) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Wirtschaftspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) **206 736**

int.Cl.[3] 3(51) A 23 K 1/17

MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

) WP A 23 K/ 2317 681 (22) 15.07.81 (44) 08.02.84

) siehe (72)
) JUST, HELLMUT,DR.RER.NAT.DIPL.-CHEM.;DD;SCHINKOWSKI, KLAUS,DR.RER.NAT.DIPL.-CHEM.;DD;
TSCHAUSCHEV, PETER,DR. MED. VET.;BG;JEROCH, HEINZ,DR.SC.DIPL.-LANDW.;DD;
) siehe (72)
) PETER KOLBERG ABT. FFOS VEB BERLIN-CHEMIE 1199 BERLIN GLIENICKER WEG 125-127

) **VERFAHREN ZUR ANWENDUNG ERGOTROPER WIRKSTOFF-KOMBINATIONEN IN DER RINDERAUFZUCHT UND MAST**

7) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Anwendung ergotroper Wirkstoffkombinationen — in der ıfzucht und Mast von Rindern —. Als ergotrope Wirkstoffkombinationen werden Kombinationen ›n 6-Methyluracil und N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid verwendet. In den ›mbinationen sind die beiden Wirkstoffe in solchen Mengen enthalten, daß ihr Gehalt im Futter vischen 5 und 100 ppm, vorzugsweise 10–75 ppm beträgt. Dabei ist die Gesamtmenge beider 'irkstoffe im Futter höchstens 125 ppm, vorzugsweise jedoch höchstens 90 ppm. Die ›mbinationen der beiden Wirkstoffe können in Form eines Prämix auf inerten organischen oder ıorganischen Trägern oder anderen, für die Aufzucht und Mast erforderlichen Stoffen wie Milch der Milchpulver verwendet werden.

) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Wirtschaftspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) 206 736

int.Cl.³ 3(51) A 23 K 1/17

MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

) WP A 23 K/ 2317 681 (22) 15.07.81 (44) 08.02.84

) siehe (72)
) JUST, HELLMUT,DR.RER.NAT.DIPL.-CHEM.;DD;SCHINKOWSKI, KLAUS,DR.RER.NAT.DIPL.-CHEM.;DD;
TSCHAUSCHEV, PETER,DR. MED. VET.;BG;JEROCH, HEINZ,DR.SC.DIPL.-LANDW.;DD;
) siehe (72)
) PETER KOLBERG ABT. FFOS VEB BERLIN-CHEMIE 1199 BERLIN GLIENICKER WEG 125-127

) VERFAHREN ZUR ANWENDUNG ERGOTROPER WIRKSTOFF-KOMBINATIONEN IN DER RINDERAUFZUCHT UND MAST

7) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Anwendung ergotroper Wirkstoffkombinationen — in der ıfzucht und Mast von Rindern —. Als ergotrope Wirkstoffkombinationen werden Kombinationen ɔn 6-Methyluracil und N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid verwendet. In den ɔmbinationen sind die beiden Wirkstoffe in solchen Mengen enthalten, daß ihr Gehalt im Futter vischen 5 und 100 ppm, vorzugsweise 10–75 ppm beträgt. Dabei ist die Gesamtmenge beider irkstoffe im Futter höchstens 125 ppm, vorzugsweise jedoch höchstens 90 ppm. Die ɔmbinationen der beiden Wirkstoffe können in Form eines Prämix auf inerten organischen oder ıorganischen Trägern oder anderen, für die Aufzucht und Mast erforderlichen Stoffen wie Milch ıer Milchpulver verwendet werden.

Zur PS Nr. 206736...
ist eine Zweitschrift erschienen.
(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs.1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

231768 1

Verfahren zur Anwendung ergotroper Wirkstoff-Kombinationen in der Rinderaufzucht und Mast

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anwendung verschiedener Kombinationen von verschiedenen ergotrop wirkenden Verbindungen in der Aufzucht und Mast von Rindern.
Die Erfindung betrifft ferner ein solches Verfahren zur Anwendung von Kombinationen ergotrop wirkender Verbindungen, in denen die Kombination aus N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinon-diimin sowie 6-Methyluracil in verschiedenen Mengenrelationen besteht.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß in der Aufzucht und Mast verschiedener Tierarten wie Geflügel, Rinder und Schweine Zusatzstoffe verwendet werden, deren Applikation an die Tiere als Bestandteil des Futters eine Reihe von Vorteilen bringt. So kann damit das Wachstum der Tiere beschleunigt werden und sie erreichen früher das erforderliche Schlachtgewicht. Weiterhin kann damit eine bessere Ausnutzung des Futters erreicht werden; dieser Effekt führt im Ergebnis der Mast zu einem geringeren Futteraufwand.

Die Natur solcher ergotrop wirkender Substanzen umfaßt ein weites Spektrum verschiedenartiger chemischer Strukturen. An erster Stelle sind die Antibiotika wie Penicilline, Tetracycline, Oxytetracyclin, Zinkbacitracin, Cleandomycin, Flavomycin, Salinomycin, Tylosin u. a. zu nennen. Darüber hinaus werden weitere antibakteriell wirksame Stoffe nicht natürlichen Ursprungs wie Chinoxalin-N,N'-dioxide, z.B. Carbadox, Quindoxin

und Olaquindox sowie Stoffe vom Typ des Nitrofurans wie beispielsweise Furazolidon und Nitrovin eingesetzt. Darüber hinaus können eine ganze Reihe weiterer Stoffe natürlichen und synthetischen Ursprungs wie beispielsweise bestimmte Metallverbindungen von Kupfer, Mangan, Zink oder 3-Nitro-4-hydroxy-phenylarsonsäure oder Östrogene wie Diäthylstilböstrol zur Erzielung ergotroper Wirkungen eingesetzt werden.

Weiterhin ist durch die DE-OS 2.437155 sowie durch RAAKE u. a. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 88, 188 (1975) die Möglichkeit zur Verwendung von 6-Methyluracil (Pseudothymin) als Ergotropikum bei verschiedenen Tierarten bekannt geworden. Die zur Erzielung eines optimalen Zuwachses erforderlichen Mengen an Pseudothymin betragen dabei 100 - 200 ppm im Futter.

Weiterhin ist in der DD 126.626 vorgeschlagen worden, daß bestimmte Derivate des p-Benzochinons, vornehmlich substituierte p-Benzochinondiimine, die an beiden N-Atomen weitere Substituenten tragen, wobei bevorzugte Verbindungen N-Guanidino-N'-(4-methylsemicarbazono)-p-benzochinondiimid, N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid u.a. sind, in Mengen von 1 - 50 ppm im Futter bei Broiler und Schweinen einen das Wachstum stimulierenden Effekt ausüben können.

Ein Nachteil vornehmlich der Antibiotika und antimikrobiell wirkenden Ergotropika ist die Tatsache, daß sich nach einer gewissen Anwendungszeit der durch diese Stoffe erzielbare Wachstumseffekt beträchtlich verringert. Dadurch wird der Einsatz dieser Stoffe hinsichtlich ihres ergotropen Effektes uneffektiv und es müssen andere Ergotropika eingesetzt werden.

Diese Umstellungen erfordern in der Produktion der Wirkstoffe erhebliche Anstrengungen technischer und finanzieller Art für neue Wirkstoffe, da der volkswirtschaftliche Bedarf sehr hoch ist.
Ein weiterer Nachteil der als Ergotropika eingesetzten Wirkstoffe mit antimikrobieller Wirkung besteht in der Herausbildung von Kreuzresistenzen der Bakterien in der Darmflora gegenüber therapeutisch angewandten Stoffen wie Sulfonamiden und deren Kombinationen mit Trimethoprim bzw. Diaveridin, Chlor-

amphenicol, Penicillinen und anderen Antibiotika. Diese durch den lang andauernden Einsatz antimikrobiell wirkender Ergotropika entstehende Kreuzresistenz verhindert den im Krankheitsfall erforderlichen therapeutischen Effekt bei Einsatz anderer Antibiotika und ähnlich wirkender Stoffe.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung liegt darin, neue Ergotropika aufzuzeigen, bei denen die angeführten Nachteile nicht auftreten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Kombinationen von Wirkstoffen in der Rindermast anzuwenden, deren Einsatzmengen in der Kombination gegenüber der Einzelanwendung beträchtlich verringert werden können.

Es wurde nun erfindungsgemäß festgestellt, daß durch Kombination bestimmter Wirkstoffe ihr ergotroper Effekt gesteigert werden kann, wobei erfindungsgemäß die Konzentration jedes Wirkstoffes gegenüber den jeweiligen Konzentrationen bei Einzelapplikation erniedrigt ist. Es wurde weiterhin erfindungsgemäß festgestellt, daß der ergotrope Effekt der Kombinationen, die die Wirkstoffe erfindungsgemäß in geringer Konzentration als bei der Einzelanwendung beschrieben, enthalten, größer ist als bei der Einzelapplikation derselben Wirkstoffe. Dies ist überraschend, da beispielsweise in der DD 126.626 gezeigt wird (Beispiel 5), daß mit sinkenden Konzentrationen des Wirkstoffes (N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid) auch der Masteffekt deutlich geringer wird.

Es wurde weiterhin erfindungsgemäß festgestellt, daß dieser Effekt bevorzugt bei der Kombination von 6-Methyluracil mit N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinon-diimid eintritt, wobei erfindungsgemäß die Mengen der beiden Wirkstoffe zwischen jeweils 5 und 100 ppm im Futter betragen.

Erfindungsgemäß können die Kombinationen der beiden genannten Wirkstoffe den Tieren vorzugsweise mit dem Futter verabreicht werden, wobei das Verhältnis der beiden Wirkstoffe über die

gesamte Mastzeit konstant bleibt oder aber auch in Abhängigkeit von der nährstoffmäßigen Zusammensetzung der Futterbestandteile variiert oder die Kombination der Wirkstoffe nur in einem Teil der Mast- und Aufzuchtperiode appliziert wird. Erfindungsgemäß können die Kombinationen der beiden Wirkstoffe in Form eines Prämix angewendet werden, wobei als physiologisch unbedenkliches Trägermaterial das Grundfutter (Standardfutter) selbst oder aber auch inerte anorganische oder organische Träger wie Calciumcarbonate, hochmolekulare Kieselsäure-Verbindungen natürlicher und synthetischer Herkunft, Zellulose, Stärke u. a. verwendet werden können. Zur Applikation an Kälber können die Kombinationen ohne Beeinträchtigung ihrer ergotropen Wirksamkeit auch ebensogut einer flüssigen Nahrung, beispielsweise Milch zugesetzt werden.

Durch die erfindungsgemäßen Kombinationen der beiden Wirkstoffe ergeben sich bei ihrer Anwendung Vorteile gegenüber der Verwendung der Einzelwirkstoffe. So bleibt der erzielbare Mehrzuwachs an Körpergewicht im wesentlichen konstant, oder erhöht sich sogar, wenn Kombinationen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung angewendet werden, wobei dieses Ergebnis erfindungsgemäß dadurch erzielt wird, daß der Anteil jedes der beiden Wirkstoffe in der Kombination nur einen geringen Teil der jeweiligen Dosis bei Einzelapplikation beträgt. Weiterhin ist der Futtereinsparungs-Effekt bei Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen der gleiche oder größer als bei Verwendung der Einzelwirkstoffe, wiederum erzielt durch die erfindungsgemäße Kombination in verringerten Dosen. Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, daß durch die erfindungsgemäßen Dosisverringerungen in den Kombinationen die Gefahr toxischer Nebenwirkungen stark reduziert wird, welches wieder der Tiergesundheit und damit den Mast- bzw. Aufzucht-Erfolg des gesamten mit den erfindungsgemäßen Kombinationen behandelten Tierbestandes steigert.

Weiterhin wird damit der Vorteil erzielt, daß durch erfindungsgemäße mögliche Reduzierung der Dosen eine geringere Gesamt-Wirkstoffmenge benötigt wird, die wirtschaftlichen

231768 1

Aufwendungen für die Produktion der Wirkstoffe werden dadurch verringert, bei Beibehaltung oder Verbesserung des ergotropen Effekts.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1:

In einem Gruppenfütterungsversuch wurden 12 Kälbern (7 männliche und 5 weibliche) eine Mischung von 56 mg 6-Methyluracil (im folgenden mit P abgekürzt) und 28 mg N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid (im folgenden mit A abgekürzt) je Tier und Tag appliziert. Die Wirkstoffmischung wurde den Tieren als Bestandteil der Magermilchtränke gegeben. Parallel dazu wurden 3 Kontrollgruppen fast gleicher Größe und gleicher geschlechtlicher Zusammensetzung geführt. Die Tiere einer Gruppe erhielten 48 mg Nitrovin pro Tier und Tag, der anderen Gruppe 60 mg Zinkbacitracin, während in der letzten Gruppe kein Ergotropikum appliziert wurde. Die durchschnittliche Lebendmasse aller Tiere lag zu Versuchsbeginn zwischen 39,85 kg und 40,95 kg. Die tägliche Gesamttränkmenge wurde gleichmäßig auf zwei Mahlzeiten verteilt verabreicht. Kraftfutter und Trockengrüngut wurde den Tieren aller Gruppen zur beliebigen Aufnahme angeboten. Wägungen der Tiere erfolgten zu Beginn und am Ende des Versuchsabschnittes an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen sowie während des Versuches in Abständen von 14 Tagen.

Für die Versuchsauswertung wurden herangezogen:

- Entwicklung der Lebendmasse (LM) und die tägliche Lebendmasse-Zunahme (LMZ)
- Futteraufwand gemessen als EFr und verdaulichem Rohprotein (vRp)

Das Versuchsergebnis zeigen die Tabellen 1 und 2.

Tabelle 1:

Lebendmasseentwicklung (LM) und tägliche Lebendmasse-Zunahme (LMZ)

	Gruppe I			Gruppe II		
	LM	LMZ[1)]		LM	LMZ[1)]	
	kg	g	%	kg	g	%
Versuchs-beginn	40,40			40,95		
2. Woche	44,80	312	100	48,20	518	166
4. Woche	52,60	562	100	57,70	677	120
6. Woche	63,90	808	100	69,60	848	105
8. Woche	75,20	804	100	81,80	875	109
10. Woche	84,90	696	100	92,50	762	109
1. - 10. Woche		634	100		736	116

	Gruppe III			Gruppe IV		
	LM	LMZ[1)]		LM	LMZ[1)]	
	kg	g	%	kg	g	%
Versuchs-beginn	39,85			40,00		
2. Woche	46,70	490	157	47,70	551	177
4. Woche	57,40	764	136	59,10	810	144
6. Woche	70,60	939	116	73,10	999	124
8. Woche	82,80	875	109	84,40	811	101
10. Woche	93,30	750	108	95,40	787	113
1. - 10. Woche		764	121		791	125

1) im Versuchsabschnitt

Gruppe I ohne Zusatz
Gruppe II + Zinkbacitracin
Gruppe III + Nitrovin
Gruppe IV + Kombinationspräparat A + P

Tabelle 2:

Aufwand an EFr und verdaulichem Rohprotein (vRp)

	I	II (Zn-Bac.)	III (Nitrovin)	IV (A/P)
EFr-Aufwand	1545 (100)	1418 (92)	1430 (93)	1440 (93)
vRp-Aufwand	460 (100)	418 (91)	420 (91)	421 (92)

Beispiel 2:

In einem analogen Versuch wurden 11 Kälbern die gleiche Menge an Kombinations-Präparat A + P wie im Beispiel 1 angegeben in gleicher Applikationsart gegeben. Die Größe der Kontrollgruppen, ihre geschlechtliche Zusammensetzung sowie Art und Menge der anderen Ergotropika entsprachen ebenfalls dem Beispiel 1. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere variierte in den einzelnen Gruppen zwischen 44,50 kg und 45,05 kg und lag damit höher als im Beispiel 1.
Die Auswertung erfolgte wie im Beispiel 1 angegeben. Das Versuchsergebnis zeigen die Tabellen 3 und 4.

231768

Tabelle 3:

Lebendmasseentwicklung (LM) und tägliche Lebendmasse-Zunahme (LMZ)

	Gruppe I			Gruppe II		
	LM	LMZ[1)]		LM	LMZ[1)]	
	kg	g	%	kg	g	%
Versuchsbeginn	44,5			45,0		
2. Woche	49,6	361	100	52,0	500	138
4. Woche	59,5	713	100	61,8	695	97
6. Woche	71,2	827	100	72,8	786	95
8. Woche	84,1	927	100	85,5	906	98
10. Woche	96,0	848	100	98,1	901	106
1. - 10. Woche		735	100		758	103

	Gruppe III			Gruppe IV		
	LM	LMZ[1)]		LM	LMZ[1)]	
	kg	g	%	kg	g	%
Versuchsbeginn	44,7			44,9		
2. Woche	51,4	480	133	52,6	551	153
4. Woche	63,6	870	122	64,1	822	115
6. Woche	75,3	832	101	77,7	968	117
8. Woche	88,5	945	102	89,3	829	89
10. Woche	102,0	964	114	101,2	851	100
1. - 10. Woche		818	111		804	109

[1)] im Versuchsabschnitt

Gruppe I ohne Zusatz
Gruppe II + Zinkbacitracin
Gruppe III + Nitrovin
Gruppe IV + Kombinationspräparat A + P

231/88

Tabelle 4:

Aufwand an EFr und verdaulichem Rohprotein (vRp)

	I	II (Zn-Bac.)	III (Nitrovin)	IV (A/P)
EFr-Aufwand	1539 (100)	1496 (97)	1454 (94)	1518 (99)
vRp-Aufwand	451 (100)	437 (97)	423 (94)	441 (98)

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Anwendung ergotroper Wirkstoff-Kombinationen in der Aufzucht und Mast von Rindern, gekennzeichnet dadurch, daß als Wirkstoffe 6-Methyluracil und N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid verwendet werden, daß weiterhin die Kombinationen der beiden genannten Wirkstoffe jeden einzelnen Wirkstoff in Mengen von 5 - 100 ppm, vorzugsweise 10 - 75 ppm im Futter enthalten, daß die Gesamtmenge beider Wirkstoffe 125 ppm, vorzugsweise 90 ppm im Futter nicht überschreitet, daß ferner die Kombinationen der beiden Wirkstoffe in Form eines Prämix auf inerten organischen oder anorganischen Trägern sowie mit oder ohne zusätzliche Stoffe wie Vitamine, Spurenelemente und anderen für die Aufzucht und Mast erforderlichen Stoffen wie Milch oder Milchpulver verwendet werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Gesamtmenge der beiden Wirkstoffe und ihr Mengenverhältnis in den Kombinationen wahlweise über die gesamte Aufzucht- und Mastperiode konstant gehalten oder in Abhängigkeit vom Alter bzw. Gewicht der Tiere variiert wird und daß ferner die Gesamtmenge der Wirkstoffe und ihr Mengenverhältnis in Abhängigkeit vom Energieinhalt des verwendeten Futters angewendet wird.