

) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 564

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 31/565

IT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

AP A 61 K/ 2326 110
80-18107

(22) 14.08.81
(32) 19.08.80

(44) 27.07.83
(33) FR

siehe (73)

GRANDADAM, JEAN A.; JOBARD, ALAIN, DR. BIO.; SCHEID, JEAN P., DR. BIO.; FR;
ROUSSEL UCLAF; ROMAINVILLE, FR
INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ZUSAMMENSETZUNGEN FUER DIE TIERZUCHT

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Zusammensetzungen für die Tierzucht, die eine Menge zwischen 10 und 50 mg Zeranol und 5 und 50 mg eines Steroids der Formel I enthalten, in der R ein Alkylradikal mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und X ein Wasserstoffatom, ein gesättigtes oder ungesättigtes Alkylradikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, von denen eins durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden kann, bedeuten, oder X stellt ein Acylradikal einer Carboxylsäure mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen dar. Diese Mittel können zur Förderung des Gewichtszuwachses bei Zuchtieren wie Rindern und Schweinen eingesetzt werden. Formel I

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen für die Tierzucht

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Zusammensetzungen für die Tierzucht, die insbesondere zur Förderung des Gewichtszuwachses bei Zuchttieren, wie Rindern und Schweinen eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die erfindungsgemäß eingesetzten Bestandteile der Zusammensetzung sind per se bekannt. Zeranol kann gemäß US-PS 3 239 345 hergestellt werden und die Steroid-Komponente erhält man nach Verfahren, die in den nachfolgenden Patenten beschrieben sind: FR-PS 1 380 414 und 1 492 985 sowie DE-PS 696 084.

In ihrer am 26.10.78 eingereichten BE-PS 866 396 hat die Anmelderin eine Zusammensetzung für die Tierzucht vorgeschlagen, die einerseits Zeranol und andererseits ein Steroid der Formel I enthält

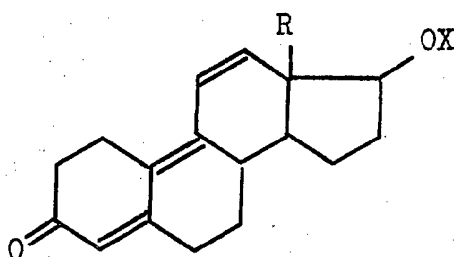
232611 0

- 2 -

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11



(I)

in der R ein Alkylradikal, das 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, X ein Wasserstoffatom, ein gesättigtes oder ungesättigtes Alkylradikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, von denen eins durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann bedeuten, oder X stellt auch ein Acylradikal einer Carboxylsäure mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen dar, wobei die Zusammensetzung weiterhin ein oder mehrere Stoffe zur Verbesserung der Resorption, insbesondere einen entzündungshemmenden Stoff enthält.

Diese Zusammensetzungen dienen zur Förderung des Gewichtszuwachses bei Zuchttieren wie Rindern und Schweinen.

Die gleichzeitige Anwesenheit von zwei Wirkungsprinzipien verstärkt unerwartet die günstige Wirkung des einen oder des anderen dieser Wirkungsprinzipien auf das Wachstum der Tiere, so daß es zu einem spürbar größeren Gewichtszuwachs kommt, als man - in Anbetracht der bekannten Eigenschaften der Bestandteile - hätte erwarten können. Für Rinder und speziell für Ochsen können die Verbindungen zwischen 10 und 100 mg und vorzugsweise zwischen 20 und 60 mg Zeranol und zwischen 50 und 400 mg vom Produkt der Formel I, vorzugsweise zwischen 100 und 300 mg, enthalten.

Hinsichtlich der Verabreichung dieser Verbindungen an die

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

Tiere können sie in Form eines Haut-Implantats, vorzugsweise in das Ohrfläppchen, eingeführt werden. Sie werden beispielsweise zwanzig Tage bis drei Monate vor dem Schlachten und vorzugsweise ein bis vier Monate davor verabreicht.

Die genannte BE-PS 866 396 beansprucht generell alle Zusammensetzungen, die Zeranol und ein Steroid der Formel I enthalten, und beschreibt insbesondere die Verbindungen, die zwischen 10 und 100 mg und vorzugsweise zwischen 20 und 60 mg Zeranol und zwischen 50 und 400 mg und vorzugsweise zwischen 100 und 300 mg vom Produkt der Formel I enthalten.

Die BE-PS 866 396 zieht insbesondere die Zusammensetzungen in Betracht, die eine größere Menge Steroid der Formel I als Zeranol enthalten.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Mitteln für die Tierzucht, insbesondere zur Steigerung der Gewichtszunahme bei Zuchttieren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß man beim Wachstum von Schweinen, insbesondere bei ihrem Gewichtszuwachs, ausgezeichnete Ergebnisse erreichen kann, wenn man ihnen tierzüchterisch anwendbare Zusammensetzungen verabreicht, bei denen der Anteil an dem Steroid der Formel I geringer ist.

232611 0

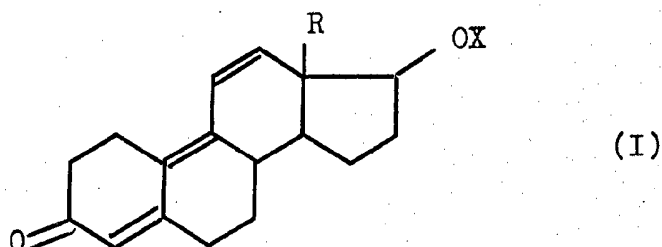
- 4 -

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

Gegenstand der Erfindung sind deshalb Herstellungsverfahren für die in der Tierzucht einzusetzenden Zusammensetzungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie eine Menge von 10 bis 50 mg Zeranol für eine Menge von 5 bis 50 mg vom Produkt der Formel I enthalten:



in der R ein Alkylradikal mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und X ein Wasserstoffatom, ein gesättigtes oder ungesättigtes Alkylradikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, von denen eins durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann bedeuten, oder X stellt ein Acylradikal einer Carboxylsäure mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen dar.

Die Erfindung betrifft insbesondere die oben definierten Verbindungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie ein Steroid der Formel I enthalten, in dem R ein Methylradikal ist, und dadurch, daß sie ein Steroid der Formel I enthalten, in dem X ein Acylradikal einer Carboxylsäure mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen ist.

Die Erfindung betrifft noch spezieller die oben definierten Verbindungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß das Steroid der Formel I das 3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien ist.

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

Die Erfindung betrifft ganz speziell die oben definierten Verbindungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie eine Menge von 10 bis 40 mg Zeranol für eine Menge zwischen 10 und 30 mg 3-Pxo-17ß-acetoxy-östra-4,9,11-trien und insbesondere die Zusammensetzungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie zwischen 10 und 40 mg Zeranol pro 20 mg 3-Oxo-17ß-acetoxy-estra-4,9,11-trien enthalten.

Wie oben gezeigt wurde, können durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sehr gute Ergebnisse bei Schweinen erzielt werden. Die Erfindung betrifft deshalb die oben definierten Zusammensetzungen die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie zur Verabreichung an Schweine bestimmt sind.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind jedoch nicht auf die Verabreichung an Schweine begrenzt, sie können auch bei Rindern, Schafen und Geflügel angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden vorzugsweise in Form von Implantaten verabreicht. Diese Implantate können in den Hals der Tiere oder in die Gesäßmuskeln eingeführt werden. Ihre Verabreichung erfolgt beispielsweise 20 Tage bis 4 Monate vor dem Schlachten und vorzugsweise 1 bis 3 Monate davor.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Lösungen oder Suspensionen eingespritzt oder eingegeben werden, jedoch haben die Implantate den Vorteil, daß sie besser resorbiert werden.

Die in der Tierzucht einzusetzenden Zusammensetzungen wie die vorher beschriebenen weisen interessante Eigenschaften,

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

insbesondere Aufbaueigenschaften und speziell Proteinaufbaueigenschaften auf. Diese Eigenschaften führen dazu, daß die erfindungsgemäßen tierzüchterisch zu nutzenden Verbindungen vor allem zur Erhöhung der allgemeinen organischen Widerstandsfähigkeit gegen Angriffe aller Art, zum Schutz gegen Wachstumsverzögerungen, Abmagerung und allgemeine organische Störungen, die mit dem Altern verbunden sind, und auch und zweitrangig gegen Infektionskrankheiten, Parasitosen und Ernährungskrankheiten angewendet werden können.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendeten Stoffe sind bekannte Produkte. Das Zeranol oder Zearalanol (siehe Merck Index 1976, 9. Ausgabe 9781) kann beispielsweise nach der US-PS 3 239 345 hergestellt werden.

Die Bestandteile der Formel I können nach den in den FR-PS 1 380 414 und 1 492 985 sowie in der BE-PS 696 084 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung veranschaulichen, ohne sie jedoch zu begrenzen:

Beispiel 1: Tierzüchterisch zu nutzende Zusammensetzung in Implantatform

Es wurde ein Implantat hergestellt, das enthält:

Zeranol	36 mg
3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien	20 mg

- 7 - 232611 0

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

Beispiel 2: Tierzüchterisch zu nutzende Zusammensetzung
in Implantatform

Es wurde ein Implantat hergestellt mit:

Zeranol	24 mg
3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien	20 mg

Beispiel 3: Tierzüchterisch zu nutzende Zusammensetzung
in Implantatform

Es wurde ein Implantat hergestellt mit:

Zeranol	12 mg
3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien	20 mg

Beispiel 4: Wirkung der Verbindungen auf die Tiere

Der Versuch wurde an männlichen, kastrierten Schweinen der Rasse Large-White-Landrace durchgeführt. Die Tiere wurden in Industrie-Schweinställen gemästet und waren in Buchten für 7 bis 10 Schweine untergebracht. Die Tiere wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

- eine Vergleichsgruppe
- eine Gruppe, der das Implantat von Beispiel 1 verabreicht wurde,
- eine Gruppe, der das Implantat von Beispiel 2 verabreicht wurde,
- eine Gruppe, der das Implantat von Beispiel 3 verabreicht wurde.

- 8 - 232611 0

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

Die Implantate werden in das Unterhautgewebe hinter dem Ohr, und zwar 63 Tage vor dem Schlachten, eingeführt. Alle Tiere erhalten die gleiche Nahrung.

Die erhaltenen Ergebnisse sind folgende:

Behandlung	Vergleichs- tiere	Tiere, die das Implantat von Beispiel 1, 2, 3 er- halten haben.		
		1	2	3
Zeit vor dem Schlachten (in Tagen)	63	63	63	63
<u>Nummer der Gruppe</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Anzahl der Tiere	15	14	15	14
Anzahl der Masttage	63	63	63	63
Durchschnittliches Gewicht am Behand- lungstag (kg)	65,53	65,07	64,67	65,00
Durchschnittliches Gewicht am Ende des Versuches (kg)	101,40	102,79	106,13	102,36
Durchschnittlicher Gewichtszuwachs (kg)	35,87	37,72	41,46	37,36
Durchschnittlicher täglicher Ge- wichtszuwachs (kg)	0,569	0,599	0,658	0,593

Schlußfolgerung: Die tierzüchterisch einzusetzenden Zusam-
mensetzungen der Beispiele 1, 2 und 3 gestatten eine sehr
deutliche Verbesserung des täglichen Gewichtszuwachses.

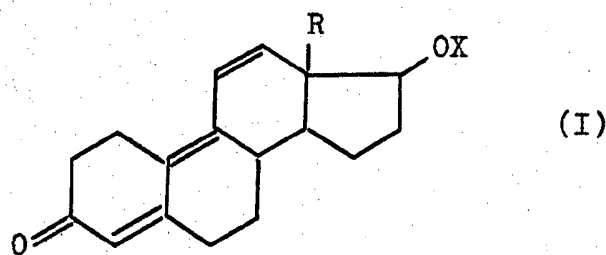
15.12.1981

AP A 61K/232611/0

59 528/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen für die Tierzucht, gekennzeichnet dadurch, daß eine Menge zwischen 10 und 50 mg Zeranol mit einer Menge zwischen 5 und 50 mg einer Verbindung der Formel I



- in der R ein Alkylradikal mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und X ein Wasserstoffatom, ein gesättigtes oder ungesättigtes Alkylradikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, von denen eins durch ein Sauerstoffatom ersetzt werden kann bedeuten, oder X stellt ein Acylradikal einer Carboxylsäure mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen ggfl. unter Verwendung von Hilfsstoffen vermischt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein Steroid der Formel I eingesetzt wird, in der R ein Methylradikal ist.
 3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein Steroid der Formel I eingesetzt wird, in der X ein Acylradikal einer Carboxylsäure mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen ist.

15.12.1981

AP A 61K/232 611/0

59 528/11

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß als Steroid der Formel I 3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Punkt 1 und 4, gekennzeichnet dadurch, daß eine Menge zwischen 10 und 40 mg Zeranol im Verhältnis zu einer Menge zwischen 10 und 30 mg 3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine Menge zwischen 10 und 40 mg Zeranol im Verhältnis zu einer Menge von 20 mg 3-Oxo-17 β -acetoxy-östra-4,9,11-trien eingesetzt wird.