DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **206 734 B1**

Teilweise bestätigt gemaß § 18 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **A 23 K 1/16**
A 23 K 1/18

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP A 23 K / 231 769 8	(22)	15.07.81	(45)	18.12.85
				(44)	08.02.84

(71) VEB Berlin-Chemie, 1199 Berlin, Glienicker Weg 125, DD
(72) Just, Hellmut, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD; Schinkowski, Klaus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD; Tschauschev, Peter, Dr. med. vet., BG; Poppe, Siegfried, Prof. Dr. sc. agr. Dipl.-Landw., DD; Hackl, Wolfgang, Dr. agr. Dipl.-Landw., DD; Michelchen, Gertrud, Dr. agr. Dipl.-Landw., DD

(54) Anwendung von Kombinationen ergotrop wirkender Verbindungen in der Schweineaufzucht und Mast

ISSN 0433-6461

9 Seiten

Anwendung von Kombinationen ergotrop wirkender Verbindungen in der Schweineaufzucht und Mast

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Anwendung verschiedener Kombinationen von verschiedenen ergotrop wirkenden Verbindungen in der Aufzucht und Mast landwirtschaftlicher Nutztiere, insbesondere von Ferkeln, Mastschweinen und Zuchtsauen. Die Erfindung betrifft die Anwendung von Kombinationen ergotrop wirkender Verbindungen, in denen die Kombination aus N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid 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 Aufzucht und 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, Oleandomycin, Flavo-

mycin, Salinomycin 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-Benzochinondiimide, 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 Broilern 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, Chloramphenicol, Penicillinen und anderen Antibiotika. Diese durch den langandauernden 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, die Anwendung neuer Ergotropika aufzuzeigen, bei dem die angeführten Nachteile beseitigt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Kombinationen von Wirkstoffen in der Schweinemast anzuwenden, bei denen die Einsatzmengen gegenüber der Einzelanwendung beträchtlich verringert werden können.

Es wurde nun erfindungsgemäß festgestellt, daß durch Kombination bestimmter Wirkstoffe deren 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-benzochinon-diimid) 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 2 und 80 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- bzw. 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.

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

Ausführungsbeispiel

60 Schweine (Masthybriden E x L x Linie F 150), die bei der Einstallung durchschnittlich je 28 kg wogen, wurden in einem Einzelfütterungsversuch über 134 Tage mit Schweinemastalleinfutter, welches mit 6-Methyluracil (im folgenden P genannt) oder N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinon-diimid (im folgenden A genannt) und mit einer Kombination dieser beiden Wirkstoffe versetzt war, gefüttert. Die wertbestimmenden Inhaltsstoffe des Futters waren:

Energiegehalt	(EF_s/kg OS):		598 - 610
- Lysin	(g/kg OS)	:	7,7 - 6,3
- Rohprotein	(g/kg OS)	:	156 - 147

Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn unter Berücksichtigung ihrer Lebendmasse gleichmäßig in 5 Gruppen zu je 12 Tieren eingeteilt, darunter 3 Versuchsgruppen und 2 Kontrollgruppen. Die Tiere einer Kontrollgruppe erhielten Schweinemastalleinfutter ohne Antibiotikazusatz, die Tiere der zweiten Kontrollgruppe erhielten zu diesem Futter eine Wirkstoffmischung mit 3 % Antibiotikum-Konzentrat mit 5 % Aktivität. Die Tiere der drei Versuchsgruppen erhielten zusätzlich zum Schweinemastalleinfutter P oder A allein oder eine Kombination von P und A. Das Futter wurde trocken ad libitum verabreicht, Wasser stand den Tieren über Selbsttränken zur Verfügung. Ab 120. Versuchstag wurde die Verabreichung der Wirkstoffe P und A bzw. der Kombination von P und A eingestellt, ab diesem Zeitpunkt erhielten die Tiere dieser drei Versuchsgruppen das gleiche Futter wie die Tiere der Kontrollgruppe, die von Versuchsbeginn an nur Schweinemastalleinfutter ohne Antibiotikum-Zusatz erhielten.
Das Versuchsergebnis wurde bestimmt durch folgende Parameter:

- durchschnittliche Lebendmassezunahme (g/Tier u. Tag)
- Energieaufwand (KEF_s/kg Zunahme an Körpermasse)

Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle.

Tabelle:

Wirkstoffe	Durchschnittl. Lebendmasse am Versuchsende (kg)	Durchschnittl. Lebendmasse-zunahme (g/Tier u. Tag)	rel. (%)	Energie-aufwand KEF_s/kg Zunahme	rel. (%)
100 ppm P	122,7	690	95	2,69	104
75 ppm A	133,1	772	106	2,48	95
50 ppm P + 37,5 ppm A	135,1	786	108	2,52	97
Kontrolle (ohne Antibiotikum)	126,1	728	100	2,60	100
Kontrolle (mit Antibiotikum)	130,4	735	101	2,58	99

Erfindungsanspruch

Anwendung ergotroper Wirkstoff-Kombinationen in der Aufzucht und Mast von Ferkeln, Mastschweinen und Zuchtsauen, gekennzeichnet dadurch, daß als Wirkstoffe 6-Methyluracil und N-Guanidino-N'-thioureido-p-benzochinondiimid verwendet werden, daß weiterhin die Kombination der beiden genannten Wirkstoffe jeden einzelnen Wirkstoff in Mengen von 2 - 80 ppm im Futter enthält, daß die Gesamtmenge beider Wirkstoffe 125 ppm, vorzugsweise 100 ppm 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 verwendet werden.