

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
12 декабря 2013 (12.12.2013)

WIPO | РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2013/184024 A1

- (51) Международная патентная классификация:
A61K 39/385 (2006.01) *A61K 9/42* (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01) *A61P 15/08* (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: РСТ/RU2012/000912
- (22) Дата международной подачи:
08 ноября 2012 (08.11.2012)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
2012123606 07 июня 2012 (07.06.2012) RU
- (72) Изобретатель; и
- (71) Заявитель : **ЮДИН, Сергей Михайлович (YUDIN, Sergej Mikhajlovich)** [RU/RU]; ул. Пенягинская, 12, к. 1, кв. 5 Москва, 123222, Moscow (RU).
- (72) Изобретатели; и
- (71) Заявители (только для US): **ЮДИН, Владимир Сергеевич (YUDIN, Vladimir Sergeevich)** [RU/RU]; ул. Пенягинская, 12, к.1, кв. 5 Москва, 123222, Moscow (RU). **СОВЕТКИН, Станислав Васильевич (SOV-ETKIN, Stanislav Vasil'evich)** [RU/RU]; ул. Голубинская, 29, к.3, кв. 1101 Москва, 127422, Moscow

(RU). **ЕСКИН, Геннадий Владимирович (ESKIN, Gennadij Vladimirovich)** [RU/RU]; 3, кв. 48 Московская область, Подольский р-н, п. Дубровицы, 142132, р. Dubrovitsy (RU). **ЛУНИН, Владимир Глебович (LUNIN, Vladimir Glebovich)** [RU/RU]; ул. Максимова, 6, кв. 34 Москва, 123098, Moscow (RU).

(74) Агент: **ЧИКИН, Иван Анатольевич (CHIKIN, Ivan Anatol'evich)**; а/я 4, Москва, 115372, Moscow (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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: PREPARATION FOR INCREASING SPERM PRODUCTION IN STUD LIVESTOCK AND ROOSTERS AND METHOD FOR THE USE THEREOF

(54) Название изобретения : ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СПЕРМОПРОДУКЦИИ У ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ И ПЕТУХОВ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to veterinary science. The aim of the invention consists in using a chimeric somatostatin-containing protein for increasing sperm production in stud livestock and roosters in the form of a preparation for injection with low adjuvant reactogenicity, thus making it possible to administer injections without causing discomfort to stud livestock and roosters. The preparation for increasing sperm production in stud livestock and roosters is in the form of a suspension of a chimeric protein with water-insoluble enzyme-inactive chloramphenicol acetyltransferase without 10 C-terminal amino acids, an amino acid spacer (Sp) n, where n = 1, 2, 4, and 8, and somatostatin-14 having the amino acid sequence AGCFWKFTFTSC in refined vegetable oil with an addition of beeswax. The method for increasing sperm production in stud livestock and roosters involves two subcutaneous injections, 14 days apart, of a preparation in the form of a suspension of a chimeric protein with water-insoluble enzyme-inactive chloramphenicol acetyltransferase without 10 C-terminal amino acids, an amino acid spacer (Sp) n, where n = 1, 2, 4, and 8, and somatostatin-14 having the amino acid sequence AGCFWKFTFTSC in refined vegetable oil with an addition of beeswax, administered to roosters or livestock, upon reaching physiological maturity, in the amount of 50-200 micrograms of protein per 1 kilogram of body weight.

(57) Реферат: Изобретение относится к ветеринарии. Задача изобретения заключается в использовании химерного соматостатинсодержащего белка для повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов в виде препарата для инъекций с низкой реактогенностью адьюванта, позволяющего осуществлять инъекции без болезненных ощущений производителям сельскохозяйственных животных и петухам. Препарат для повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)n, где n=1, 2, 4, 8 и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKFTFTSC в рафинированном растительном масле с добавлением пчелиного воска. Способ повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов предусматривает двукратную подкожную инъекцию с интервалом в 14 суток препарата в виде суспензии

[продолжение на следующей странице]

WO 2013/184024 A1



TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где n=1, 2, 4, 8 и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKFTFTSC в рафинированном растительном масле с добавлением пчелиного воска петухам или сельскохозяйственным животным по достижении физиологической зрелости из расчета 50-200 мкг белка на 1 кг массы тела.

**Препарат для повышения спермопродукции
у производителей сельскохозяйственных животных
и петухов и способ его применения**

Область применения

5 Изобретение относится к ветеринарии, а конкретно к препарату для
повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных
животных и петухов и способу его применения. Изобретение предназначено
для повышения репродуктивной способности производителей
сельскохозяйственных животных и петухов с целью их более эффективного
10 использования за счет повышения объем эякулята при значительном
снижении брака спермы по биологическим показателям (подвижность
сперматозоидов, количество живых сперматозоидов и их морфологическая
полноценность), что в итоге повышает рентабельность искусственного
осеменения животных.

15 **Известный уровень**

Современная ветеринарная наука решает проблему повышения
репродуктивных способностей производителей сельскохозяйственных
животных и птицы, применяя биологически активные препараты -
витамины, макро-микроэлементы, растительные препараты, а также
20 используя физиологические методы - дозированный прямой контакт самцов-
производителей с половозрелыми самками животных в состоянии охоты.

Химические препараты дорогостоящие и не всегда гарантируют
положительный эффект. Из данных литературы известен стимулирующий и
адаптогенный эффект экстрактов родиолы розовой. При скармливании
25 хрякам-производителям в течение 60 дней препарата из высушенных корней
родиолы розовой авторы (А.Г. Нарижный, А.Ч. Джамалдинов, Ветеринария,
№10, 2003) обнаружили повышение объема эякулята на 7,9-13,8%, с
сохранением на контрольном уровне концентрации сперматозоидов. По
окончании подкормки биологические показатели спермы возвращались к
30 первоначальному уровню.

Стимулирующим эффектом на спермопродукцию быков-производителей оказывает препарат на основе инаktivированной биомассы галобактерий *Halobacterium halobium*, содержащий аминокислоты, липиды, водо- и жирорастворимые витамины (Г.В. Ескин, Н.А. Комбарова, Р.А. Корнилин, Проблемы биологии продуктивных животных №4, 2011). При скормлинии быкам-производителям препарата на основе галобактерий («Баксин - вет») авторы отмечали сокращение количества выбракованных эякулятов, улучшение качества нативного семени, повышение выживаемости криоконсервированной спермы после оттаивания в течение 5 часов вне организма при температуре 37°C. Эффект сохранялся в течение 30 суток после окончания скормливания препарата, в последующем показатели спермопродукции возвращались на уровень предварительного периода.

В исследованиях С.Околышева, Н.Карпова, Р.Корнилина показано стимулирующее влияние препарата «Баксин-вет» на продуктивные характеристики хряков-производителей. Ежедневное применение хрякам-производителям препарата «Баксин-вет» в течение трех недель в дозе 5 и 10 мг на 1 кг живой массы при содержании хряков даже на хозяйственном рационе приводило к увеличению объема эякулята и количества сперматозоидов в сперме. (С.Околышев, Н.Карпова, Р.Корнилин. «Влияние препарата «Баксин-вет» на спермопродукцию хряков и многоплодие свиноматок в условиях интенсивного производства свинины», «Свиноводство» №2, 2009).

В работе З.П.Комовой «Повышение воспроизводительной функции хряков с использованием биологически активных веществ» (диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, ВНИИЖ, Дубровицы, 2001г.) показано, что подкормка хряков - производителей биологически активными препаратами «СГОЛ» и «Стимульгин» оказывает положительное влияние на проявление рефлексов совокупления и эрекции у производителей, повышает объем эякулята и содержание спермиев в эякуляте.

В исследованиях С.А.Холева установлено положительное влияние селеносодержащего препарата «Деполен» для коррекции воспроизводительной функции быков - производителей («Применение селеносодержащего препарата «Деполен» для коррекции
5 воспроизводительной функции быков - производителей», Воронеж, 2000).

В исследованиях, представленных в международной заявке WO 03/064619 (WO 03/064619 A2, МПК A61K 38/00, 20036), повышение сперматогенеза обеспечивается за счет активации фактора VEGF, индуцирующего увеличение васкуляризации ткани половых желез.

10 Иной метод увеличения спермопродукции производителей сельскохозяйственных животных и птицы основан на повышении концентрации в организме эндогенного соматотропина за счет индукции синтеза аутосоматостатиновых антител. Это приводит к снижению концентрации эндогенного соматостатина и повышению содержания
15 соматотропина, что, в свою очередь, оказывает стимулирующее влияние на рост и пролиферацию клеток половых желез животных.

Соматостатин - биологически активный тетрадекапептид, вырабатывающийся в гипоталамусе и желудочно-кишечном тракте животных. Впервые биологическая активность вещества, впоследствии
20 определенная как соматостатиновая, была обнаружена в 1968 году Крюликом. В последующем, из гипоталамуса животных было выделено вещество, представляющее собой низкомолекулярный пептид, обладающий способностью регулировать концентрацию гормона роста в организме животных.

25 Соматостатин-14 оказывает сильное ингибирующее действие на ряд гормонов (соматотропин, тиреотропный гормон (ТТГ), инсулин, глюкагон, гастрин, пепсин), инициирует угнетение секреции желудочных ферментов, поджелудочной железы, тонкого отдела кишечника, замедление моторики желудочно-кишечного тракта и эвакуации его содержимого.

30 Изучение аминокислотного состава соматостатина у различных представителей животного царства показало достаточную степень гомологии пептидов, синтезируемых живыми организмами, находящимися

на различных ступенях эволюционного развития. Аминокислотная последовательность соматостатина-14 идентична у живых организмов - от рыб до млекопитающих.

Широкий спектр физиологического действия соматостатина-14 и отсутствие, в отличие от гормона роста, видовой специфичности для млекопитающих явились основанием для изучения возможности его использования с целью оптимизации выращивания и откорма, повышения молочной продуктивности животных.

В США, Канаде, Великобритании более тридцати лет назад были выполнены отдельные работы по активной иммунизации животных (крупный рогатый скот, овцы, свиньи) против соматостатина-14 (Spenser et al). Авторы исследований отмечают, что по динамике увеличения массы тела в одинаковых условиях содержания иммунизированные животные превосходили контрольных особей на 20-30%, при этом в крови обнаруживалось повышенное содержание эндогенного соматотропного гормона. В процессе исследований было обнаружено сокращение сроков откорма, повышение надоев молока и, как следствие этого, снижение непроизводительных расходов на единицу получаемой животноводческой продукции. В дальнейшем были проведены эксперименты с разными видами животных. Изучали влияние пассивной и активной иммунизации на уровень гормонов, динамику увеличения массы тела животных и другие параметры. Введение антисоматостатиновой сыворотки крысам приводило к повышению концентрации эндогенного гормона роста, пассивная антисоматостатиновая иммунизация овец обуславливала увеличение времени нахождения пищи в желудочно-кишечном тракте, повышение активности желудочных ферментов. Активная иммунизация животных белками, полученными в результате химического связывания синтетического соматостатина с белками-носителями, приводила к повышению уровней концентрации гормона роста, инсулинового ростового фактора, гастрина и других функционально связанных с соматостатином биологически активных соединений. Результатом активной

антисоматостатиновой иммунизации являлось увеличение массы тела животных на 8-17%.

Метод соматостатиновой иммунокоррекции лишен многих недостатков, возникающих при использовании анаболических гормонов или
5 рекомбинантного соматотропина. Механизм действия основан на временном связывании эндогенного соматостатина-14 специфическими антителами и возрастании концентрации эндогенного соматотропного гормона в физиологических пределах. Однако широкое применение метода активной иммунизации животных против эндогенного соматостатина-14 длительное
10 время было невозможно, вследствие его высокой стоимости, поскольку основным путем получения пептида являлся химический синтез, что экономически не позволяло реализовать данный подход на практике. Поскольку небольшие размеры соматостатина-14 не позволяют его прямой микробный синтез с помощью технологии рекомбинантной ДНК, описано
15 несколько способов его синтеза в форме химерных белков с последующим выделением целевого продукта, не давших удовлетворительных результатов. Основным недостатком упомянутых методов является крайне низкая иммуногенность полученных препаратов в отношении соматостатина, обусловленная его маскированием в молекуле химерного
20 белка, вследствие чего данные методы получения химерных белков не нашли широкого практического использования (Itakura R. Et al., 1977 Expression in E. Coli of a chemically synthesized gene of hormone somatostatin, Science, 1986, 1056-1063; Шишкина А.А. и др. Синтез фрагмента генов соматостатина. Химия природных соединений, 1988, №6, с.614-615).

Известен способ конструирования химерных соматостатинсодержащих белков с применением аминокислотного спейсера, содержащего аргинин и пролин, обуславливающего локализацию соматостатина на поверхности белка-носителя и, тем самым, высокую иммуногенность препарата (RU 2031121 C1, МПК C12N 15/12, 1995).
25 Конструкция состоит из водонерастворимого белка - носителя (фрагмента бактериальной хлорамфениколацетилтрансферазы без 10 С-концевых аминокислот), тетрамерного спейсера и С-концевого соматостатина-14.
30

Молекулярный вес химерного белка составляет 28 кДа. Данный химерный белок экспрессируется штаммом кишечной палочки В-6519, трансформированным плазмидой pC(Sp)4 S. Штамм депонирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (ВКПМ) под номером В-6519. Химерный белок с экспонированным соматостатинным представляет собой водонерастворимую ферментативно неактивную хлорамфениколацетилтрансферазу без 10 С-концевых аминокислотных остатков, к которой через спейсерную последовательность присоединена аминокислотная последовательность соматостатина-14. Метод 5 антисоматостатиновой иммунизации животных с использованием указанного химерного соматостатинсодержащего белка используется в промышленном животноводстве (RU 2034457 C1, МПК A01K 67/02, 1995).

Известно, когда для приготовления готовой лекарственной формы препарата для повышения продуктивности сельскохозяйственных 15 животных, содержащего эффективное количество химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp) n , где $n = 1, 2, 4, 8$ и последовательностью соматостатина-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKFTFTSC 20 использовали в качестве адъюванта неполный адъювант Фрейнда (RU 2034457 C1, МПК A01K 67/02, 1995). Однако высокая реактогенность адъюванта, наличие болезненных ощущений у животных при его введении привели к необходимости поиска других адъювантных систем.

Известно использование препарата, содержащего эффективное 25 количество химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp) n , где $n = 1, 2, 4, 8$ и последовательностью соматостатина-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKFTFTSC в липосомальной форме (RU 2337708 C1, 30 МПК A61K 39/385, 2006) в данном случае неприемлемо вследствие незначительной концентрации действующего вещества в удельном объеме ($< 1 \cdot 10^{-3}$ г/мл). Для животного массой тела более 500 кг потребовалось бы

введение около двадцати миллилитров препарата, что является на практике весьма проблематичным обстоятельством.

Сущность изобретения

Задача изобретения заключается в использовании химерного соматостатинсодержащего белка для повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов в виде препарата для инъекций с низкой реактогенностью адьюванта, позволяющего осуществлять инъекции без болезненных ощущений производителям сельскохозяйственных животных и петухам.

Решение этой задачи обеспечивает препарат для повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где n= 1,2,4,8 и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFSTSC в рафинированном растительном масле с добавлением пчелиного воска.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения препарат содержит химерный белок с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где n= 1,2,4,8 и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFSTSC из расчета 250-1000 мг указанного химерного белка на 100 мл рафинированного растительного масла, включающего 0,9-1,1 мас.% пчелиного воска.

Использование в качестве адьюванта для такого рода препарата растительного масла, полностью метаболизирующегося в организме животного, позволяет в значительной степени снизить уровень реактогенности адьюванта и создает необходимые условия для постепенного поступления действующего вещества в организм животного («депо» препарата). Могут использоваться подсолнечное, хлопковое и арахисовое масла. Механизм действия препарата основан на временном блокировании активности эндогенного соматостатина

сельскохозяйственных животных и петухов, повышении концентрации соматотропного гормона и усилении активности сперматогенеза. Наличие пчелиного воска в конечной прописи препарата обосновано необходимостью достижения равномерности распределения химерного белка в объеме масла, снижения скорости седиментации химерного белка, что особенно важно при проведении инъекций животным с помощью шприцев-автоматов.

Способ повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов предусматривает двукратную подкожную инъекцию с интервалом в 14 суток препарата в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где $n = 1, 2, 4, 8$ и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFSTSC в рафинированном растительном масле с добавлением пчелиного воска петухам или сельскохозяйственным животным по достижении физиологической зрелости из расчета 50-200 мкг белка на 1 кг живой массы тела.

В предпочтительном варианте осуществления используют препарат в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где $n = 1, 2, 4, 8$ и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFSTSC в количестве из расчета 250-1000 мг указанного химерного белка на 100 мл рафинированного растительного масла, включающего 0,9-1,1 мас.% пчелиного воска.

Осуществление изобретения и эффективность препарата

Возможность осуществления изобретения поясняется примером получения препарата для повышения сперматогенеза у производителей сельскохозяйственных животных и петухов.

Полученный и очищенный от примесей препарат белка растворяют в буфере 0,2 М трис- HCL pH 8,0, содержащем 6М гуанидинхлорид и 2М МЭДТА. Добавляют 50-кратный молярный избыток β-меркаптоэтанола в

расчете на количество S-S групп химерного белка и раствор быстро разбавляют 10-кратным объемом буфера без гуанидинхлорида. Образовавшийся преципитат гибридного белка отделяют центрифугированием в течение 15 минут при 12000 g и температуре 4 °C и
5 лиофильно высушивают для последующего хранения или приготовления масляной суспензии.

Для приготовления готовой формы препарата используют рафинированное растительное масло и пчелиный воск. В растительное масло добавляют пчелиный воск из расчета 0,9%. Масло нагревают до
10 температуры 45-50 °C, перемешивая, достигают полного растворения воска. Затем масло с воском охлаждают до температуры 35-37 °C и добавляют навеску сухого белка из расчета 250 мг на 100 мл адьюванта. Суспензию гомогенизируют в течение 1-2 минут и передают на разливочное оборудование. Готовую эмульсию препарата расфасовывают в тару
15 (флаконы стеклянные и шприцы одноразовые). При иной концентрации компонентов препарат приготавливается аналогично. Предпочтительными являются следующие содержания компонентов на 100 мл рафинированного растительного масла: 250 мг. химерного белка – 0,9 мас.% пчелиного воска; 500 мг. химерного белка – 1,0 мас.% пчелиного воска; 1000 мг. химерного
20 белка – 1,1 мас.% пчелиного воска.

Эффективность применения препарата для повышения сперматогенеза у производителей сельскохозяйственных животных и петухов, находящихся в стадии физиологической зрелости, иллюстрируется следующими примерами.

25 В условиях промышленного свиноводческого комплекса хрякам-производителям крупной белой породы и породы дюрок был введен препарата двукратно с интервалом 14 суток из расчета 50-200 мкг рекомбинантного белка на 1 кг живой массы тела.

У хряков-производителей до и после применения препарата
30 установленным порядком осуществляли взятие спермы и определяли объём эякулята, концентрацию сперматозоидов в эякуляте и количество сперматозоидов.

Показатели спермопродукции хряков при применении препарата в дозе 50 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели качества спермы	До обработки	До обработки, %	Через 30 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 60 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 90 дней после второй обработки	В % к исходному
Хряки крупной белой породы								
Объём эякулята, мл	212,2±7,8	100	262,3±19,1	123,6	266,0±19,3	125,4	249,7±15,1	117,7
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	285,2±14,7	100	319,8±18,3	112,1	325,5±19,2	114,1	313,3±18,4	109,9
Количество полученных спермодоз от одного животного	16,2±1,1	100	22,4±1,9	138,3	23,1±1,7	142,6	20,9±1,6	129,0
Хряки породы дюрок								
Объём эякулята, мл	172,0±14,9	100	205,1±10,3	119,2	217,3±12,5	126,3	226,5±11,8	131,7
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	292,0±14,7	100	310,5±16,8	106,3	321,2±17,7	110,0	279,8±15,6	95,6
Количество полученных спермодоз от одного животного	13,4±1,1	100	17,0±1,4	126,9	18,6±1,2	138,8	16,9±0,9	126,1

Препарат оказал положительное влияние на спермопродукцию

5 хряков.

После первой инъекции препарата животным крупной белой породы объём эякулята хряков увеличился на 5,8-13,8%, через 30 -60 дней после второй инъекции объём эякулята вырос на 23,6-25,4%, так же повысилась концентрация сперматозоидов в эякуляте на 12,1-14,1%, что повлияло на увеличение количества полученных спермодоз на 38,3-42,6%. Близкие показатели спермопродукции были обнаружены при применении препарата и у хряков породы дюрок.

Показатели спермопродукции хряков при применении препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблице 2.

10

Таблица 2

Показатели качества спермы	До обработки	До обработки, %	Через 30 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 60 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 90 дней после второй обработки	В % к исходному
Хряки крупной белой породы								
Объём эякулята, мл	218,1±6,3	100	259,4±18,2	118,9	254,3±20,1	116,6	247,3±14,2	113,4
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	279,4±15,2	100	313,4±19,5	112,2	318,1±18,4	113,8	305,3±14,2	109,3
Количество полученных спермодоз от одного животного	15,8±1,1	100	21,3±1,7	134,8	21,9±1,5	138,6	19,9±1,5	125,9
Хряки породы дюрок								
Объём эякулята, мл	178,1±13,8	100	202,3±8,5	113,6	215,2±14,3	120,8	221,5±13,9	124,4

Продолжение Таблицы 2

Показатели качества спермы	До обработки	До обработки, %	Через 30 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 60 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 90 дней после второй обработки	В % к исходному
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	289,0±13,5	100	308,8±14,7	106,9	322,1±18,5	111,5	292,1±14,1	101,0
Количество полученных спермодоз от одного животного	13,1±0,9	100	16,7±1,2	127,4	17,7±1,5	135,1	15,7±1,8	119,8

Препарат в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела также оказал положительное влияние на спермопродукцию хряков. Через 30-60 дней после второй инъекции препарата объём эякулята хряков увеличился на 18,9-16,6%, так же повысилась концентрация сперматозоидов в эякуляте на 12,2-13,8%, что повлияло на увеличение количества полученных спермодоз на 34,8-38,6%. Близкие показатели спермопродукции при применении препарата были обнаружены и у хряков породы дюркок.

Показатели спермопродукции хряков при применении препарата в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблице 3.

Препарат в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела также оказал положительное влияние на спермопродукцию хряков. Через 30-60 дней после второй инъекции препарата объём эякулята хряков увеличился на 16,5-15,9%, так же повысилась концентрация сперматозоидов в эякуляте на 11,1-12,9%, что повлияло на увеличение количества полученных спермодоз на 29,1-37,1%. Близкие показатели спермопродукции при применении препарата были обнаружены и у хряков породы дюркок.

Таблица 3

Показатели качества спермы	До обработки	До обработки, %	Через 30 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 60 дней после второй обработки	В % к исходному	Через 90 дней после второй обработки	В % к исходному
Хряки крупной белой породы								
Объём эякулята, мл	209,1±6,3	100	243,6±17,4	116,5	242,3±19,1	115,9	230,0±13,2	109,9
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	282,4±18,4	100	313,8±16,5	111,1	318,8±17,6	112,9	298,8±11,1	105,8
Количество полученных спермодоз от одного животного	15,1±1,4	100	19,5±1,3	129,1	20,7±1,8	137,1	18,7±1,6	123,8
Хряки породы дюрок								
Объём эякулята, мл	178,1±13,8	100	202,3±8,5	113,6	215,2±14,3	120,8	221,5±13,9	124,4
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	289,0±13,5	100	308,8±14,7	106,9	322,1±18,5	111,5	292,1±14,1	101,0
Количество полученных спермодоз от одного животного	13,1±0,9	100	16,7±1,2	127,4	17,7±1,5	135,1	15,7±1,8	119,8

Изучение влияния препарата на спермопродукцию быков - производителей проводили в организациях по искусственному осеменению сельскохозяйственных животных. Масляную суспензию препарата

животным вводили подкожно в дозе 50-200 мкг белка на 1 кг массы тела двукратно с интервалом 14 суток между инъекциями.

У быков-производителей до и после применения препарата установленным порядком осуществляли взятие спермы и определяли объём эякулята, концентрацию сперматозоидов в эякуляте, количество полученных спермодоз и процент брака спермы по биологическим показателям качества спермы (количество сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, выживаемость).

Показатели спермопродукции быков - производителей при применении препарата в дозах 50, 100 и 200 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблицах 4 - 6.

Результаты экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у быков-производителей в результате применения препарата.

Так объём эякулята, взятый у быков голштинской породы через 90 суток после первой инъекции препарата в дозе 50 мкг на 1 кг живой массы тела (таблица 4) увеличился на 28,7%, у производителей айрширской породы этот показатель возрос на 22,2%.

В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (активность сперматозоидов, их выживаемость через 5 часов).

Итогом применения препарата на быках-производителях в дозе 50 мкг на 1 кг живой массы тела является увеличение количества полученных спермодоз – на 23,4- 34,7% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

Анализ показателей спермопродукции быков-производителей после применения препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела (таблица 5) свидетельствует о положительном влиянии препарата на контролируемые показатели. Так объём эякулята, взятый у быков голштинской породы через 90 суток после первой инъекции препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела увеличился на 27,8%, у производителей айрширской породы этот показатель возрос на 20,7%.

Таблица 4

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через...		
		30 суток	60 суток	90 суток
Голштинская порода				
Средний объем эякулята, мл	3,90 ±0,15	4,23±0,10	4,37±0,12	5,02±0,11
Подвижность сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, баллы	7,02±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	1,23±0.09	1,20±0.06	1,18±0.05	1,18±0.05
Активность сперматозоидов, баллы	3,31±0,25	3,82±0,18	3,90±0,16	3,95±0,16
Подвижность сперматозоидов, через 5 часов после инкубации при 37°C, баллы	1,46±0,23	1,52±0,22	1,59±0,20	1,59±0,20
Брак спермы по биологическим показателям, %	51,2±5,6	39,7±4,9	35,7±2,2	35,8±2,1
Количество полученных спермодоз от одного животного	726±35	959±26	978±15	978±15
Айрширская порода				
Средний объем эякулята, мл	4,19±0,17	4,61±0,14	4,88±0,12	5,12±0,13
Подвижность сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, баллы	7,01±0.03	7,0±0,02	7.0±0,02	7.05±0,04
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	1,40±0,10	1,36±0,07	1,32±0,09	1,29±0,06

Продолжение Таблицы 4

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через...		
		30 суток	60 суток	90 суток
Активность сперматозоидов, баллы	3,77±0,32	3,47±0,28	3,89±0,21	4,19±0,23
Подвижность сперматозоидов через 5 часов после инкубации при 37°C, баллы	0,80±0,18	1,12±0,19	1,12±0,22	1,11±0,17
Брак спермы по биологическим показателям, %	28,6±8,5	31,0±6,2	26,5±5,3	24,5±5,0
Количество полученных спермодоз от одного животного	1416±42	1520±37	1675±28	1747±28

В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (активность сперматозоидов, их выживаемость через 5 часов).

- 5 Итогом применения на быках-производителях препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела является увеличение количества полученных спермодоз – на 22,1- 34,5% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

- 10 Анализ показателей спермопродукции быков-производителей после применения препарата в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела (таблица 6) свидетельствует о положительном влиянии препарата на контролируемые показатели. Так объем эякулята, взятый у быков голштинской породы через 90 суток после первой инъекции препарата в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела увеличился на 24,5%, у производителей айрширской породы этот
- 15 показатель возрос на 19,6%.

Таблица 5

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через...		
		30 суток	60 суток	90 суток
Голштинская порода				
Средний объем эякулята, мл	3,85 ±0,12	4,18±0,13	4,22±0,15	4,92±0,10
Подвижность сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, баллы	7,02±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	1,22±0,08	1,18±0,04	1,16±0,05	1,17±0,03
Активность сперматозоидов, баллы	3,36±0,25	3,82±0,18	3,88±0,14	3,93±0,18
Подвижность сперматозоидов, через 5 часов после инкубации при 37°С, баллы	1,42±0,23	1,48±0,24	1,54±0,21	1,56±0,18
Брак спермы по биологическим показателям, %	49,3±4,9	38,7±4,6	34,7±2,1	34,8±2,5
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	722±32	941±28	968±15	971±15
Айрширская порода				
Средний объем эякулята, мл	4,16±0,15	4,55±0,14	4,78±0,11	5,0 2±0,15
Подвижность сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, баллы	7,02±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02	7,06±0,05
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	1,38±0,11	1,33±0,08	1,30±0,10	1,30±0,07
Активность сперматозоидов, баллы	3,76±0,31	3,44±0,25	3,82±0,20	4,11±0,25

Продолжение Таблицы 5

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через...		
		30 суток	60 суток	90 суток
Подвижность сперматозоидов через 5 часов после инкубации при 37°C, баллы	0,81±0,17	1,10±0,15	1,11±0,23	1,10±0,15
Брак спермы по биологическим показателям, %	29,8±6,5	31,5±5,2	27,5±4,2	25,5±5,2
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	1408±38	1505±32	1637±24	1719±21

В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (активность сперматозоидов, их выживаемость через 5 часов).

- 5 Итогом применения на быках-производителях препарата в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела является увеличение количества полученных спермодоз – на 20,5- 34,6 % и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

Таблица 6

10

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через...		
		30 суток	60 суток	90 суток
Голштинская порода				
Средний объем эякулята, мл	3,92 ±0,11	4,19±0,12	4,20±0,15	4,88±0,11
Подвижность сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, баллы	7,02±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	1,21±0,07	1,16±0,03	1,14±0,04	1,16±0,03

Продолжение Таблицы 6

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через...		
		30 суток	60 суток	90 суток
Активность сперматозоидов, баллы	3,34±0,23	3,81±0,19	3,885±0,14	3,90±0,18
Подвижность сперматозоидов, через 5 часов после инкубации при 37°C, баллы	1,43±0,22	1,49±0,22	1,53±0,20	1,52±0,16
Брак спермы по биологическим показателям, %	45,3±4,2	36,7±4,4	33,7±2,1	35,8±2,5
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	719±31	938±26	962±14	968±15
Айрширская порода				
Средний объем эякулята, мл	4,17±0,15	4,58±0,12	4,77±0,11	4,99±0,14
Подвижность сперматозоидов с прямолинейно-поступательным движением, баллы	7,01±0,02	7,0±0,02	7,0±0,02	7,04±0,03
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	1,34±0,10	1,31±0,07	1,30±0,12	1,32±0,06
Активность сперматозоидов, баллы	3,66±0,28	3,54±0,23	3,80±0,17	4,08±0,22
Подвижность сперматозоидов через 5 часов после инкубации при 37°C, баллы	0,84±0,16	1,09±0,13	1,12±0,19	1,12±0,15
Брак спермы по биологическим показателям, %	28,7±6,5	30,5±4,6	26,9±4,3	25,8±4,2
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	1395±33	1487±28	1617±18	1682±20

Аналогичные эксперименты были проведены на баранах вятской (нолинской) породы.

Масляную суспензию препарата животным вводили подкожно в дозе 50-200 мкг белка на 1 кг массы тела двукратно с интервалом 14 суток между инъекциями (таблицы 7, 8, 9).

У баранов - производителей до и после применения препарата установленным порядком осуществляли взятие спермы и определяли объём эякулята, концентрацию сперматозоидов в эякуляте и количество полученных спермодоз.

Показатели спермопродукции баранов - производителей при применении препарата в дозе 50 мкг на 1 кг живой массы показаны в таблице 7.

Таблица 7

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через		
		30 суток	60 суток	90 суток
Средний объем эякулята, мл	2,05±0,03	2,22±0,02	2,31 ±0,03	2,42±0,04
Средняя подвижность сперматозоидов, баллы	8,0±0,01	8,0±0,01	8,0±0,01	8,0±0,01
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	2,2±0,05	2,17±0,04	2,15±0,02	2,16±0,06
Выживаемость сперматозоидов, часы	259±6,0	282±10,0	293±8,0	305±6,0
Брак спермы по биологическим показателям, %	28,6±8,5	24,5±6,8	22,6±5,5	20,9±5,2
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	32±3,0	36±2,8	38±3,2	41±2,1

Результаты представленных в таблице 7 экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у баранов-производителей в результате применения препарата. Так объем эякулята, взятый у баранов через 90 суток после первой инъекции увеличился на 18,0%. В течение

контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (подвижность, выживаемость сперматозоидов). Итогом применения препарата на баранах-производителях является увеличение количества полученных спермодоз от одного животного на 28,1% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

В Таблице 8 приведены показатели спермопродукции баранов-производителей при применении препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела.

Таблица 8

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через		
		30 суток	60 суток	90 суток
Средний объем эякулята, мл	2,10 ±0,04	2,24±0,05	2,29 ±0,02	2,38±0,04
Средняя подвижность сперматозоидов, баллы	8,0±0,01	8,0±0,01	8,0±0,01	8,0±0,01
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	2,2 ±0,06	2,15±0,05	2,13±0,06	2,15±0,04
Выживаемость сперматозоидов, часы	256±5,0	278±10,0	289±6,0	292±4,0
Брак спермы по биологическим показателям, %	27,7±6,5	24,8±5,2	22,4±4,8	20,4±6,2
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	30±2,0	34±2,2	36±2,8	38±3,1

Результаты представленных в таблице 8 экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у баранов-производителей в результате применения препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела. Так объем эякулята, взятый у баранов через 90 суток после первой инъекции увеличился на 13,3%. В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (подвижность, выживаемость сперматозоидов). Итогом применения препарата на баранах-производителях является увеличение через 90 дней после первой инъекции препарата

количества полученных спермодоз от одного животного на 26,6% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

В таблице 9 приведены показатели спермопродукции баранов-производителей при применении препарата в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела.

Таблица 9

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через		
		30 суток	60 суток	90 суток
Средний объем эякулята, мл	2,07 ±0,02	2,18±0,06	2,23 ±0,04	2,32±0,03
Средняя подвижность сперматозоидов, баллы	8,0±0,01	8,0±0,01	8,0±0,01	8,0±0,01
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	2,20±0,04	2,12±0,03	2,17±0,05	2,17±0,03
Выживаемость сперматозоидов, часы	260±5,0	274±9,0	285±8,0	289±7,0
Брак спермы по биологическим показателям, %	28,8±6,5	25,1±5,2	23,2±4,8	22,4±3,2
Кол-во полученных спермодоз от одного животного	31±2,0	34±2,2	37±3,2	39±4,1

Результаты представленных в таблице 9 экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у баранов-производителей в результате применения препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела.

- 10 Так объем эякулята, взятый у баранов через 90 суток после первой инъекции увеличился на 12,1%. В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (подвижность, выживаемость сперматозоидов). Итогом применения препарата на баранах-производителях является увеличение через 90 дней после первой инъекции препарата
- 15 количества полученных спермодоз от одного животного на 25,8% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

Изучение влияния препарата на продуктивные качества петухов - производителей (двухлинейный гибрид плимутрок и корниш) проводили на птицеводческих предприятиях.

Суспензию препарата птице вводили подкожно в дозе 50-200мкг белка на 1 кг массы тела двукратно с интервалом 14 суток между инъекциями.

У петухов - производителей до и после применения препарата установленным порядком осуществляли взятие образцов спермы и определяли объём эякулята, концентрацию сперматозоидов в эякуляте и количество полученных спермодоз.

Показатели спермопродукции у петухов при применении препарата в дозе 50 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблице 10.

Таблица 10

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через		
		30 суток	60 суток	90 суток
Средний объем эякулята, мл	0,52±0,02	0,57±0,03	0,68±0,05	0,74±0,02
Средняя подвижность, баллы	7,03±0,02	7,02±0,02	7,03±0,03	7,02±0,04
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	2,1±0,05	1,98±0,03	2,01±0,03	1,99±0,04
Выживаемость сперматозоидов, часы	132±8,5	142±6,3	148±3,2	144±3,2
Брак спермы по биологическим показателям, %	15,6±3,5	13,4±2,7	12,5±2,3	11,7±3,2
Кол-во полученных спермодоз	12,0±2,3	13,0±2,7	15,0±2,5	17,0±2,8
Оплодотворяющая способность спермы, %	92	92	93	92

Результаты экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у петухов - производителей в результате применения

препарата. Так объем эякулята, взятый у петухов через 90 суток после первой инъекции увеличился на 42,3%. В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (выживаемость сперматозоидов). Итогом применения препарата на петухах -
 5 производителях является увеличение количества полученных спермодоз на 41,6% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

Показатели спермопродукции у петухов при применении препарата в дозе 100 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблице 11.

Таблица 11

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через		
		30 суток	60 суток	90 суток
Средний объем эякулята, мл	0,49 ±0,03	0,54±0,02	0,65±0,06	0,71±0,03
Средняя подвижность, баллы	7,03±0,02	7,01±0,01	7,02±0,04	7,02±0,06
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	2,11±0,04	1,95±0,04	2,01±0,06	1,98±0,03
Выживаемость сперматозоидов, часы	135±6,5	140±7,3	144±2,2	143±4,2
Брак спермы по биологическим показателям, %	16,7±3,0	14,2±1,7	13,5±1,9	12,2±3,3
Кол-во полученных спермодоз	12,0±3,2	12,0±2,7	14,0±3,2	16,0±2,9
Оплодотворяющая способность спермы, %	92	93	92	93

10 Результаты экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у петухов - производителей в результате применения препарата. Так объем эякулята, взятый у петухов через 90 суток после первой инъекции увеличился на 44,9%. В течение контролируемого периода улучшились качественные показатели взятой спермы (выживаемость
 15 сперматозоидов). Итогом применения препарата на петухах -

производителях является увеличение количества полученных спермодоз на 33,3% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

Показатели спермопродукции у петухов при применении препарата в дозе 200 мкг на 1 кг живой массы тела приведены в таблице 12.

5

Таблица 12

Показатели качества спермы	До введения препарата (исходные)	После введения препарата, через		
		30 суток	60 суток	90 суток
Средний объем эякулята, мл	0,51 ±0,02	0,55±0,03	0,64±0,05	0,69±0,04
Средняя подвижность, баллы	7,03±0,02	7,01±0,01	7,01±0,03	7,01±0,05
Концентрация сперматозоидов, млрд/мл	2,12±0,03	1,96±0,05	2,02±0,03	2,01±0,04
Выживаемость сперматозоидов, часы	137±5,5	141±7,1	145±3,2	144±5,2
Брак спермы по биологическим показателям, %	18,3±4,2	15,7±2,9	14,1±2,7	13,9±4,2
Кол-во полученных спермодоз	12,0±3,2	11,0±2,7	13,0±3,2	15,0±2,7
Оплодотворяющая способность спермы, %	92	93	92	93

Результаты экспериментов свидетельствуют о стимуляции спермопродукции у петухов - производителей в результате применения препарата. Так объем эякулята, взятый у петухов через 90 суток после первой инъекции увеличился на 35,3%. В течение контролируемого периода

улучшились качественные показатели взятой спермы (выживаемость сперматозоидов). Итогом применения препарата на петухах - производителях является увеличение количества полученных спермодоз на 25,0% и снижение процента брака спермы по биологическим показателям.

Формула изобретения

1. Препарат для повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной
- 5 хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где $n = 1, 2, 4, 8$ и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFTSC в рафинированном растительном масле с добавлением пчелиного воска.
2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что он содержит химерный
- 10 белок с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где $n = 1, 2, 4, 8$ и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFTSC из расчета 250-1000 мг
- 15 масла, включающего 0,9-1,1 мас.% пчелиного воска.
3. Способ повышения спермопродукции у производителей сельскохозяйственных животных и петухов, включающий двукратную подкожную инъекцию с интервалом в 14 суток препарата в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной
- 20 хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где $n = 1, 2, 4, 8$ и соматостатином-14 с последовательностью аминокислот AGCFWKTFTSC в рафинированном растительном масле с добавлением пчелиного воска петухам или сельскохозяйственным животным по достижении физиологической зрелости
- 25 из расчета 50-200 мкг белка на 1 кг живой массы тела.
4. Способ по п.3, отличающийся тем, что используют препарат в виде суспензии химерного белка с водонерастворимой ферментативно неактивной хлорамфениколацетилтрансферазой без 10 С-терминальных аминокислот, аминокислотным спейсером (Sp)_n, где $n = 1, 2, 4, 8$ и соматостатином-14 с
- 30 последовательностью аминокислот AGCFWKTFTSC в количестве из расчета 250-1000 мг указанного химерного белка на 100 мл рафинированного растительного масла, включающего 0,9-1,1 мас.% пчелиного воска.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2012/000912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/385 (2006.01) A61K38/31 (2006.01) A61K9/42 (2006.01) A61P 15/08 (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)

A61K 39/385, 9/42, 38/31, A61P 15/08

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)

PatSearch, EMBL, NCBI, PAJ, Espacenet, DWPI, PCT Online, USPTO DP, CIPO (Canada PO), SIPO DB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2034457 C1 (TOVARISHCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIU «VETEK») 10.05.1995, p.5-7, the claims	1-4
Y	RU 2192281 C2 (BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI) 10.11 .2002, p. 4, line 45	1-4
Y	Tekhnologiya lekarstvennykh form, M., «Meditsina», 1991, vol. 1 , p.42	1-4

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

18 March 2013 (18.03.2013)

Date of mailing of the international search report

28 March 2013 (28.03.2013)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2012/000912

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61K 39/385 (2006.01)</i> <i>A61K 38/31 (2006.01)</i> <i>A61K 9/42 (2006.01)</i> <i>A61P 15/08 (2006.01)</i>		
Согласно Международной патентной классификации МПК		
В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА		
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)		
A61K 39/385, 9/42, 38/31, A61P 15/08		
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)		
PatSearch, EMBL, NCBI, PAJ, Espacenet, DWPI, PCT Online, USPTO DP, CIPO (Canada PO), SIPO DB		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2034457 C1 (ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ВЕТЕК») 10.05.1995, с.5-7, формула	1-4
Y	RU 2192281 C2 (БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ) 10.11.2002, с.4, строка 45	1-4
Y	Технология лекарственных форм, М., «Медицина», 1991, том 1, с.42	1-4
☐ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* “А” “Е” “L” “О” “Р”	Особые категории ссылочных документов: документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее 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) документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение “Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности “У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста “&” документ, являющийся патентом-аналогом
Дата действительного завершения международного поиска		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске
18 марта 2013 (18.03.2013)		28 марта 2013 (28.03.2013)
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37		Уполномоченное лицо: И. Горетова Телефон № 495 531 65 15