

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT



(11) 158702 B

(21) Patentansøgning nr.: 1806/78

(51) Int.Cl.⁵ A 23 K 1/165

(22) Indleveringsdag: 26 apr 1978

(41) Alm. tilgængelig: 28 okt 1978

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 apr 1977 FR 7712731

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35; Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Jean Andre *Grandadam; FR, Alain *Jobard; FR, Jean-Pierre *Scheid; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Zootekniske produkter

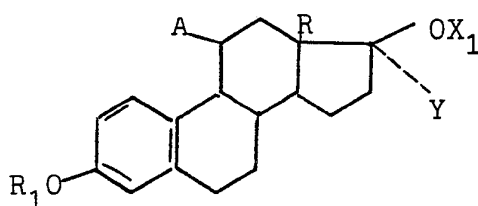
(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 2452907
FR pat. nr. 2238476
US pat. nr. 3939265

DK 158702 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte zootekniske produkter, som er ejendommelige ved den i krav 1's kendetegnende del anførte sammensætning.

Det skal bemærkes, at man fra USA patentskrift nr. 3.939.265 og tysk patentskrift nr. 2.452.907 kender kombinationer af et anabolisk stof og steroider med formlen



og især estradiol.

Produkterne ifølge den kendte teknik indeholder altså et stærkt østrogen.

Zeranol er derimod et anabolisk stof, som ikke er noget steroid, og som har en kun svag østrogen aktivitet. Endokrinologiske iagttagelser har vist, at stoffets østrogene styrke er meget lille i sammenligning med styrken af naturlige østrogener.

In vitro har zeranol en affinitet for de østrogene receptorer, og det har vist sig at optræde som en stærk konkurrent til 17 β -estradiol.

In vivo har zeranol biologiske egenskaber, som kvalitativt ligner egenskaberne af 17 β -estradiol, men kvantitativt frembyder zeranol en østrogen aktivitet, som er yderst ringe i sammenligning med 17 β -estradiol.

Den naturlige forbindelse er ved forsøg flere hundrede gange mere aktiv end zeranol.

Zeranol er således et svagt østrogen. Da den kendte teknik anviser kombinationer indeholdende et stærkt østrogen, er det forbavsende, at man har kunnet opnå meget interessante resultater med zeranol, som har en kun yderst svag østrogen virkning.

Ligeledes skal det nævnes, at der fra fransk patentskrift nr. 2.238.476 kendes kombinationer af zeranol med et naturligt hormon. Der er imidlertid her tale om en forbindelse, som er helt forskellig fra de i produktet ifølge opfindelsen indgående 4,9,11-triensteroider.

Når X betegner en mættet alkylgruppe, drejer det sig fortrinsvis om methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl eller isobutyl.

Når X betegner en umættet alkylgruppe, drejer det sig fortrinsvis om 2-methylallyl eller 3-methyl-2-butenyl. Når X betegner en mættet alkylgruppe, hvori et af atomerne kan være erstattet med et oxygenatom, drejer det sig fortrinsvis om methylmethoxy.

Når X betegner en acylgruppe, drejer det sig fortrinsvis om en acylgruppe afledt af en alkansyre såsom eddikesyre, propionsyre, smør-, isosmørsyre eller undecylsyre, acylresten af en cycloalkylcarboxylsyre eller cycloalkylalkansyre såsom f.eks. cyclopropyl-, cyclopentyl- eller cyclohexylcarboxylsyre, cyclopropyl-, cyclopentyl- eller cyclohexyleddike- eller -propionsyre eller syreresten af benzoesyre, phenyleddike- eller phenylpropionsyre eller af myresyre.

Opfindelsen angår især de ovennævnte zootekniske produkter, som udmærker sig ved, at de indeholder et steroid med formlen I, hvor R betegner methyl, samt de zootekniske produkter, som udmærker sig ved, at de indeholder et steroid med formlen I, hvor X betegner en acylgruppe afledt af en organisk carboxylsyre med 1-18 carbonatomer.

Opfindelsen angår specielt de ovenangivne produkter, hvor steroidet med formlen I er 3-oxo-17 β -acetoxyestra-4,9,11-trien.

Produkterne ifølge opfindelsen er beregnet til at fremme vægtforøgelsen hos dyr til opdræt såsom kvæg og grise.

Den samtidige tilstedeværelse af de to aktive bestanddele forstærker på uventet måde den fordelagtige virkning af hver af de aktive bestanddele på dyrenes vækst, så at der opnås en vægtforøgelse, som ligger væsentligt højere end den forøgelse, som man kunne vente sig ud fra egenskaberne af bestanddelene. Til kvæg og især køer kan produkterne indeholde mellem 10 og 100 mg zeranol og fortrinsvis 20-60 mg og 50-400 mg af forbindelsen med formlen I, især 100-300 mg. Med henblik på deres administration til kvæget kan produkterne ifølge opfindelsen anbringes i form af implantationspræparater i huden, fortrinsvis ved roden af øret. Disse implantationspræparater kan ligeledes administreres i dyrenes hals eller i sædemusklerne. De anbringes f.eks. fra 20 dage til 4 måneder før slagtningen, fortrinsvis 1-3 måneder før slagtningen.

Produkterne ifølge opfindelsen kan ligeledes enten indsprøjtes i form af opløsninger eller suspensioner eller indgives med føden. Implantationspræparaterne frembyder den fordel at resorberes bedre.

5 Produkterne kan desuden omfatte andre aktive bestanddele, som virker til forbedring af resorptionen af produkterne.

 Blandt de stoffer, som forbedrer resorptionen af produkterne i tilfælde af navnlig implantation, skal især nævnes cortisonerne, dvs. med steroidstruktur med en ketongruppe i 3-stillingen, en
10 hydroxyl- eller ketongruppe i 11-stillingen, en fri eller forestret ketolkæde i 17 β -stillingen, et hydrogenatom eller en hydroxylgruppe i α -stillingen og en eller to dobbeltbindinger i A-ringen. Ringene kan desuden have andre substituenten som f.eks. et chlor- eller
15 fluoratom i 4-stillingen, en methyl- eller en trifluormethylgruppe eller et halogenatom såsom fluor i 6-stillingen, et halogen såsom fluor i 9-stillingen, en methylgruppe i 16 α - eller 16 β -stillingen eller en methylen- eller di-
fluormethylenbro i 6-7-stillingen.

 Blandt alle disse cortisoniske steroider er den foretrukne
20 forbindelse (β -ethoxy- β -ethoxy)-ethoxyacetat af dexamethason.

 Produkterne ifølge opfindelsen kan f.eks. indeholde 0,05 - 5 mg cortisonisk forbindelse.

 De zootekniske produkter ifølge opfindelsen har interessante fysiologiske egenskaber, især anabolske egenskaber og specielt
25 i forbindelse med proteiner. Disse egenskaber gør de zootekniske produkter ifølge opfindelsen egnede til at benyttes som kosttilskud, især til forøgelse af dyrenes almentilstand samt til forebyggelse af væksthæmning, afmagringstilstande, fænomener i forbindelse med alder og i det hele til forbedring af dyrenes tonus. Sammensæt-
30 ningen af de omhandlede produkter kan variere med arten af dyrene.

 De i produkterne benyttede forbindelser er kendte. Zeranol eller zearalanol (se Merck Index 1976, 9. udgave, 9781) kan fremstilles efter f.eks. den fremgangsmåde, som er beskrevet i USA patentskrift 3.239.345.

35 Forbindelserne med formlen I kan fremstilles efter de fremgangsmåder, som er beskrevet i de franske patentskrifter 1.380.414 og 1.492.985 samt belgisk patentskrift 696.084.

Nedenstående eksempler illustrerer produkterne ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

5 Zooteknisk produkt i form af implantationspræparat.

a) Man fremstiller et implantationspræparat indeholdende:

Zeranol 36 mg

3-oxo-17 β -acetoxyestra-4,9,11-trien 200 mg

b) Man fremstiller et implantationspræparat indeholdende:

10 Zeranol 36 mg

3-oxo-17 β -acetoxyestra-4,9,11-trien 140 mg

Eksempel 2.

Produkter indeholdende et tilsætningsstof.

15 Man fremstiller et implantationspræparat indeholdende:

Zeranol 36 mg

3-oxo-17 β -acetoxyestra-4,9,11-trien 140 mg

(β -ethoxy- β -ethoxy)-ethoxyacetat af

dexamethason 70 γ

20

Eksempel 3.

De zootekniske produkters virkning på kvæg.

Forsøget udføres på "baby beef" af rødbrøget race. Dyrene deles i fire hold:

25 1 - et kontrolhold,

2 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende produktet ifølge eksempel 1a.

3 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende 36 mg zeranol, og

30 4 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende 200 mg 3-oxo-17 β -acetoxyestra-4,9,11-trien.

Implantationspræparaterne indføres i det subkutane væv bag øret.

35 Alle dyr modtager samme foder i 90 dage, og resultaterne fremgår af følgende tabel:

	Hold 1 (kontrol)	hold 2	hold 3	hold 4
antal dyr	39	39	38	39
gennemsnitligt antal dages fødning	90	85	90	90
5 gennemsnitsvægt i kg ved implanteringen	441,59	442,49	439	439,61
gennemsnitsvægt ved slag- ningen	533,05	549,85	540,60	530,65
vægtforøgelse i kg	91,46	107,36	101,60	91,03
10 gennemsnitlig daglig vægt- forøgelse i kg	1,016	1,263	1,142	1,034

Konklusion.

Den gennemsnitlige vægtforøgelse hos dyrene i hold 2 er klart større end hos de andre hold. Forskellen mellem vægtforøgelsen i hold 2 og vægtforøgelsen i hold 1 (kontrol) er større end summen af forskellene mellem vægtforøgelserne for hold 3 og 4 og vægtforøgelsen for hold 1.

Vægtforøgelsen for hold 2 - vægtforøgelsen for hold 1
(vægtforøgelsen for hold 3 - vægtforøgelsen for hold 1) +
(vægtforøgelsen for hold 4 - vægtforøgelsen for hold 1).

Konklusion.

Den gennemsnitlige daglige vægtforøgelse for dyrene i hold 2 er klart større end for de andre hold.

Eksempel 4.

Det i eksempel 3 beskrevne forsøg gentages på "baby beef" af rødbrøget race i et tidsrum mellem 0 og 28 dage efter implantationen, og resultaterne er som følger:

	Hold 1 (kontrol)	hold 2	hold 3	hold 4
antal dyr	39	39	38	35
vægtforøgelse i kg	33,31	42,59	37,211	35,18
35 gennemsnitlig daglig vægt- forøgelse i kg	1,190	1,521	1,330	1,256

Konklusion.

Den gennemsnitlige vægtforøgelse for dyrene i hold 2 er klart bedre end for de andre hold.

Forskellen mellem vægtforøgelsen for hold 2 og for hold 1 (kontrol) er større end summen af forskelle mellem vægtforøgelserne

for hold 3 og 4 og vægtforøgelsen for hold 1.

Vægtforøgelsen for hold 2 - vægtforøgelsen for hold 1
> (vægtforøgelsen for hold 3 - vægtforøgelsen for hold 1) +
(vægtforøgelsen for hold 4 - vægtforøgelsen for hold 1).

5

Eksempel 5.

Det i eksempel 3 beskrevne forsøg gentages på hankalve af normannerracen.

Dyrene deles i 2 hold:

10

1 - et kontrolhold og

2 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende produktet ifølge eksempel 2.

Forsøget standses efter 49 dages forløb.

Resultaterne fremgår af følgende tabel:

15

	Hold 1 (kontrol)	hold 2
antal dyr	12	13
antal dages fedning	49	49
gennemsnitsvægt på behandlings- dagen i kg	105,17	105,84
20 gennemsnitsvægt ved slutningen af forsøget i kg	180,25	189,77
gennemsnitlig vægtforøgelse i kg	75,08	83,93
25 gennemsnitlig daglig vægtfor- øgelse i kg	1,532	1,713

Konklusion.

Vægtforøgelsen hos dyrene i hold 2 er meget større end hos kontrolgruppen.

30

Eksempel 6.

Det i eksempel 5 beskrevne forsøg gentages på hunkalve af krydsede racer.

Dyrene deles i 3 hold:

35

1 - et kontrolhold,

2 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende produktet ifølge eksempel 1b, og

3 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende produktet ifølge eksempel 2.

Resultaterne fremgår af følgende tabel:

	hold 1 (kontrol)	hold 2	hold 3
antal dyr	18	18	18
5 antal dages fedning	77	77	77
gennemsnitsvægt på behandlings-			
10 dagen i kg	103,44	103,22	102,83
gennemsnitsvægt ved slutningen			
af forsøget i kg	198,22	209,83	218,50
gennemsnitlig vægtforøgelse			
15 i kg	94,78	106,61	115,67
gennemsnitlig daglig vægtfor-			
20 øgelse i kg	1,231	1,385	1,502

Konklusion.

15 Vægtforøgelsen for dyrene i hold 2 er klart bedre end for dyrene i hold 1 (kontrol).

20 Vægtforøgelsen for dyrene i hold 3 er klart bedre end for dyrene i hold 2. Tilsætningen af (β -ethoxy- β -ethoxy)-ethoxyacetat af dexamethason gør det muligt yderligere at forbedre de resultater som opnås med produktet indeholdende zeranol og 3-oxo-17 β -acetoxy-estra-4,9,11-trien.

Eksempel 7.

25 Forsøget udføres på hankalve af sortbroget fransk-frisisk race.

Dyrene deles i 3 hold:

- 1 - et kontrolhold,
- 2 - et hold dyr, hvor man implanterer en tablet indeholdende 36 mg zeranol, og
- 30 3 - et hold dyr, hvor man implanterer et tablet indeholdende 36 mg zeranol og 140 mg 3-oxo-17 β -acetoxyestra-4,9,11-trien (produktet ifølge eksempel 1b).

Resultaterne fremgår af følgende tabel:

	hold 1 (kontrol)	hold 2	hold 3
35 antal dyr	14	14	13
antal dages fedning	57	57	57
gennemsnitsvægt på behand-			
lingsdagen	91,36	91,57	90,77
gennemsnitsvægt ved slutningen			
af forsøget i kg	164,86	173,43	181,08
gennemsnitlig vægtforøgelse i kg	73,50	81,86	90,31
gennemsnitlig daglig vægt-			
forøgelse i kg	1,289	1,436	1,584

Konklusion.

Dyrene i hold 3 udviser en vægtforøgelse, som er langt større end vægtforøgelsen for dyrene i hold 2, dvs. vægtforøgelsen hos de dyr, som kun har modtaget zeranol.

5

10

15

20

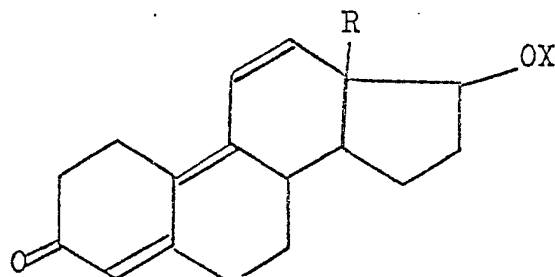
25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Zootekniske produkter, k e n d e t e g n e t ved,
at de indeholder dels zeranol, dels et steroid med formlen I



(I)

hvor R betegner en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer, og X betegner
et hydrogenatom eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-6
carbonatomer, hvori et af carbonatomerne kan være erstattet med
oxygen, eller X betegner en acylgruppe afledt af en carboxylsyre
med 1-18 carbonatomer.

2. Zootekniske produkter ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at de indeholder et steroid med formlen I, hvor R be-
tegner en methylgruppe.

3. Zootekniske produkter ifølge krav 1-2, k e n d e -
t e g n e t ved, at de indeholder et steroid med formlen I, hvor
X betegner en acylgruppe afledt af en organisk carboxylsyre med
1-18 carbonatomer.

4. Zootekniske produkter ifølge krav 3, k e n d e t e g -
n e t ved, at steroidet med formlen I er 3-oxo-17 β -acetoxyestra-
-4,9,11-trien.

5. Zootekniske produkter ifølge krav 1-4, k e n d e t e g -
n e t ved, at de indeholder mellem 10 og 100 mg zeranol og mellem
50 og 400 mg af forbindelsen med formlen I.

6. Zootekniske produkter ifølge krav 5, k e n d e t e g -
n e t ved, at de indeholder mellem 20 og 60 mg zeranol og mellem
100 og 300 mg af forbindelsen med formlen I.