,27 добавлением пировиноградной кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением $> 2 \text{ ГОм}$. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания , 150 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением лимонной кислоты до значения 4,28. Количество пировиноградной кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 5 г , а лимонной 4 г . При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 1041 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - $1,15 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,31;
4. Содержание ципротерона ацетата $10,81 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $164,13 \text{ мг/см}^3$;

6. Содержание пророксана 10,43 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло -желтого цвета ;

2. Плотность - 1,13 г/см³;

3. pH 4,33;

4. Содержание ципротерона ацетата 10,35 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 162,61 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,17 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 22. (максимальное содержание мелатонина)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой ,вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , 100г полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола , 5г *D*-пантенола и 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов ,охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,25 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания , 185 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,29. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 1078 г транс дермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;

2. Плотность - 1,17 г/см³;

3. pH 4,32;

4. Содержание ципротерона ацетата $10,64 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $200,54 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,57 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло -желтого цвета ;
2. Плотность - $1,14 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,31;
4. Содержание ципротерона ацетата $10,09 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $199,04 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,14 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 23. (среднее содержание пророксана)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола , 5г D-пантенола и 5 г N-~~Me~~Тил-N-(1,2 R,3i?,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов , охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением $> 2 \text{ ГОм}$. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 15 г пророксана основания , 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,29. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 998 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;

2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,57 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 108,99 мг/см³;
6. Содержание пророксана 16,02 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло -желтого цвета ;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,32;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,12 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 107,21 мг/см³;
6. Содержание пророксана 15,48 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 24. (максимальное содержание пророксана)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола , 5 г *D*-пантенола и 5 г N-~~MeTi~~_j-N-(1,2 *R*,3*R*,4*R*,5*S*-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов , охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 18 г пророксана основания , 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,29. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку

уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет .
Получают 1001 г транс дермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,31;
4. Содержание ципротерона ацетата $10,75 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $109,37 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $19,54 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло -желтого цвета ;
2. Плотность - $1,08 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,27;
4. Содержание ципротерона ацетата $10,27 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $108,02 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $19,28 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 25. (диеногест)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , ЮОг полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2- пропандиола , 5г D-пантенола и 5 г N-Метил-N-(1,2,3,4,5-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов ,охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания , 100 г мелатонина и 10 г 17α-цианометил -17β-гидроксиэстра -4,9-диен -3-она (диеногест).

Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов .
Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 993 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - 1,08 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание диеногеста 10,64 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 108,59 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,71 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие :

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса , раствор светло -желтого цвета ;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,28;
4. Содержание диеногеста 10,05 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 108,01 мг/см³;
6. Содержание пророксана 9,92 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сПз .

Таким образом , препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

Пример 26. (диеногест и ципротерон ацетат)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , 100г полиоксиэтилированного -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 1 г 3-(октадецилокси)-1,2- пропандиола , 5г D-пантенола и 5 г N-Метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамида . Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов ,охлаждают до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с

входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания, 100 г мелатонина и 5 г диеногеста и 5 г ципротерона ацетата. Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 993 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,08 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,30;
4. Содержание диеногеста $5,58 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание ципротерона ацетата $5,41 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание мелатонина $108,59 \text{ мг/см}^3$;
7. Содержание пророксана $10,71 \text{ мг/см}^3$
8. Вязкость - 4,5 сПз.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса, раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,28;
4. Содержание диеногеста $5,15 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание ципротерона ацетата $5,02 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание мелатонина $108,01 \text{ мг/см}^3$;
7. Содержание пророксана $9,92 \text{ мг/см}^3$
8. Вязкость - 4,5 сПз.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 27. (дроспиренон)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиденглицерола,

10 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола, 5 г D-пантенола и 5 г N-метил-N-(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-гексадекагидро-10,13-диметилспиро-[17Н-дициклопропа-[6,7:15,16]циклопента[а]фенантрен-17,2'(5'Н)-фуран]-3,5'(2Н)диона (дроспиренон). Перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов, охлаждают до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана основания, 100 г мелатонина и 10 г (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)-1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-гексадекагидро-10,13-диметилспиро-[17Н-дициклопропа-[6,7:15,16]циклопента[а]фенантрен-17,2'(5'Н)-фуран]-3,5'(2Н)диона (дроспиренон). Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 993 г транс дермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание дроспиренона 10,75 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,57 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,67 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сПз.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через два года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,08 г/см³;
3. pH 4,28;
4. Содержание дроспиренона 10,03 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 108,86 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,17 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сПз.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 28. (без пророксана)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиденглицерола, 100 г полиоксиэтилированного -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола, 5 г *D*-пантенола и 5 г N-**MeTM**-N-(1,2/?,3 *R*,4*R*,5*S*-пентагидроксигексил)-октадеканамида. Массу перемешивают при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов, охлаждают до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,17 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата. Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,45. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 9 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 981 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,08 г/см³;
3. pH 4,41;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,14 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 115,17 мг/см³;
6. Вязкость - 4,5 сПз.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл.

Пример 29. (неселективный α -адреноблокатор - тропафен)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиденглицерола, 100 г полиоксиэтилированного -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г *D*-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2/?,3*R*,4*R*,5*S*-пентагидроксигексил)-октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до

полного растворения компонентов . Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,37 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 15 г тропифена , 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,30. Общее количество стеариновой кислоты , затраченное на корректировку уровня pH, составило 10 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет . Получают 997 г трансдермальной композиции со следующими параметрами :

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета ;
2. Плотность - $1,12 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,33;
4. Содержание ципротерона ацетата $10,96 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $132,70 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание тропифена $16,38 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,6 сПз .

Препарат расфасован в пипетки из полипропилен -поливинилхлорида по 1 мл.

Пример 30. (селективный α -адреноблокатор - празозин)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой , вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана , 150 г N,N-диэтилтолуамида , 200 г 1,2-изопропилиденглицерола , 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола , 10 г полиоксиэтилированного ланолина , 5г D-пантенола , 5 г N-метил -N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола . Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов . Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры . Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм . Оборачивают стакан непрозрачной фольгой . К полученному раствору добавляют 2,5 г празозина , 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата . Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов . Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,15. Общее количество стеариновой кислоты ,

затраченное на корректировку уровня pH, составило 7 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 992 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,11;
4. Содержание ципротерона ацетата $11,73 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $112,16 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание празозина $2,39 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,6 сПз.

Препарат расфасован в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл.

Пример 31. (Изучение влияния препаратов: с пророксаном, без пророксана, с тропafenом, с празозином)

Материалы и методы:

Изучение влияния препаратов, приготовленных по примерам 16, 28, 29 и 30 проводили на 25 половозрелых клинически здоровых котах в возрасте 1,5-7 лет, разделенных на 5 групп по 3 особи в каждой. Кормление проводилось на стандартном рационе с использованием сухих кормов и консервов и достаточным количеством питьевой воды. Препараты наносили однократно в дозе 1 мл на особь на неповрежденную кожу вдоль позвоночника между лопатками.

1 группа получала препарат по примеру 16,

2 группа - препарат по примеру 28,

3 группа - препарат по примеру 29,

4 группа - препарат по примеру 30.

Контрольной группе никаких препаратов не давали.

Экспериментальные средства применяли животным, находящимся в фазе повышенной половой активности, о чем свидетельствовало возбужденное половое поведение (вокализация, интерес противоположным полом, агрессивность и т.д.) и значения тестостерона в крови.

В ходе эксперимента проводилось изучение содержания тестостерона в крови подопытных животных.

Содержание гормона определяли радиоиммунным хемилюминисцентным методом . Отбор венозной крови производили натошак в количестве 1-2 мл перед введением , через 12,24 часа после трансдермального введения экспериментальных препаратов и далее раз в неделю . Образцы крови хранили в холодильнике . Из образцов цельной крови готовили сыворотку .

Результаты :

Таблица 8

Содержание тестостерона в крови , нмоль /л

Группа	№ п/п	До	Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	Через 4 месяцев	Через 5 месяцев
Контроль	1	54,8	50,2	54,2	55,3	50,9	45,1	52,1
	2	72,4	75,9	70,1	80,7	68,6	57,8	50,9
	3	81,5	75,3	77,5	80,1	59,7	75,4	66,9
1 группа	1	59,6	11,3	10,5	11,8	15,7	10,6	14,1
	2	61,4	15,7	16,5	21,0	19,9	14,8	52,8
	3	83,1	12,2	12,9	14,8	52,4	66,0	44,5
2 группа	1	44,9	8,9	18,8	59,4	46,5	72,6	34,5
	2	47,9	12,3	15,2	49,3	59,9	56,4	25,0
	3	79,2	16,1	21,7	62,9	77,1	63,0	50,4
3 группа	1	50,3	12,7	11,6	55,4	48,7	62,5	44,4
	2	68,8	17,1	15,4	65,9	64,4	70,4	60,7
	3	48,7	21,6	12,9	50,6	46,1	36,4	40,6
4 группа	1	66,3	23,6	43,7	46,0	55,4	67,4	48,0
	2	47,8	15,4	41,8	52,1	54,5	46,5	50,4
	3	45,3	20,2	22,1	45,7	48,3	51,9	52,0

Вывод : из представленных результатов видно , что применение препарата по примеру 16 оказывает регулирующее воздействие на половое поведение , снижая уровень тестостерона до уровня гормона у котлов фазы полового покоя на срок до 5-и месяцев (период наблюдения) . Применение препаратов по примерам 28, 29 и 30 также снижает уровни исследуемых гормонов до базального уровня , однако только на промежуток от 1 недели (4 группа) до 1 месяца (2-4 группа) , после чего их концентрации повышаются до

уровня, соответствующего периоду половой активности. При применении препаратов по примерам 28, 29 и 30 отмечается вялость животных и гипотония.

Пример 32. (pH > 6)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиденглицерола, 100 г полиоксиэтилированного -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г D-пантенола, 5 г N-метил Λ -(1,2/?, 3*R*,4*P*,5*S*-пентагидроксигексил)-октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата. Перемешивали при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Значение pH при контроле ионометром с входным сопротивлением >2 ГОм составило 7,78. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 982 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 7,80;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,18 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 151,01 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,33 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сПз.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 7,84;
4. Содержание ципротерона ацетата 4,31 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 118,38 мг/см³;
6. Содержание пророксана 7,52 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сПз.

Таким образом, при pH выше 6 препарат не стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 33. (pH < 4)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 391 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиденглицерола, 100 г полиоксиэтилированного -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г D-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2*P*,3*P*,4*P*,5*S*-пентагидроксигексил)-октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 3,37 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г бутироксана, 100 г мелатонина и 10 г ципротерона ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением трихлоруксусной кислоты до значения 3,02. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 23 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 1005 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,15 г/см³;
3. pH 3,35;
4. Содержание ципротерона ацетата 11,33 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 117,16 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,79 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сПз.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 3,25;
4. Содержание ципротерона ацетата 10,94 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 115,72 мг/см³;

6. Содержание пророксана 11,65 мг/см³

7. Вязкость - 4,6 сПз .

Таким образом , при рН ниже 4 препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет .

При исследовании на животных у опытных групп наблюдалось сильное устойчивое покраснение кожного покрова в месте нанесения препарата , что вызывало образование кожной складки толщиной 0,3 мм, которая не исчезала через 20 минут ; животные проявляли беспокойство , старались счесать препарат .

Формула изобретения

1. Способ регулирования полового поведения самцов животных , включающий введение мелатонина и гестагена , отличающийся тем , что дополнительно вводят тропный к задним ядрам гипоталамуса α -адреноблокатор , при этом совокупность указанных биологически активных веществ вводят в терапевтических дозах в любой период полового цикла ;
2. Способ по п.1, отличающийся тем , что в качестве α -адреноблокатора , тропного к задним ядрам гипоталамуса , используют ~~про~~роксан и(или) бутироксан ;
3. Фармацевтическая композиция для регулирования полового поведения самцов животных , предназначенная для трансдермального введения «Спот -он», имеющая рН в интервале от 4,0 до 6,0 и содержащая терапевтические количества мелатонина , гестагена и α -адреноблокатора , тропного к задним ядрам гипоталамуса , при следующем соотношении компонентов (масс.%):

Гестаген	Терапевтические количества
Мелатонин	Терапевтические количества
α - Адреноблокатор , тропный к задним ядрам гипоталамуса	Терапевтические количества
N- метил -N-(1,2 R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)-октадеканамид	0,5
D-пантенол	0,5
Полиоксиэтилированный α -токоферол	9,3-10,2
Полиоксиэтилированный ланолин	1
Карбоновая кислота	0,1-1,1
3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол	0,1
N,N-диэтилтолуамид	13,9-15,3
1,2-изопропилиденглицерол	18,6-20,4
1,2,3-триацетоксипропан	до 100

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем , что в качестве гестагена используют 6-хлор -1 β ,2 β -дигидро -17-гидрокси -3'Н-

циклопропа [1,2]прегна-1,4,6-триен-3,20-дионацетат (ципротерона ацетат) или (и) 17 α -цианометил-17 β -гидроксизстра-4,9-диен-3-он (диеногест), или (и) (6RJR,8R,9S, 10R, 13S, 14S, 15S, 16S, 17S)-1,3,4,6,6a,7,8,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 15a, 16 -гексадекагидро-10, 13-диметилспиро-[17H-дициклопропа-[6,7:15,16]циклопента [a]фенантрен-17,2'(5'H)-фуран]-3,5'(2H)дион (дроспиренон);

5. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве α -адреноблокатора, тропного к задним ядрам гипоталамуса, используют пророксан или(и) бутироксан.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 201 6/000498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61 K 31/00 (2006.01); A61 K 31/4045 (2006.01); A61 K 31/57 (2006.01); A61 P 15/00 (2006.01)

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)

A61 K 31/00, 31/4045, 31/57, A61 P 15/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PAJ, Esp@cenet, PCT Online, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, PubMed, EAPO, PatSearch

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
D, Y A	RU 2233586 C 1 (ZEINALOV OPXAH AKHMED-OGLY et al.) 10.08.2004, example 2, the claims	1-2 3-5
D, Y	EP 024691 0 A2 (GENE LINK AUSTRALIA LIMITED et al.) 25.11.1987, the abstract, examples 15, 16	1-2
D, Y	MASHKOVSKY M.D. Lekarstvennye sredstva. M., «Novaia volna», 2012, p.262-263	1-2
A	TEMURIANTS N. A. et al. Ekzogennyi melatonin vliiaet na polovoe povedenie krys-samtsov, nakhodiashchikhsia v usloviakh elektromagnitnogo ekranirovaniia. Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta V. I. Vernadskogo. Seriia "Biologiia, khimiia", Simferopol, 2014, v.27(66), No. 4, p.75-80	1-5

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

D See patent family annex.

* 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

17 November 2016 (17.11.2016)

Date of mailing of the international search report

26 January 2017 (26.01.2017)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИ		А 61К 31/00 (2006.01) А 61К 31/4045 (2006.01) А 61К 31/57 (2006.01) А 61Р 15/00 (2006.01)	
Согласно Международной патентной классификации МПК			
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА			
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)			
А 61К 31/00, 31/4045, 31/57, А 61Р 15/00			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки			
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)			
PAJ, Esp@cenet, PCT Online, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, PubMed, EAPO, PatSearch			
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :			
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	
D,Y A	RU 2233586 CI (ЗЕЙНЛОВ ОРХАН АХМЕД -ОГЛЫ и др.) 10.08.2004, пример 2, формула	1-2 3-5	
D,Y	Е Р 0246910 А 2 (GENE LINK AUSTRALIA LIMITED et al.) 25.11.1987, реферат, примеры 15, 16	1-2	
D,Y	МАШКОВ СКИЙ М.Д. Лекарственные средства. М., «Новая волна», 2012, с.262-263	1-2	
A	ТЕМУРЬЯНЦ Н.А. и др. Экзогенный мелатонин влияет на половое поведение крыс -самцов, находящихся в условиях электромагнитного экранирования. Ученые записки Таврического национального университета В.И.Вернадского. Серия "Биология, химия", Симферополь, 2014, т.27(66), № 4, с.75-80	1-5	
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах -аналогах указаны в приложении			
* "A"	Особые категории ссылочных документов : документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"T"	более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение
"E"	более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	"X"	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности
"L"	документ, подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	"Y"	документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда
"O"	документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста
"P"	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	"&"	документ, являющийся патентом м-аналогом
Дата действительного завершения международного поиска		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
17 ноября 2016 (17.11.2016)		26 января 2017 (26.01.2017)	
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП -3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Уполномоченное лицо : Н.Анохина Телефон № 495 531 65 15	