



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229 719

(11)

(B1)

(61)

- (23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 11 81
(21) PV 8327-81

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/04,
C 07 D 457/12,
A 61 K 31/48

- (40) Zveřejněno 28 10 83
(45) Vydáno 01 05 86

(75)
Autor vynálezu

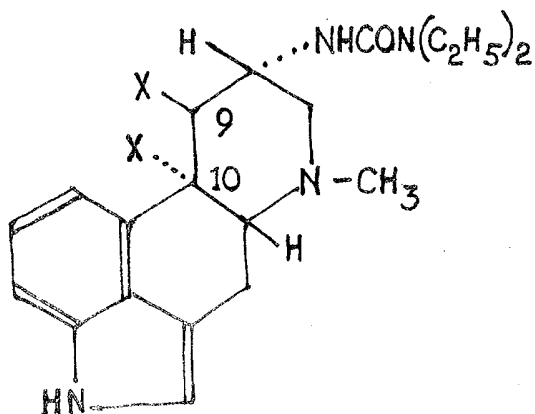
ČERNÝ ANTONÍN RNDr.CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing.CSc., BERAN MILOŠ RNDr.CSc.,
POSPÍŠIL ARNOŠT RNDr., ŘEŽÁBEK KAREL MUDr.CSc., ŠEDA MIROSLAV CSc.,
AUŠKOVÁ MARIE ing.CSc., CHLEBOUNOVÁ JANA MUDr.CSc.,
RAŠKOVÁ HELENA prof.MUDr.DrSc., KREJČÍ PETR ing.CSc., PRAHA,
ČERNÝ JAROSLAV MUDr., POHÁNEC, SPÁČIL JIŘÍ PhMr.,
KRAJÍČEK ALOIS PhMr., OPAVA, KRÁL JOSEF ing., JÍLOVÉ U PRAHY

(54) Prostředek pro vyvolávání říje u hospodářských zvířat

Vynález se týká prostředku pro vyvolávání říje u hospodářských zvířat, který obsahuje jako účinnou látku ergolinový derivát obecného vzorce I nebo II, inhibující sekreci prolaktinu a tím zvyšující sekreci gonadotropinů v adenogypofýze zvířat. Prostředek, který lze podávat perorálně nebo panterálně, je určen pro regulaci říje a laktace u hospodářských zvířat, především u prasnic a krav.

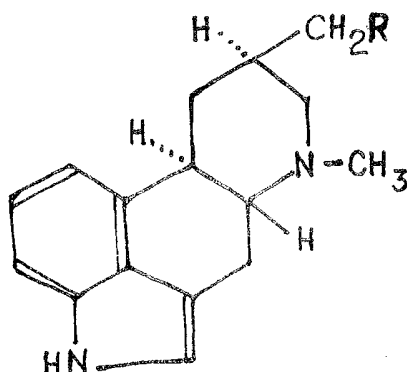
229 719

Vynález se týká prostředku pro vyvolávání říje u hospodářských zvířat, který obsahuje jako účinnou látku ergolinový derivát obecného vzorce I



/I/,

ve kterém symboly X značí atomy vodíku, nebo spolu spojeny tvoří dvojnou vazbu v poloze 9,10 nebo ergolinový derivát obecného vzorce II



/II/,

ve kterém R značí skupinu $-\text{CONH}_2$ nebo $-\text{CH}_2\text{NECH/CH}_3/2$, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl těchto derivátů a farmaceuticky vhodné ředidlo a/nebo nosič a/nebo pomocnou látku.

Jak je známo, přinášejí regulace a vhodné časování rozmnožovacích funkcí při chovu hospodářských zvířat veliké ekonomické úspory a zisky. Základním úkolem přitom je dosáhnout říje a oplodnění samic v ekonomicky vhodných termínech. K tomuto účelu se vyvíjejí a aplikují postupy, které používají například hormony, prostaglandiny nebo i původní syntetické látky.

U ergolinových derivátů obecného vzorce I nebo II byla nově zjištěna významná aktivita ve smyslu inhibice sekrece prolaktinu a odpovídajícího zvýšení sekrece gonadotropinů v hypofýze hospodářských zvířat.

Ergolinové deriváty obecného vzorce I nebo II a způsoby jejich výroby jsou známy /čs.pat.spisy a čs.autorská osvědčení č. 127 998, 132 156, 143 170, 152 153, 156 178, 201 303 a 204 606/, avšak jejich použití k výrobě prostředku podle vynálezu je nové a rovněž prostředek podle vynálezu, který obsahuje ergolinový derivát obecného vzorce I nebo II je nový.

Postup k vyvolání říje, který autoři vynálezu našli a ověřili u samic různých savců, je založen na poznatku, že mezi sekrecí prolaktinu a sekrecí gonadotropinů FSH a LH, vedoucí k ovulaci, je negativní vazba /nepřímá úměrnost/ a že útlum sekrece prolaktinu, vyvolaný ergolinovými deriváty obecného vzorce I nebo II, podanými ve vhodných dávkách a vhodných aplikacích režimech, je doprovázen vzestupem FSH a LH.

Je známo, že k uvedeným účelům lze používat rovněž prostaglandiny. Výhodou prostředků podle vynálezu ovšem je to, že působí jiným mechanismem účinku a že jejich účinné složky lze vyrábět jednodušeji a ekonomičtěji než zmíněné prostaglandiny.

Prostředek podle vynálezu může sloužit při chovu hospodářských zvířat a jiných savců jednak k přímému vyvolávání estru a jeho synchronizaci ve velkochovech, jednak ke zkrácení doby mezi porodem a následující koncepcí.

Příklady použití prostředku podle vynálezu u krav a prasnic:

Souboru 124 krav ve stáří 2,5 až 10 roků, převážně však 3 roky, z nichž mnohé byly delší dobu bez prokazatelného estru, byl injikován bis-hydrogenmaleinan D-6-methyl-8/ β -/2-isopropylaminoethyl/ergolinu [vzorec II, R = CH₂NHCH/CH₃/2], intramuskulárně, v dávce 0,1 mg/kg, tj. průměrně 50 mg/zvíře, bez ohledu na současnou fázi estrálního cyklu. U 117 krav /95 %/ byl pozorován estrus nastupující u převážné většiny zvířat do 3 dnů.

Dále byl zkoušen prostředek s obsahem dihydrogencitrátu N-/D-6-methyl-8-ergoliny/-N,N'-diethylmočoviny, který byl v koncentraci 4 mg/ml aplikován v dávce 10 mg/100 kg /0,1 mg/kg/ nitrosvalově prasničkám o průměrné hmotnosti 110 kg a stáří 7,5 měsíce. V kontrolní skupině bylo 129 zvířat, v pokusné skupině 52 zvířat. Kontrolní skupině byl aplikován fyziologický roztok. Po inseminaci bylo sledováno zabřeznutí: u kontrolní skupiny nastalo po 25.dnu průměrně ve 35 % případů, u pokusné skupiny v 71 % případů.

Porody u zvířat po aplikaci prostředku podle vynálezu probíhaly normálně, počet všech živě narozených selat /6 až 10/ nebyl ovlivněn, jejich vývin odpovídal běžné normě. Zdravotní stav prasnic ani selat nebyl aplikací prostředku podle vynálezu ovlivněn.

Prostředek podle vynálezu může obsahovat účinnou látku buď ve formě báze nebo ve formě rozpustné adiční soli s farmaceuticky přijatelnou organickou nebo anorganickou kyselinou. Lékové formy, do kterých je prostředek upraven, jsou určeny pro perorální nebo parenterální aplikaci. K perorální aplikaci slouží například tobolky, tablety, pelety, granuláty apod., podávané přímo, popřípadě roztoky, prášky, premixy apod., podávané v pitné vodě nebo přimísené ke krmivu. Parenterálně lze podávat roztoky ve formě podkožních, nitrosvalových nebo nitrožilních injekcí.

Přípravky pro perorální aplikaci lze vyrábět podle běžné farmaceutické praxe s přísadou obvyklých rozpouštědel, ředidel, nosičů nebo pomocných látek, jako je talek, škroby, cukry, deriváty celulosy, chuťové látky nebo stabilizátory.

Pro parenterální aplikace se účinná látka, výhodně ve formě soli, rozpustí ve vhodném rozpouštědle, například ve sterilní vodě, ve fyziologickém roztoku, v roztoku glukosy apod., popřípadě s přísadou vhodných solubilizátorů a/nebo stabilizátorů.

Vhodná dávka prostředku podle vynálezu závisí na druhu použité účinné látky, na způsobu aplikace a na druhu zvířete a stanovuje ji obvykle veterinární lékař.

Jednotlivé druhy prostředku podle vynálezu a jejich složení vyplývají z následujících příkladů, které však rozsah vynálezu nijak neomezují.

Příklad 1

Roztok 10%

D-6-methyl-8 β -/2-isopropylaminoethyl/-ergolin-bishydrogenmaleinan	1,0 g
sacharosa	1,0 g
voda	do 10,0 ml

Jednotlivé složky se míchají ve vodě do rozpuštění a roztok se doplní na objem 10,0 ml. Podává se v pitné vodě v dávce asi 0,1 ml na 100 kg hmotnosti zvířete.

Příklad 2

Prášek 2,5%

D-/D-6-methyl-8 α -ergolenyl/-N',N'-diethylmočovina-hydrogenmaleinan	2,5 g
sacharosa	do 100,0 g

Účinná látka se dokonale zhomogenizuje se sacharosou. Prášek se podává rozpuštěný v pitné vodě nebo přimíslený do krmiva v dávce 1 g na 100 kg hmotnosti zvířete.

Příklad 3

Injekční roztok

229 719

N-/D-6-methyl-8 α -ergolinyl/-N',N'-di-

ethylmočovina-hydrogenmaleinan	20,0 g
ethanol med.	2,0 g
glycerin	6,0 g
voda	do 20,0 g

Účinná látka se rozpustí ve směsi ethanolu, glycerinu a vody a po doplnění na objem 20 ml se roztok sterilně zfiltruje. Získá se roztok pro 1 injekci, obsahující 1 mg účinné látky v 1 ml roztoku. Injekce se aplikuje intramuskulárně v dávce asi 0,04 až 0,1 mg/kg hmotnosti zvířete.

Příklad 4

Granulát

N-/D-6-methyl-8 α -ergolenyl/-N',N'-di-

ethylmočovina-hydrogenmaleinan	2,5 g
laktosa	50,0 g
sacharosa	18,0 g
kukuřičný škrob	25,0 g
polyvinylpyrolidon	4,5 g

Účinná látka se postupně smíchá s laktosou, sacharosou a kukuřičným škrobem, důkladně se zhomogenizuje a granuluje pomocí 30% roztoku polyvinylpyrolidonu ve vodě. Granulát se vysuší při teplotě do 35 °C. Podává se ve směsi s krmivem v dávce 0,4 až 1,0 g/100 kg hmotnosti zvířete.

Příklad 5

Tablety

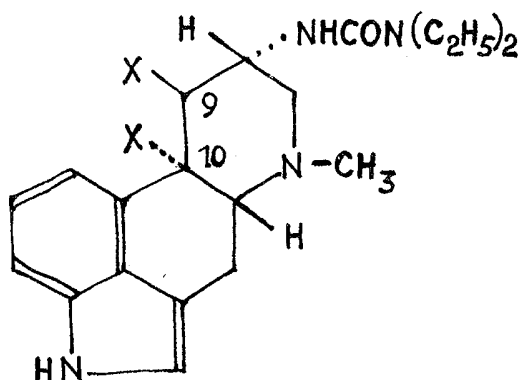
/D-6-methyl-8 β -ergolinyl/acetamid	25,0 mg
laktosa	300,6 mg
sacharosa	44,0 mg
kukuřičný škrob	192,0 mg
polyvinylpyrolidon	12,0 mg
stearin	2,4 mg
ultraamylopektin	24,0 mg

Účinná látka se postupně smíchá s laktosou, sacharosou a kukuřičným škrobem a připraví se granulát jako v příkladu 4. K suchému granulátu se přidá stearin a ultraamylopektin a na tabletovačce se razí tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 600 mg. Tablety se aplikují perorálně v dávce 1 až 2 tbl/500 kg hmotnosti zvířete.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

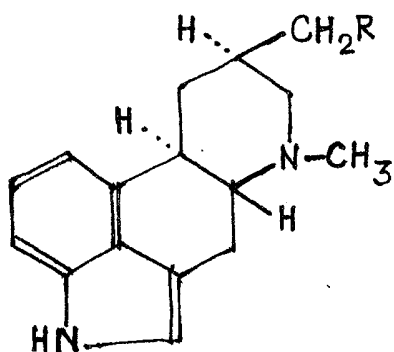
229 719

Prostředek pro vyvolávání říje u hospodářských zvířat, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou látku ergolino-
vý derivát obecného vzorce I



/I/,

ve kterém symboly X značí atomy vodíku, nebo spolu spojeny tvoří dvojnou vazbu v poloze 9,10, nebo ergolinový derivát obecného vzorce II



/II/,

ve kterém R značí skupinu $-\text{CONH}_2$ nebo $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl těchto derivátů a farmaceuticky vhodné ředidlo a/nebo nosič a/nebo pomocnou látku.