



(10) **AT 515336 A1 2015-08-15**

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: A 75/2014
(22) Anmeldetag: 03.02.2014
(43) Veröffentlicht am: 15.08.2015

(51) Int. Cl.: **A61K 31/36** (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
DE 4303099 A1
WO 0221932 A2
WO 2009087091 A2
WO 2011127496 A1
KR 20030012359 A

(71) Patentanmelder:
ROTH HERMANN DR.
65343 ELTVILLE (DE)

(74) Vertreter:
PATENTANWÄLTE PUCHBERGER, BERGER
& PARTNER
WIEN

(54) **Vermeidung oxidativer Prozesse und oxidativem Stress**

(57) Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen, wobei die Zusammensetzung mindestens ein quaternäres Benzophenanthridinalkaloid (QBA) enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen.

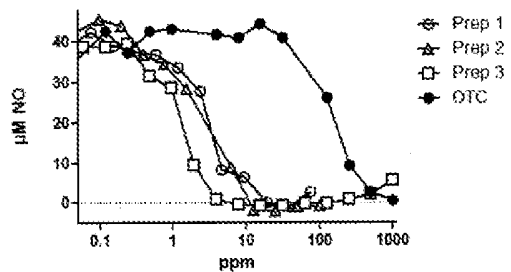


Fig. 1

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen, wobei die Zusammensetzung mindestens ein quaternäres Benzophenanthridinalkaloid (QBA) enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen.

Fig. 1

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Vermeidung von oxidativen Prozessen und oxidativem Stress sowie zur Behandlung von Schäden, Erkrankungen und Zuständen in lebenden Systemen, die durch oxidative Prozesse und oxidativen Stress hervorgerufen werden.

Hintergrund der Erfindung

Oxidativer Stress ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten und zahlreicher Publikationen, wie beispielsweise „Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 2008“, 1464ff, Springer Medizin Verlag).

Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species, ROS) kommen in aeroben Organismen überall und dauernd vor und haben wichtige physiologische Funktionen. Sie sind aber auch als oxidativer Stress an unterschiedlichen Krankheitsgeschehen beteiligt. Während ihres gesamten Lebens sind der Mensch, das Tier und viele Pflanzen oxidativem Stress ausgesetzt. Das wissenschaftliche Interesse an ROS und den Gegenspielern, den Antioxidantien, ist folglich dementsprechend groß.

Es sind mehrere Mechanismen bekannt, die im Organismus zur ROS-Bildung führen:

- 1) Ein Großteil des vom Körper aufgenommenen Sauerstoffs wird als Elektronenakzeptor für die Energiegewinnung in den Mitochondrien im Rahmen der Atmungskette (oxidative Phosphorylierung) umgesetzt. Der weitaus größte Teil des Sauerstoffs wird hierbei zwar vollständig unter Bildung von Wasser reduziert, jedoch entstehen durch „fehlgeleitete“ Elektronen auch unvollständig reduzierte Sauerstoffspezies, wie etwa das Superoxidanionradikal ($O_2^{\cdot-}$), sowie Folgeprodukte, zu denen Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oder das Hydroxylradikal gehören.
- 2) Es existieren zahlreiche Oxidoreduktasen, also Enzyme, die Redoxreaktionen katalysieren und im Rahmen normaler physiologischer Prozesse zur Bildung von ROS und reaktiven Stickstoffspezies (Reactive Nitrogen Species, RNS) beitragen.
- 3) Im Rahmen von Entzündungsprozessen werden ROS gebildet, die das Entzündungsgeschehen negativ beeinflussen. Das Vermindern bzw. Verhindern dieser Prozesse ist, auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung, von besonderem Interesse.

4) Die Einwirkung einer Vielzahl exogener Noxen und Umwelteinflüsse, wie beispielsweise UV-Strahlung, Luftverschmutzung (Ozon, Stickstoffoxide, verschiedene Stäube), aber auch einiger Medikamente und Industriechemikalien, hat die Bildung von ROS zur Folge.

Unter normalen physiologischen Bedingungen herrscht ein Fließgleichgewicht zwischen oxidativen und antioxidativen Prozessen. Eine Auslenkung dieses Gleichgewichtes zugunsten der Bildung von oxidativ wirksamen Molekülen (Oxidantien) sowie der die Bildung von Oxidantien fördernden Vorstufen, der Prooxidantien, wird als „oxidativer Stress“ bezeichnet. Ein solcher Zustand kann sowohl durch vermehrte Bildung von Prooxidantien als auch durch Verlust an Konzentration oder Aktivität von Antioxidantien hervorgerufen werden. Durch die stete Oxidation entstehen langfristig erhebliche Zellschäden und Gesundheitsstörungen, die im Extremfall irreparabel sind. Oxidativer Stress kann zu strukturellen Modifikationen körpereigener Moleküle führen, was den Verlust bestimmter Funktionen von Proteinen, Lipiden und DNA sowie Gewebeschädigungen nach sich ziehen kann. Oxidativer Stress ist ferner die Ursache von akuten Reperfusionsschädigungen und akuter Lungenschädigung nach Inhalation von reinem Sauerstoff. Darüber hinaus ist oxidativer Stress mit der Entstehung zahlreicher chronischer Krankheiten, wie z. B. Krebs-, Herz- und Kreislauferkrankungen, und auch mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert.

Oxidations- und Reduktionsprozesse sind steter Teil der belebten Natur in Mensch, Tier, Bakterium und Pflanze. Oxidative Prozesse finden ständig statt und sind an sich nichts Besonderes. So werden z. B. beim Umbau mehrfach ungesättigter Fettsäuren hin zu gesättigten Fettsäuren Elektronen oder Wasserstoff an die Doppelbindungen angelagert. Das Problem dabei ist, dass auf jeder Ebene der Oxidation stets freie Radikale entstehen, die ihrerseits wieder unschädlich gemacht werden müssen. Die Natur hat gelernt, damit fertig zu werden, und stellt „Entgiftungsmechanismen“ zur Verfügung.

Wenn jedoch das Ausmaß an Oxidation im Körper die Fähigkeit des körpereigenen Entgiftungsmechanismus übersteigt, entsteht oxidativer Stress. Dann reichern sich freie Radikale an und schädigen die Körperzellen. Oxidativer Stress gilt als Ursache verschiedenster Erkrankungen von Kopfschmerzen, Immunschwäche bis hin zu Krebs.

Es kann zu Entzündungsformen beispielsweise an Schleimhäuten kommen. Beim Tier können durch Schädigungen von Schleimhäuten in Lunge oder Verdauungstrakt sowohl Gesundheitsschäden als auch Leistungsdefizite auftreten. Allgemein sinkt durch oxidativen Stress die Leistungsfähigkeit, es sinkt die Leistung des Immunsystems oder es versagt gänzlich. Letztendlich kann es bei Tier und Mensch zu schwerwiegenden Erkrankungen kommen. Wenn der tierische Körper betroffen ist, bedeutet das auch, dass daraus hergestellte Nahrungsmittel verminderte Qualität haben.

Das wesentliche Schutzsystem des Körpers von Mensch und Tier gegen oxidative Stressoren besteht („Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 2008“, Springer Medizin Verlag) zum einen aus

- endogenen, enzymatischen Antioxidantien im Plasma und Erythrozyten (beim Menschen etwa Katalase, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Glutathiondisulfid-Reduktase, Glutathion-S-Transferase, Thiole (R-SH)), zum anderen aus
- endogenen, nichtenzymatischen Antioxidantien im Plasma (beim Menschen etwa lipidlösliche Antioxidantien (α -Tocopherol oder Äquivalente, β -Carotin, α -Carotin, Lycopin, Coenzym Q10), wasserlösliche Antioxidantien (Ascorbinsäure), Spurenelemente (Selen, Zink)).

Die Grenzen der Wirksamkeit körpereigener antioxidativer Systeme liegen in der Bereitstellung endogener oder exogener Antioxidantien. In der modernen Ernährung, in unserer Umwelt und deren oxidativen Kontaminanten sowie in der klassischen modernen Tierernährung oder der Behandlung der Nahrungsmittel nach der Schlachtung der Tiere oder der Zubereitung industriell hergestellter Nahrungsmittel ist heute damit zu rechnen, dass die Anflutung an oxidativ wirkenden Stoffen diejenige der körpereigenen Produktion antioxidativer Stoffe bei weitem übersteigt. Daher ist gegenwärtig eine sehr große Anzahl an Wissenschaftlern, beispielsweise auch das deutsche Robert-Koch-Institut, mit Forschungsarbeiten über Schäden der oxidativen Prozesse im Körper von Mensch und Tier beschäftigt.

Stand der Technik

Trotz der intensiven Forschung auf diesem Gebiet muss festgestellt werden, dass es bis heute keine zufriedenstellende Lösung gibt; es ist keine Ernährungsempfehlung bekannt, um oxidativen Stress wirksam zu vermeiden, aber auch kein Produkt oder Medizinartikel, durch dessen Verabreichung von außen bei Tieren oder Menschen oxidativer Stress vermieden werden könnte.

Derzeit werden zur Vermeidung der Oxidation und zum Schutz lebender Organismen vor oxidativen Prozessen aus exogen zugeführten Oxidantien, sei es im Futter, der Nahrung, direkt beim Menschen oder beim Tier, sogenannte Antioxidantien zugesetzt. Man findet diese praktisch in allen Futter- und Nahrungsmitteln, in allen Süßigkeiten, Getränken, Tabakwaren und sogar in Medikamenten, auch in industriellen Gütern, wie Autoreifen etc., also praktisch in der gesamten Umwelt.

Allerdings werden regelmäßig neue Studien zur Toxizität empfohlener antioxidativer Nahrungs- oder Futterzusätze publiziert, die die Grenzen des Einsatzes dieser Mittel aufzeigen. Vormalig als Königsweg bezeichnete Systeme, wie überhöhte Gaben an Vitamin C oder E, verstummen angesichts neuer Resultate zu deren Nebenwirkungen.

Wenn Menschen mit der Nahrung oder mit Nahrungsergänzungsmitteln oder Tieren mit dem Futter erhöhte Gaben an dem speicherbaren Vitamin E zugeführt werden, kann dies unter Umständen Lungenkrebs fördern. Wenn Tieren im Futter erhöhte Gaben an Vitamin E zugeführt werden, kann ein überhöhter Konsum der von diesen Tieren gewonnenen Nahrungsmittel, wie Eier oder Fleisch, unter Umständen Lungenkrebs fördern. Der Zusammenhang zwischen Vitamin E und Lungenkrebs wurde im Rahmen einer Studie festgestellt, an der 77 721 Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 76 Jahren teilnahmen. 521 von ihnen entwickelten innerhalb von vier Jahren Lungenkrebs: „Entgegen der Auffassung eines Nutzens oder zumindest keines Schadens wird die zusätzliche Einnahme von Vitamin E mit einem leicht erhöhten Risiko für Lungenkrebs in Verbindung gebracht.“ (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 177, No. 5 (2008), pp. 524-530). Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass das aus Vitamin E stammende Tocopherol-Radikal sogar eine pro-oxidative Wirkung zeigt.

In Bezug auf Vitamin C, das sich nicht anreichert, weil es wasserlöslich ist, und das sehr populär ist und häufig in besonders hohen Dosen konsumiert wird, wurde ein Zusammenhang mit der erhöhten oder vermehrten Bildung von Nierensteinen belegt (JAMA Intern Med. 2013 Jul 22; 173(14): 1384).

Andere als Antioxidantien verabreichte Substanzen, wie Zink oder Selen, sind derart toxisch, dass eine Empfehlung höherer Tageszufuhren, die unter dem Aspekt der tatsächlichen heutigen Anflutung an oxidativen Stressoren relevant wären, für Mensch oder Tier nicht in Frage kommt.

Dem Einsatz klassischer bekannter Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E, Selen oder Zink sind also aufgrund ihrer Toxizität enge Grenzen gesetzt, die vor Jahrzehnten noch ausgereicht haben mögen, der heutigen Situation der täglichen oxidativen Prozesse im Leben von Mensch und Tier jedoch nicht mehr gerecht werden.

Fast Food, industrielle Massenzubereitung vieler Nahrungsmittel in Fritteusen und industriell effiziente Ultrahoherhitzung, Raffination und Re-Raffination bereits verbrauchter Prozessfette für Futtermittelzwecke als Fettersatz, Ozonloch, UV-Licht, Bewegungsmangel, nicht artgerechte Ernährung von Tieren sowie physischer Stress am Arbeitsplatz, Stress im Tierstall, Stress im Rankampf bei Mensch und Tier und vor allem auch erheblicher Stress für Tiere und Menschen durch „crowding“, also eingeschränkte Platzverhältnisse bzw. sehr geringe Chance zu entweichen, führen dazu, dass alles, was bisher zum Einsatz antioxidativer Mittel bekannt ist, neu bewertet werden muss.

Es besteht ein dringender Bedarf an anderen, effizienteren und stärker physiologisch im Tier und im Menschen wirkenden Systemen, die den Auswirkungen des oxidativen Stresses bereits bei dessen Entstehung, nämlich durch Blockierung bzw. Hemmung seiner biochemischen Ursachen, vorbeugen. Es sei hier an den Zellbotenstoff „NF- κ B“ erinnert, der die Transkription zahlreicher Pathogenitätsfaktoren initiiert.

Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung beschreibt eine neuartige Anwendung einer Zusammensetzung, die mindestens ein quaternäres Benzophenanthridinalkaloid (QBA) aufweist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, zur Vorbeugung und Vermeidung von oxidativen Prozessen und oxidativem Stress sowie zur Behandlung von Schäden, Erkrankungen und Zuständen, die durch oxidative Prozesse und oxidativen Stress hervorgerufen werden.

Im Rahmen der Erfindung sollen bereits zu Beginn der Entstehung des oxidativen Stresses ungünstige Konsequenzen vermieden oder vermindert werden, indem die erfindungsgemäße alkaloidhaltige Zusammensetzung aktiv in verschiedene biochemische Prozesse bereits ganz am Anfang der Entstehung des oxidativen Stress eingreift, diese blockiert und somit die negativen Auswirkungen mindert, die oxidativer Stress auf Gesundheit, Nahrungsmittelqualität, Immunität oder Leistung hat.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen, wobei die Zusammensetzung ein oder mehrere quaternäre Benzophenanthridinalkaloide (QBA) enthält, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen.

Die Benzophenanthridinalkaloide Sanguinarin und Chelerythrin sind aus verschiedenen Publikationen als antimikrobiell wirksame sekundäre Pflanzenbestandteile bekannt. So beschreibt beispielsweise die WO 93/16602 (Neufeld) eine verbesserte Wachstumsbereitschaft von Nutztieren basierend auf einem antimikrobiellen Effekt des Sanguinarins auf die Darmflora, woraus – ähnlich zu synthetischen Antibiotika – bessere Wachstumswerte erzielt werden.

Bekannt ist auch der Einsatz von Sanguinarin in der Oralhygiene. Auch hier beruht die erwartete Wirkung auf der antimikrobiellen Wirkung des Sanguinarins auf die unerwünschte Oralflora des Menschen.

Es gibt umfangreiche Literatur zur Wirkung von Sanguinarin auf die DNA. Es wird vermutet, dass Sanguinarin in der Lage ist, durch Anhaftung an DNA-Fragmente die unkontrollierte Zellvermehrung zu unterbrechen bzw. die Apoptose, also das „Selbstmordprogramm“ einer Zelle, einzuleiten. So wird Sanguinarin aufgrund seiner inhibierenden Wirkung auf die Zellvermehrung z. B. als potentiell Heilmittel gegen Krebs diskutiert.

Zur Anwendung von Sanguinarin oder Chelerythrin als Inhibitoren des oxidativen Stresses liegen keine Erfahrungen vor.

Wie die nachstehenden Beispiele zeigen, konnte in Versuchen mit einer Monocyten- bzw. Makrophagen-Zelllinie, in Versuchen mit lebenden Hühnern, Schweinen und Rindern belegt werden, dass Sanguinarin und Chelerythrin enthaltende Zubereitungen in der Lage sind, jene Messwerte, die bei oxidativem Stress vermehrt angezeigt werden, signifikant zu vermindern und die Messwerte wichtiger gesundheitlicher Parameter, die im Zusammenhang mit oxidativem Stress nachweislich ungünstig verändert werden, signifikant zu verbessern. Diese Messwerte und Parameter werden im Folgenden noch ausführlicher erläutert.

Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltenen quaternären Benzophenanthridinalkaloide (QBA) können natürlichen oder synthetischen Ursprungs sein.

Die Benzophenanthridinalkaloide können aus Pflanzenmaterial oder aus pflanzlichen Extrakten stammen. Als nicht einschränkende Beispiele für in Frage kommende Pflanzen können folgende genannt werden: *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya cordata* und weitere *Macleaya*-Subspezies, *Argemone mexicana*, *Chelidonium majus* und *Eschscholzia californica*. Die Alkaloide können auch aus Zellkulturen, aus der Fermentation mit geeigneten Bakterien und Pilzen stammen oder synthetisch hergestellt worden sein.

Die in Rahmen der Erfindung verwendbaren Extrakte können nach jedwedem bekannten Verfahren hergestellt werden, und es können beispielsweise wässrige und/oder alkoholische Extrakte und/oder CO₂-Extrakte eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten Benzophenanthridinalkaloide können in ihrer wasserunlöslichen Form vorliegen und in dieser Form verarbeitet oder verabreicht werden. Sie können auch in wasserlöslichen Systemen direkt dem Trinkwasser zugesetzt oder Getränken beigemischt werden. Weiters können sie auch als Gel, als Pulver, als Langzeit-Slow-Release-Bolus oder als Granulat weiterverarbeitet werden.

Wenn die eingesetzten Alkaloide natürlichen Ursprungs sind, liegen sie in der Regel als Alkaloidmischungen vor. Diese Alkaloidmischungen werden mittels Massenspektrometrie und HPLC auf ihren Gehalt an den Alkaloiden Sanguinarin und Chelerythrin eingestellt und standardisiert.

Die dann vorliegenden standardisierten Alkaloidzubereitungen werden in geeignete Nahrungs- oder Futtermittel, Heilmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Futtermittelzusätze, Trinkwasser, Getränke oder Heilgetränke, Tränkwasser etc. unter Verwendung geeigneter Trägerstoffe und mit geeigneter Mischtechnik eingemischt. Sowohl geeignete Trägerstoffe als auch Mischtechniken sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung in eine Futtermittel-Vormischung eingearbeitet werden, die herkömmliche Bestandteile, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen, Enzymen, Getreide oder Getreideprodukten, Proteinen, Aminosäuren und dergleichen, enthält. Bei der Herstellung von Nahrungsmitteln kann die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung einem Konzentrat zugesetzt werden, das herkömmliche Zutaten, beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen, Enzymen, Emulgatoren, Konservierungsmitteln, Farbstoffen, Aromastoffen, Stabilisatoren, Getreide oder Getreideprodukten, Füllstoffen, Süßungsmitteln, Salzen und dergleichen, enthält und das zur Herstellung eines Nahrungsmittels weiterverarbeitet wird. Die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung kann auch in eine herkömmliche Vorläuferzusammensetzung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung eingearbeitet werden, wobei die

Vorläuferzusammensetzung pharmazeutisch verträgliche Träger und pharmazeutische Hilfsstoffe sowie gegebenenfalls pharmazeutische Wirkstoffe aufweist.

Die erfindungsgemäßen QBA-Zubereitungen können z. B. in Tierstallungen auch direkt dem Tränkwasser über geeignete Medikatoren oder der Milch für Kälber in dafür geeigneter Verdünnung und wasserlöslicher Form zugesetzt werden. Für Fische und Shrimp hat es sich als empfehlenswert erwiesen, eine wasserunlösliche Formulierung zu wählen, um eine Auswaschung der Wirkstoffe im Lebensraum möglichst hinauszuzögern, bis das Futter gefressen wird.

In der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung können die Alkaloide in jedem beliebigen Verhältnis zueinander enthalten sein, also etwa im Bereich von Sanguinarin:Chelerythrin = 99%:1% bis 1%:99%. In einer speziellen Ausführungsform liegen die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin in dem, auf dem natürlichen Verhältnis dieser Alkaloide im pflanzlichen Ausgangsmaterial beruhenden, Verhältnis 1:0,5 vor.

Die Alkaloide liegen in einer vorteilhaften Ausführungsform in Form von Salzen vor, beispielsweise in ihrer Chlorid- oder Sulfatform, sie können jedoch auch jede andere Salzform einnehmen, die chemisch stabil ist. Das Alkaloid ist an sich chemisch instabil und kann durch Anlagerung von Hydroxyl-Ionen inaktiviert werden. Somit kann das Alkaloid potentiell als Reduktionsmittel dienen.

Die Benzophenanthridinalkaloide enthaltende Zusammensetzung gemäß der Erfindung kann ferner herkömmliche Antioxidantien enthalten, die dem Fachmann zur Verwendung bei der Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress oder den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen oder Zuständen bekannt sind. Als nicht einschränkende Beispiele kann man Vitamin C, Vitamin E, Selen, Zink etc. nennen.

Gemäß einem Merkmal der Erfindung wird die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung als Zusatz in Futtermitteln, Futtermittelzusätzen, Futtermittelvormischungen, Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Konzentraten zur Herstellung von Nahrungsmitteln, pharmazeutischen Zubereitungen,

Trinkwasser oder Tränkwasser verwendet. Der QBA-Gehalt eines Nahrungs- oder Futtermittels beträgt vorzugsweise 0,05 bis 1000 mg je Kilogramm Nahrungs- oder Futtermittel. Der QBA-Gehalt eines Nahrungsergänzungsmittels oder einer pharmazeutischen Zubereitung beträgt vorzugsweise 0,05 bis 100 000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon je Kilogramm Nahrungsergänzungsmittel oder pharmazeutischer Zubereitung.

Die Offenbarung betrifft auch die Verwendung einer mindestens ein quaternäres Benzophenanthridinalkaloid (QBA), vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, aufweisenden Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen. Zur Prophylaxe oder Behandlung von Symptomen von oxidativem Stress werden bevorzugt 0,02 bis 1000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder deren Salze je Tier oder Mensch und Tag verabreicht.

Gemäß einem Merkmal der Erfindung ist die aus oxidativem Stress resultierende Erkrankung, zu deren Prophylaxe oder Behandlung die QBA-Zusammensetzung gemäß der Erfindung verwendet wird, Mastitis, hervorgerufen durch eine spontane Entzündung der Milchdrüse bei Säugetieren oder auch Frauen.

Gemäß einem anderen Merkmal ist die aus oxidativem Stress resultierende Erkrankung, zu deren Prophylaxe oder Behandlung die QBA-Zusammensetzung gemäß der Erfindung verwendet wird, eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Beispiele für eine solche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts sind Morbus Crohn, Ileitis, Salmonellose, nekrotische Enteritis, Cryptosporidiose, Kokzidiose, Magenentzündungen, Entzündungen des Pylorus etc.

Gemäß einem anderen Merkmal ist die durch oxidativen Stress hervorgerufene Störung ein erhöhter Wert eines oder mehrerer der aus der aus Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Gamma-GT bestehenden Gruppe ausgewählten Parameter im Blut bei Tieren oder Menschen.

Gemäß einem weiteren Merkmal betrifft die Erfindung die Verwendung einer mindestens ein quaternäres Benzophenanthridinalkaloid (QBA), vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, enthaltenden Zusammensetzung zur Vermeidung von Nahrungsmittelfekten, die auf oxidativen Stress zurückzuführen sind. Beispiele für solche Nahrungsmittelfekte sind erhöhte Cholesterolverwerte, erhöhte Werte an freien Radikalen, Fettverderb, verminderte Haltbarkeit von Nahrungsmitteln und erhöhter Gehalt an bakteriellen Nahrungsmittelkontaminanten und dergleichen.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen.

Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zubereitung, die eine mindestens ein quaternäres Benzophenanthridinalkaloid (QBA), vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, aufweisende Zusammensetzung zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen enthält. Die pharmazeutische Zubereitung kann gegebenenfalls auch herkömmliche pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Offenbarung betrifft auch ein Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen, bei dem eine Sanguinarin und/oder Chelerythrin und/oder deren Salze enthaltende Zusammensetzung in einer Menge von 0,02 bis 1000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder deren Salze je Tier oder Mensch und Tag verabreicht wird.

Die eine QBA-Zusammensetzung gemäß der Erfindung enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen, Futtermittel, Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Futtermittelzusätze oder Wasserzusatzmittel können weitere Nährstoffe, Wirkstoffe, Zusatzstoffe, Antioxidantien etc. enthalten. Als nicht einschränkende Beispiele kann man nennen: Getreide und Getreideprodukte, Stärke oder Stärkeprodukte, Proteine, Fette und Öle, Vitamine, Mineralien und

Spurenelemente, Zucker und andere Süßungsmittel, Butylhydroxytoluol (BHT) und andere Antioxidantien, Stabilisatoren, Emulgatoren, Säuren, Konservierungsmittel, Farbstoffe und Pigmente, Aromastoffe, Lösungsmittel, pharmazeutische Wirkstoffe wie etwa Antibiotika, pharmazeutisch verträgliche Träger und Hilfsstoffe etc.

Wie beschrieben, sind einige der derzeit verwendeten Antioxidantien, wie Selen oder Zink, teils Umweltgifte und mehr oder weniger hoch toxisch, weshalb dem unbegrenzten und lange anhaltenden Einsatz zum Beispiel beim Menschen Grenzen gesetzt sind. Deshalb haben diese Stoffe auch einen relativ engeren Dosierungsrahmen zwischen wirksamer Dosis und derjenigen Dosis, die aus Gründen der Gesundheit nicht überschritten werden sollte, oder sie sind sogar gesetzlich mit Höchstgrenzen belegt.

Demgegenüber hat die erfindungsgemäße Zusammensetzung in Versuchen mit Hühnern, Schweinen, Milchkühen und Fischen weder bei langfristiger Verabreichung über den gesamten Lebensabschnitt noch bei kurzfristiger Verabreichung im Rahmen einer Hochdosierung bis zum 50-fachen der hier empfohlenen Dosierungen zu irgendwelchen auffälligen Veränderung relevanter Messwerte von Leber, Herz, lymphatischem Gewebe oder von kritischen Werten im Blut geführt.

Eine kürzlich gemäß neuesten OECD-Richtlinien angelegte Studie an Ratten hat gezeigt, dass man kurz- oder langfristig bis zu 2000 mg der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung je kg Lebendmasse verabreichen könnte, ohne dass ein relevanter Parameter der klinischen Toxikologie reagiert hätte, was auf Mensch oder Tier übertragen Tagesdosierungen an QBA-Alkaloiden von 150 g je Mensch und Tag, 6 g je Huhn, 200 g je Schwein, 100 g je Kalb, 1000 g je Kuh etc. erlauben würde. Somit ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung deutlich sicherer als bisherige Standardmaßnahmen und für die Gesundheit im Vergleich zu diesen absolut unbedenklich.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, bei denen die bestimmungsgemäße Anwendung der QBA-Zusammensetzungen in den in der nachstehenden Tabelle 1 angeführten bevorzugten Dosierungen erfolgte. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, variieren die Dosierungen der QBA-Zusammensetzungen in einem weiten Bereich, und zwar in Abhängigkeit von einer

ganzen Reihe von Faktoren, darunter die Körpermasse und das oxidative Stresspotential. Das heißt, dass höherer oxidativer Stress, wie Hitze, Laktation, Geburt etc., höhere Dosierungen innerhalb des angeführten Bereiches erfordert. Ebenso versteht sich, dass die Dosierungen höher sind, wenn die QBA-Zusammensetzung gemäß der Erfindung bei Mensch oder Tier bei bereits vorhandener Erkrankung und Symptomen von Krankheiten, die auf oxidativem Stress beruhen, angewendet wird, wie beispielsweise bei Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Enteritis, ausfallender oder mangelhafter Immunantwort auf Impfungen, chronischen subklinischen Darmerkrankungen bei Schwein und Geflügel, wie nekrotischer Enteritis, Ileitis aus *Lawsonia intracellularis*, Dysenterie, Kokzidiose, Kryptosporidiose beim Kalb etc. Die in der Tabelle 1 angeführten Dosierungen haben in Praxisversuchen auch eine protektive Wirkung gegen oxidativen Stress, der durch bakterielle Tätigkeit im Darm hervorgerufen ist, bei Menschen und Tieren gezeigt. Der angegebene bevorzugte Dosierungsbereich deckt also sowohl die prophylaktischen als auch die kurativen Dosierungen der QBA-Zusammensetzungen ab, die sich, wie für den Fachmann aus dem eben Gesagten klar wird, insbesondere in Abhängigkeit vom oxidativen Stresspotential, durchaus überschneiden können.

Tabelle 1: Dosierung der QBA-Zusammensetzung je nach Körpermasse und oxidativem Stresspotential

| | |
|-------------------------------|--|
| Monogastrier allgemein | 0,02 bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Tier je Tag, in Futter oder Wasser |
| Mensch | 0,02 bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Mensch je Tag, in der Nahrung oder in Wasser bzw. Getränken aufgelöst oder als Tablette etc. |
| Hund, Katze | 0,02 bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Tier je Tag, in der Nahrung oder als Nahrungsergänzungsmittel |
| Schweine, Geflügel | 0,02 mg bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Tier je Tag, im Futter oder Wasser |
| Wiederkäuer allgemein | 0,02 bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Tier je Tag, im Futter, Wasser oder appliziert als Bolus |
| Rinder, Mastrinder, Milchkühe | 0,02 mg bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Tier und Tag, im Futter oder Wasser oder appliziert als Bolus |
| Kälber | 0,02 bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je Tier je Tag, im Futter oder Wasser; bei Kryptosporidien-Durchfall besonders bevorzugt 20 bis 50 mg QBA-Zusammensetzung je Tier je Tag |
| Aquakultur | 0,02 mg bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je kg Futtermittel |
| Fische, Shrimp | 0,02 bis 1000 mg QBA-Zusammensetzung je kg Fischfutter |

Die Dosierung in Futter- und Nahrungsmitteln anhand der Versuche richtet sich nach dem täglichen Verzehr an Futter oder Nahrung von Mensch, Nutztier, Hobbytier, Fisch oder Shrimp und wird als mg/kg Nahrung oder Futter oder mg je Liter Trinkwasser/Tränkwasser ausgedrückt.

Als Trägerstoffe haben sich Futter- und Nahrungsmittel, z. B. auch Aminosäuren, Säuren, Stärke etc., bewährt.

Die prophylaktische Anwendung beim Menschen kann dauerhaft sein, kann aber auch sporadisch im Problemfall über wenige Wochen andauern. Verabreicht wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung z. B. über Nahrungsergänzungsmittel wie Brausetabletten, Pulver, Granulate, die mit einem Glas Trinkwasser eingenommen werden; sie kann als Medizinprodukt in Tablettenform oder in Gel und ähnlichem verabreicht werden.

Die prophylaktische Dauerdosierung beträgt im Futter für alle Tierarten je nach Stresspotential und Nutzungsrichtung 0,05 bis 1000 mg je kg Futter. Diese wird dauerhaft verabreicht um das Tier über den gesamten Nutzungszeitraum oder Mastzeitraum vor oxidativem Stress zu schützen.

Da die Alkaloide der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ein natürlicher Bestandteil verschiedener (Heil-)Pflanzen sind und vermutlich seit Jahrmillionen beim Tod der Pflanze in deren Umwelt gelangen, haben sich in der Umwelt abbauende Systeme entwickelt, die die Verbindungen wieder zu ihren Ausgangsstoffen Kohlenstoff, Sauerstoff, Wasser, Stickstoff abbauen. Im Gegensatz dazu käme es beispielsweise bei großflächigem Einsatz von Zink und Selen oder anderen antioxidativ wirkenden Schwermetallen in entsprechend hohen Dosierungen zur Minderung des oxidativen Stresses zu einer potentiellen Anreicherung der Umwelt mit solchen Schwermetallen.

Die vorliegende Erfindung hat also sowohl hinsichtlich der Umweltsicherheit, der gesundheitlichen Verträglichkeit als auch des späteren Abbaus in Boden, Wasser oder in Kläranlagen vielfältige Vorteile gegenüber derzeit angewandten Substanzen oder Methoden.

Wie bereits erwähnt, hat oxidativer Stress zahllose ungünstige Auswirkungen auf unterschiedlichste Organe und Leistungssysteme jedweden Lebens. Als nicht einschränkende Beispiele für mit oxidativem Stress assoziierte Erkrankungen kann man folgende nennen: Herz/Kreislauf-Erkrankungen wie Arteriosklerose und Ischämie; Krebserkrankungen; Erkrankungen des Nervensystems bzw. neurodegenerative Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose); Schädel-Hirn-Trauma; inflammatorische Myopathie; Erkrankungen der Augen, wie altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und Katarakt; Diabetes mellitus; Erkrankungen des Verdauungstraktes, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Pankreatitis, alkoholische Leberzirrhose, Hepatitis, Fettleber; Hauterkrankungen, wie kutane Porphyrien, UV-induzierte Hautschädigung; Lungenerkrankungen, wie Lungenemphysem, Asthma, Asbestose, bronchopulmonale Dysplasie; Blutkrankheiten, wie Fanconi-Anämie, Sichelzellenanämie, erythropoetische Protoporphyrurie; Infektionen; Allergische/immunologische Erkrankungen; atopisches Ekzem; rheumatische Arthritis.

Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies spielen auch bei inflammatorischen Prozessen eine wesentliche Rolle. Die erhöhte Produktion von ROS/RNS im Zuge proinflammatorischer Prozesse ist gut dokumentiert. Einerseits werden im Verlauf des Entzündungsprozesses reaktive Spezies gebildet, etwa durch aktivierte Leukozyten im Zuge der Biosynthese von Prostaglandinen und Leukotrienen, oder vermittelt durch proinflammatorische Cytokine wie TNF- α , IL-1 und γ -Interferon. Diese stimulieren die Expression von Enzymen, die an der Entstehung reaktiver Spezies beteiligt sind, beispielsweise der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), die mit der Biosynthese von Stickstoffmonoxid (NO) die Voraussetzung für die Bildung weiterer RNS, etwa des Peroxynitrits (ONOO-), schaffen.

Umgekehrt wird unter Einwirkung von ROS/RNS die Synthese von Entzündungsmediatoren wie IL-1, IL-6 und TNF- α und von inflammatorischen Enzymen wie der Cyclooxygenase-2 gefördert. Bei ausgeprägter Entzündung kommt es oft zu lokaler Gewebeschädigung und Zelltod; Ereignisse, die wiederum die Produktion von ROS/RNS anregen können. Auf diese Weise ergibt sich eine enge Verzahnung zwischen Entzündungsprozess und erhöhter Produktion von ROS/RNS.

Trotz derartiger experimenteller Befunde ist die anti-inflammatorische Wirkung von bekannten Antioxidantien wie der Vitamine C und E, sofern überhaupt nachweisbar, sehr gering, was auf mehrere Faktoren zurückzuführen ist. Zum einen ist die Ansicht, exogen applizierte Antioxidantien könnten beim Menschen alle ROS/RNS komplett neutralisieren, irreführend. Tatsächlich kann wegen der bereits angesprochenen hohen Reaktivität und recht kurzen Lebensdauer der ROS/RNS und der begrenzten maximal erreichbaren Antioxidans-Konzentration im Zielgewebe nur ein kleiner Teil der ROS/RNS durch ein bestimmtes exogenes Antioxidans neutralisiert werden. Zweitens ist nicht auszuschließen, dass ein Antioxidans – aufgrund der einfachen Tatsache, dass es sich um ein redoxaktives Molekül handelt – im Zielgewebe tatsächlich als Prooxidans in Erscheinung tritt, was dem intendierten Nutzen entgegensteht. Drittens sind zahlreiche „nicht-antioxidative“ Wirkungen von Antioxidantien beschrieben worden, wie beispielsweise die Modulation zellulärer Signalwege, die im Widerspruch zu einer antiinflammatorischen Wirkung stehen könnten. Da verschiedene inflammatorische Mediatoren einschließlich ROS/RNS die Expression bzw. Aktivität von Enzymen erhöhen können, ist eine eindeutige Interpretation von Werten schwierig.

Es ist somit festzustellen, dass der heutige Wissensstand zu den zwischen ROS/RNS und Entzündungsprozess existierenden Regelkreisen sowie zur tatsächlichen Wirkungsweise von Antioxidantien im Zielgewebe noch zu lückenhaft ist, um Bedingungen beschreiben zu können, die einen gezielten Einsatz der bisher bekannten Antioxidantien zur Entzündungskontrolle erlauben. Es bleibt vielmehr der vorliegenden Erfindung vorbehalten, einen sinnvollen und wirksamen Weg zur Vermeidung der Schäden, die aus oxidativem Stress bei Mensch und Tier auftreten, aufzuzeigen.

Durch oxidativen Stress hervorgerufene chronische oder systemische Entzündungen sind häufig mit reduziertem Appetit verbunden. Entzündungen und Stress verbrauchen eine große Menge an Energie (erhöhte Körpertemperatur, Aktivierung der Leukozyten, Synthese proinflammatorischer Proteine) und führen zu einer Verminderung der Bildung von erwünschtem Protein im Allgemeinen, wie Immunglobulinen, aber auch Muskelprotein. Häufig sind sie sogar mit Abbau von Muskelmasse assoziiert.

Von besonderem Interesse ist die unerwünschte Oxidation ungesättigter Fettsäuren im lebenden Körper oder dessen Zellen, aber auch in den Zellen von Tiergewebe bereits geschlachteter Tiere, also in Nahrungsmitteln wie Fleisch. Der Fettverderb oder das „Ranzigwerden“ beeinflussen den Geschmack und die Qualität des Nahrungsmittels erheblich und im negativen Sinn.

Einerseits sind ungesättigte Fettsäuren lebenswichtig, weil sie der menschliche Organismus nicht selbst herstellen kann. Sie haben also eine entscheidende gesundheitliche Bedeutung. Andererseits sind sie durch die enthaltenen Doppelbindungen in einem „unstabilen“ Zustand und so stets geneigt, diese ungesättigten Bindungen aufzulösen und je Doppelbindung 2 H-Atome zu binden. Je mehr Doppelbindungen eine Fettsäure aufweist und je höher die Temperatur ist (z. B. Fleisch oder Nervengewebe des lebenden Körpers oder Fleisch im Kühlschrank oder im Gefrierschrank), desto stärker werden von solchen „elektronenhungrigen“ Doppelbindungen instabiler Moleküle, wie ungesättigter Fettsäuren, Wasserstoffatome aus anderen Systemen angezogen. Bei dieser „Partnersuche“ können somit ungesättigte Fettsäuren „schwächeren“ Molekülen den Wasserstoff oder, exakter, Elektronen und Protonen regelrecht „entreißen“ und nun den abgebenden Partner

schädigen. Jene Spezies, denen Elektronen im Rahmen der Oxidation entrissen wurden, suchen ihrerseits nach Elektronen und entreißen diese der nächstschwächeren Struktur. Die Folge ist eine stete sich aufaddierende Desintegration von Zellverbänden, vor allem von lipophilen Grenzflächenstrukturen. Laufen die Reparatursysteme langsamer ab als die oxidativen Abbauprozesse aufgrund eines hohen Anteils reaktionshungriger Moleküle, können bereits früh Entzündungsreaktionen festgestellt werden. Diese beruhen aber auch auf der entzündlichen Funktion von aggressiven Cytokinen und Nitriten aus der Oxidation in Makrophagen.

Durch die beschriebene „Elektronen-Räuberei“ wird also eine Kettenreaktion im Körper und dessen Zellen bei Mensch oder Tier in Gang gebracht. Diese geht allgemein von in Nahrungs- oder Futtermitteln enthaltenen ungesättigten Verbindungen aus. Dabei kann es sich um ungesättigte Fettsäuren oder auch Fettersäuren, Konservierungsmittel, Umweltgifte, Ionen wie das Hydroxyl-Ion, Radikale, wie das Peroxyl- bzw. das Superoxidanionradikal, Stickstoffmonoxid, Stickstoffdioxid, H_2O_2 , Ozon und andere Oxidantien handeln. Manche dieser oxidierenden Stoffe haben eine derart kurze Halbwertszeit (z. B. das Hydroxylradikal von nur 10^{-9} sec), dass es praktisch unmöglich ist, dieses durch zugeführte exogene Antioxidantien „einzufangen“ und unschädlich zu machen. Andere Oxidantien sind jedoch länger anzutreffen und können durch körpereigene oder exogen zugeführte Antioxidantien beseitigt werden.

Zu den entstehenden chronischen Läsionen des Zellverbands bei Menschen und Tieren gehören zum Beispiel jene der Magen- und Darmschleimhaut, des Zahnfleisches, der Haut im Fußbereich, Ekzeme im Fell von Hund und Katze (atopische Dermatitis) etc. und außen bzw. durch Durchfall sichtbare Anzeichen der Desintegration. Gerät das System noch mehr und, vor allem beim Menschen, chronisch länger durch oxidativen Stress unter Druck, können Krebs, Diabetes, Pankreatitis, Alzheimer, Morbus Crohn etc. entstehen.

In der Tierhaltung, insbesondere der Nutztierhaltung, spielt die chronische Darmentzündung eine wichtige Rolle. Man versucht diese mit Antibiotika oder Impfungen zu heilen, obschon diese Mittel bei oxidativem Stress kaum Wirkung zeigen. Die häufig empfohlene Gabe von ernährungsphysiologisch unsinnig hohen Dosen an

Vitamin E oder C oder der Schwermetalle Selen oder Zink hilft dem Tier im Allgemeinen nicht.

Ferner schädigt oxidativer Stress das Gewebe, welches nach Impfung oder nach Infektionen für die Bildung von Immunglobulinen zuständig ist. Oxidativer Stress mindert also die Leistungsfähigkeit der Immunorgane und Immunzellen und hat somit zur Folge, dass Tiere und Menschen häufiger erkranken oder Impfungen weniger erfolgreich sind. Die Leistung der immunkompetenten Gewebe wird durch oxidativen Stress massiv beeinträchtigt. Dazu zählt z. B. das darmassoziierte lymphatische Gewebe (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT).

Oxidativer Stress schädigt das Verdauungsgewebe bzw. die Strukturen des gesamten Verdauungstraktes. Die im Magen und Darm angesiedelten Zellen schütten Verdauungssäfte und Enzyme aus, mit deren Hilfe die Nahrung aufgeschlossen, d.h. in Bestandteile wie Peptide oder Aminosäuren, Zucker oder Fettsäuren zerlegt wird, damit diese für die Resorption und den Übergang in den Blutkreislauf bereitstehen. Ein durch oxidativen Stress entzündetes und geschädigtes Darmgewebe leistet weniger, die Nahrung wird teilweise unverdaut wieder ausgeschieden, die Leistungsfähigkeit von Mensch und Tier sinkt. Dies bedeutet bei Nutztieren einen höheren Futteraufwand und eine verminderte Wachstumsleistung. Diese und ähnliche Leistungsdefizite sind unter den unerwünschten Zuständen und Störungen zu subsumieren, die durch die QBA-Zusammensetzung gemäß der Erfindung behandelt oder vermieden werden können.

Oxidative Stressoren, insbesondere Hydroxyl-Ionen, entstehen z. B. durch die Tätigkeit pathogener oder parasitärer Bakterien. Hier handelt es sich vor allem um jene der Spezies der Anaerobier, wie *Clostridium perfringens*, die im Darm vorkommen. Um sich einen Wettbewerbsvorteil im Lebensraum zu schaffen produzieren diese Mikroorganismen in erheblichem Umfang oxidative Stressoren und Toxine, welche die Funktion der immunkompetenten Zellen des GALT in ihrer Funktion beeinträchtigen. Diese wichtigen Immunzellen sind nun vorgeschädigt und nicht mehr oder nur in reduziertem Umfang in der Lage, auf eine Impfung oder sogar eine Infektion mit der Ausbildung von Immunglobulinen zu reagieren. Das Tier erkrankt oder erkrankt heftiger als es bei intaktem System der Fall wäre. Das oxidative Potential steigt exponentiell an und ist beispielsweise anhand des typischen Verlaufs der Durchfallerkrankung im Falle

der Clostridiose (*Clostridium perfringens* und andere Arten) oder bei einem durch *Salmonella sp.* oder *E. coli* verursachten Durchfall äußerlich gut sichtbar. In welchem Ausmaß die erfindungsgemäße Zusammensetzung die negativen Auswirkungen von oxidativem Stress auf die Immunantwort des GALT vermeiden oder dessen Leistung sogar verbessern kann, wird nachstehend erläutert.

Was sich im Laufe der letzten Jahrzehnte geändert hat, ist die Tatsache, dass der Körper der Tiere und auch von uns Menschen durch weitaus intensiverem Kontakt mit oxidativen Stress und Stressoren weniger abwehrbereit und leistungsfähig in seiner Immunabwehr ist, als das vor Jahrzehnten der Fall war. Dies hat aufs Engste mit der heutzutage höheren Anflutung endogener und exogener oxidativer Stressoren zu tun, die z. B. beim Auf- und Abbau (Oxidation) von Körpermasse von Mensch und Tier im Rahmen der Ernährung und Fütterung, des Fastens, des Abnehmens, der Schwangerschaft oder Trächtigkeit etc. entstehen. Aber auch Lifestyle-Handlungen, der Abbau von Körperfett, sowie die Mobilisierung von Fettreserven bei Laktation von Menschen und Tieren, führen zur Fettoxidation, wodurch wiederum endogene oxidative Stressoren produziert werden. Auf- und Abbau von Körperfetten sollten also nicht zu schnell, sondern maßvoll und im Einklang mit der oxidativen Kapazität des Organismus geschehen. Laktierende Tiere sollten fettarm in die Geburtsphase kommen und hohen Appetit in der Laktationsphase zeigen; oxidative Stressoren bewirken jedoch das Gegenteil, nämlich Appetitlosigkeit.

Versuche mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung haben gezeigt, dass z. B. der Appetit des Organismus auf Futter erhöht ist (bei Ferkeln und laktierenden Kühen und Sauen um bis zu 10 %) und dass die Produktion von Immunglobulinen des Typs IgG auf eine Impfung von Geflügel gegen die Newcastle-Krankheit (eine gefürchtete Hühnerkrankheit mit hoher Mortalität) durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung um 30 % signifikant erhöht ist. Damit ist belegt, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung sowohl den aus oxidativem Stress resultierenden Appetitmangel vermeiden kann als auch die Bildung von Immunglobulinen im GALT stimuliert.

Oxidative Abbauprozesse haben auch zahlreiche Konsequenzen für Nahrungs- und Futtermittel. Nahrungsmittel aus der Tierproduktion, wie Fleisch, Eier, Milch etc., enthalten verschieden hohe Anteile an Fetten, Fettsäuren und Transfettsäuren,

gesättigten und ungesättigten Fettsäuren sowie zahlreichen anderen exogenen zugemischten oder nahrungseigenen oxidationsfreundlichen Bestandteilen. Diese unterliegen bereits kurz nach der Schlachtung oder der Ernte, also dem physiologischen Tod, ihrer biologischen Alterung sowie Ab- oder/und Umbauprozessen, d. h. der beschriebenen Elektronen-Räuberei, wobei jedoch der biologische Weg der Reparatur über körpereigene antioxidative Wege verschlossen ist. Die End- oder Zwischenprodukte des oxidativen Verderbs reichern sich in Nahrungsmitteln an, können diagnostisch erfasst werden und der Qualitätskontrolle dienen. Beispielsweise reichert sich der durch die Fettoxidation entstehende Malondialdehyd (MDA) im Verlauf der Lagerung des Fleisches, beispielsweise von Schweinen oder Hühnern, an und wird vom Menschen mit der Nahrung aufgenommen.

MDA ist somit ein Marker für die Qualität von Nahrungsmitteln nach der Schlachtung und deren Qualitätsverlauf im Verlauf der Lagerung in Kühltheken oberhalb des Gefrierpunkts oder Gefriertruhen im gefrorenen Zustand. MDA zeigt den oxidativen Verderb der in der Nahrung enthaltenen Fette an, ist aber auch am lebenden Tier und Menschen zu messen.

Es stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, mit deren Hilfe gemessen werden kann, in welchem Ausmaß ein lebender Organismus oxidativen Prozessen unterliegt.

Gemäß dem Robert-Koch-Institut (Bundesgesundheitsblatt des 2008, Springer Medizin Verlag) unterscheidet man folgende Marker zur Erfassung des oxidativen Stresses:

- a) Marker der oxidativen DNA-Schädigung (8-Oxo-7,8-dihydro-2'-desoxyguanosin, 8-Oxodihydroguanin, oxidierte Purin- und Pyrimidinbasen aus isolierten Zellen, z. B. Lymphozyten, etc.)
- b) Marker der oxidativen Proteinschädigung (Carbonylgruppen; oxidierte Thiol(SH)-Gruppen; Methioninsulfoxidreste in Proteinen; hydroxyliertes Valin und Leucin; Oxidationsprodukte des Lysins (Aminoacidipat-Semialdehyd) etc.)
- c) Marker der oxidativen Lipidschädigung (Lipidhydroperoxide aus Plasma/Serum, Serumfraktionen und Gewebe; Isoprostane aus Urin, Plasma/Serum, Serumfraktionen, Gewebe, Atemkondensat; Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) wie z.B. Malondialdehyd (MDA) aus Urin, Plasma/Serum,

Serumfraktionen, Gewebe; oxidierte Low Density Lipoproteins (LDL) aus der Serumfraktion etc.)

Die Methoden zur Erfassung dieser Marker sind dem Fachmann bekannt und umfassen unter anderem chromatographische Methoden, elektrophoretische Methoden, immunologische Methoden und spektrophotometrische Methoden, wie beispielsweise HPLC, HPLC-EC, GC-MS, HPLC-MS, Comet-Assay, ELISA etc.

Im Rahmen der Erfindung wurde der in der Literatur empfohlene und zu den TBARS zählende Malondialdehyd (MDA) (wie oben erwähnt ein Marker der oxidativen Lipidschädigung) in den Versuchen als Marker der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendet.

Folgende Parameter können zur Messung oxidativer Prozesse und oxidativen Stresses herangezogen werden:

Malondialdehyd (MDA)

Das bereits erwähnte MDA, gemessen über TBARS, wird in Lebensmitteln als Parameter oxidativen Verderbs nach dem industriellen Zubereiten, Kochen, Frittieren, insbesondere nach dem Schlachten und später auch in der Kühltheke erfasst. Es kann als Maß des oxidativen Stresses während der Mast der Tiere und als Maß der oxidativen Belastung der konsumierenden Menschen herangezogen werden. MDA ist auch ein Maß für die qualitative Stabilität des Fleisches, der Eier oder der Milch während und nach der Lagerung einzusetzen und dient Supermärkten als Qualitätsmesswert.

MDA sollte einen möglichst geringen Wert einnehmen. Niedrige Werte im Tier zeigen einen oxidations- oder stressgeringen Zustand an. Niedrige Werte in Nahrungsmitteln zeugen von einer höheren gesundheitlichen und geschmacklichen Qualität des Nahrungsmittels.

Cytokine, Nitrite

Oxidativer Stress führt in Makrophagen zu einer Aktivierung von NF-kB und somit zu einer Produktion von Nitriten, Cytokinen und anderen Stress anzeigenden

Stoffwechselfparametern. Diese kann man mit geeigneten Messmethoden ermitteln und in Laborversuchen anhand von Makrophagen in Kultur messen. Cytokine und Nitrit sind allerdings ihrerseits aggressive Substanzen und schädigen Zellverbände, sodass zum oxidativen Stress auch noch derjenige der Stoffwechselprodukte der Makrophagen hinzukommt.

Immunglobuline

Oxidativer Stress führt zu einer Desintegration des Immunsystems. Die Folge sind erniedrigte und einfach messbare Immunglobulin-Titer im Blut von Tieren oder Menschen, die nach Impfung, je nach Impfstoff, einen gewissen Wert erreichen sollen. Sind die Werte jedoch unerwartet nicht auf dem Zielniveau, kann dahinter eine durch oxidativen Stress bedingte Schädigung des darmassoziierten lymphatischen Gewebes (Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT) liegen. Das GALT ist jenes Gewebe in der Darmschleimhaut, an welchem bei Mensch und Tier rund 80 % aller Immunantworten im Hinblick auf eine Infektion stattfinden und wo der Erfolg einer Impfung mit rund 80 % am meisten determiniert ist.

Der Gehalt an Immunglobulinen ist einfach über Blutproben nachweisbar und ein sehr schöner und auch wirtschaftlich enorm relevanter Parameter für die Integrität oder Desintegrität des Immungewebes.

Die Erfindung wird im Folgenden unter Bezugnahme auf spezielle Ausführungsbeispiele und die Zeichnung näher erläutert, wobei die Fig. 1 die Wirkung der QBA-Zusammensetzung gemäß der Erfindung auf eine oxidativem Stress unterworfenen Monocyten-/Makrophagen-Zelllinie zeigt.

BEISPIELE

Aus Gründen der Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse und der Analytik wurden in den nachstehenden Beispielen QBA-Zusammensetzungen verwendet, in denen die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin im Verhältnis 1:0,5 enthalten waren. Dieses Verhältnis beruht auf dem natürlichen Verhältnis dieser Alkaloide im pflanzlichen Ausgangsmaterial. Vergleichbare Ergebnisse sind mit Mischungen dieser Alkaloide in jedem beliebigen anderen Verhältnis zu erwarten, da festgestellt wurde, dass die

beiden Alkaloide sehr ähnliches Verhalten zeigen und wirkungsgleich eingesetzt werden können.

Beispiel 1: Versuch mit der Makrophagen-Zelllinie RAW264.7

Dieses Beispiel zeigt die Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf eine Monocyten-/Makrophagen-Zelllinie (RAW264.7), die oxidativem Stress unterworfen wurde. Zellen der vorgenannten Zelllinie wurden mittels LPS Lipopolysaccharid stimuliert.

Anschließend wurde die erfindungsgemäße Zusammensetzung bzw. eine Kontrollsubstanz zugegeben, die Zellen wurden geerntet, die Stoffwechselprodukte analysiert und die Ergebnisse verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung bei oxidativem Stress weit größere Wirkung als die Kontrollsubstanz Oxytetracyclin OTC zeigt. Dies ist in der Fig. 1 dargestellt. In der Fig. 1 stehen Prep1, Prep 2 und Prep 3 für QBA-Mischungen mit Gesamtalkaloidanteilen von 1,5 %, 1,0 %, 39 %, zugesetzt im Versuchssystem mit der entsprechenden in ppm (entspricht mg / kg) dargestellten Konzentration an Gesamtalkaloiden oder bei der Kontrolle in mg an OTC.

Der Versuch belegt die deutlich hervorgehobene positive Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf die Nitritoxid (NO)-Entstehung in der Makrophagen-Zelllinie, die oxidativem Stress ausgesetzt war. Von der erfindungsgemäßen Alkaloidmischung waren ca. 5 ppm (je nach Mischung 1 bis 7 ppm) erforderlich, um den NO Wert um 50 % zu vermindern, und rund 10 ppm, um die Entstehung von NO gänzlich zu unterbinden. Die Positivkontrolle OTC benötigte hingegen eine nahezu 50- bis 100-fach höhere Konzentration von rund 100 ppm, um die NO-Entstehung um 50 % zu vermindern, und 1000 ppm, um die NO-Entstehung komplett zu vermeiden. Somit ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung geeignet, derzeitige anti-oxidative Systeme mit deutlich geringerer, d.h. nahezu 100-fach geringerer Dosierung wirkungsgleich zu ersetzen.

Beispiel 2: Versuch mit Masthühnern

Die Masthähnchen wurden in fünf Gruppen aufgeteilt. Die Präparate wurden über das Trinkwasser verabreicht. Zur Anwendung kamen drei verschiedenen hohe Dosierungen

der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, bestehend aus mittels LC-MS oder HPLC-MS analysiertem und standardisiertem Sanguinarin und Chelerythrin (= QBA) in der Dosierung von 2,25 mg/l, 1,125 mg/l und 0,5625 mg/l. Diese Gruppen wurden mit einer Kontrollgruppe (Zugabe von 200 mg Oxytetracyclin je Liter) und einer unbehandelten Gruppe verglichen. Die Tiere der jeweiligen Gruppen wurden oxidativem Stress ausgesetzt, indem sie mit Lipopolisacchariden behandelt wurden.

Die Reaktion am lebenden Tier, wie Tageszuwächse, Appetit, Futteraufwand etc., wurde erfasst und die Integrität der Struktur und Morphologie des Darmgewebes als potentielle erste Schadensstelle der oxidativen Stressoren untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Effekt der Versuchsfütterung auf verschiedene Parameter:

| Parameter | Behandlung über das Trinkwasser: | | | | Kontrolle | p |
|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------|
| | OTC | QBA, 2,25 mg/l | QBA, 1,125 mg/l | QBA, 0,5625 mg/l | | |
| Gewicht (g) | | | | | | |
| 14 d | 0,37 ^a | 0,34 ^b | 0,33 ^b | 0,34 ^b | 0,33 ^b | 0,007 |
| 21 d | 0,73 ^a | 0,66 ^b | 0,64 ^{bc} | 0,66 ^{bc} | 0,63 ^c | 0,013 |
| 35 d | 2,01 ^a | 1,98 ^{ab} | 1,94 ^{abc} | 1,92 ^{bc} | 1,90 ^c | 0,037 |
| Futtermverehr (kg) | | | | | | |
| 0-14 d | 0,51 ^a | 0,49 ^b | 0,48 ^b | 0,49 ^b | 0,48 ^b | 0,009 |
| 14-21 d | 0,52 ^a | 0,44 ^b | 0,41 ^b | 0,43 ^b | 0,42 ^b | 0,025 |
| 0-21 d | 1,03 ^a | 0,92 ^b | 0,89 ^b | 0,92 ^b | 0,91 ^b | 0,027 |
| 21-35d | 2,19 | 2,15 | 2,22 | 2,22 | 2,18 | 0,059 |
| 0-35 d | 3,23 ^a | 3,08 ^b | 3,10 ^b | 3,14 ^{ab} | 3,10 ^b | 0,062 |
| Wasser je Tier (Liter) | | | | | | |
| 0-14 d | 1,52 ^a | 1,47 ^b | 1,48 ^b | 1,48 ^b | 1,44 ^b | 0,026 |
| Wasser:Futter-Relation | 3,02 ^{ab} | 3,03 ^{ab} | 3,10 ^a | 3,06 ^{ab} | 2,96 ^b | 0,061 |
| relat. Futterausnutzung | | | | | | |
| 0-14 d | 1,35 ^a | 1,42 ^b | 1,42 ^b | 1,43 ^b | 1,48 ^b | 0,023 |
| 14-21 d | 1,45 | 1,39 | 1,35 | 1,37 | 1,41 | 0,080 |
| 0-21 d | 1,40 | 1,41 | 1,39 | 1,40 | 1,44 | 0,040 |
| 21-35 d | 1,72 | 1,64 | 1,71 | 1,77 | 1,72 | 0,050 |
| 0-35 d | 1,60 ^{ab} | 1,56 ^b | 1,60 ^{ab} | 1,64 ^a | 1,63 ^a | 0,033 |

^{a,b,c} (P ≤ 0,05). d = Tag(e)

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung bewirkt bei Hühnern, die oxidativem Stress durch Zugabe von Lipopolysaccharid ausgesetzt sind, dass deren Gewichte am Schlachttag signifikant höher sind, der Futteraufwand signifikant reduziert ist und die Wasseraufnahme im Vergleich zur Futteraufnahme signifikant physiologisch verbessert ist. Das ist in der nachstehenden Tabelle 3 in Bezug auf das Abdominalfett gezeigt.

Tabelle 3: Effekte der Versuchsfütterung auf einen Fleischparameter, nämlich das Abdominalfett.

| Parameter | Behandlung | | | | Kon- trolle | SEM ¹ |
|---|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| | OTC | QBA, 2,25 mg/l | QBA, 1,125 mg/l | QBA, 0,5625 mg/l | | |
| Abdominalfett (%) | 1,86 ^a | 1,44 ^b | 1,80 ^{ab} | 1,91 ^a | 1,89 ^a | 0,207 |
| ^{a,b} P ≤ 0,05 ¹ SEM = Standardfehler des Mittelwertes | | | | | | |

Stress führt über Cholesterol zu erhöhter unproduktiver Fetteinlagerung. Diese kann einfach gemessen werden. Die Ergebnisse des Versuchs zeigen, dass sich die negativen Auswirkungen exogener oxidativer Stressoren mittels der erfindungsgemäß eingesetzten QBA in den höheren der getesteten Dosierungen signifikant und effektiv verhindern lassen.

Beispiel 3: Versuch mit Masthühnern

Das Futter von Masthühnern enthält bis zu 10 % Fett und Fettsäuren. Wie beschrieben, ist die Qualität von Futterfetten oftmals aus Kostengründen von eingeschränkter Qualität. Durch mehrfache Destillation und Erhitzung ist der Gehalt an Transfetten und ungesättigten Fettsäuren erhöht. Dies führt zu oxidativem Stress.

Die Haltungsbedingungen im Hühnerstall mit hoher Viehdichte pro Quadratmeter und zahllosen Interventionen im kurzen Leben der Hühner, mehrfache Impfungen, hoher Ammoniakgehalt in der Luft, Einsatz giftiger Kokzidiostatika, Einsatz von Antibiotika und so Verlust der stabilen Darmflora, Aufkommen von anaeroben Schadkeimen wie

Clostridien etc. tragen ein Übriges dazu bei, dass Masthähnchen einem enormen oxidativen Stress ausgesetzt sind.

Im Versuch wurde eine Kontrollgruppe ohne antibiotischen Zusatz gefüttert. Eine weitere Gruppe erhielt das Antibiotikum Avilamycin in einer Menge von 10 ppm (= 10 mg/kg Futter). Zwei weitere Gruppen erhielten unterschiedliche Dosierungen der beschriebenen erfindungsgemäßen Alkaloidzusammensetzung (QBA, 0,40 mg/kg bzw. 1,0 mg/kg Futter). Das Futter aller Gruppen enthielt die empfohlenen Gehalte klassischer Antioxidantien wie Zink, Selen, Vitamin E und Vitamin C.

Es wurden die Parameter „Malondialdehyd“ (MDA) sowie die Bluttiter an Immunglobulinen gegen die Newcastle-Krankheit erfasst. Darüber hinaus wurde sowohl die Häufigkeit von Darmbakterien untersucht, um eine antimikrobielle Wirkung der Effekte auszuschließen, sowie das MDA im geschlachteten Fleisch nach Lagerung in der Kühltheke. Dieser zuletzt genannte Messwert sollte zeigen, ob der anti-oxidative Effekt des erfindungsgemäßen Wirkstoffes auch nach der Schlachtung anhält und die Nahrung bis hin zum Verzehr weniger auf oxidativen Stress aus den Lagerbedingungen reagiert; ob also zum Beispiel die Fettsäuren im Fleisch der Tiere in einem oxidativ stabileren Zustand sind als jene der Tiere, die ein Placebo oder ein Antibiotikum erhalten hatten.

Die nachstehende Tabelle 4 zeigt die Auswirkungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf den MDA-Gehalt im Muskelgewebe von Hähnchenschenkeln als Maßstab für den Vorgang lipid-oxidativer Effekte im Fettgewebe, an Cholesterol im Blut und der Erfolg einer Impfung anhand der im Plasma festgestellten Titer.

Tabelle 4

| | Kontrolle | Antibiotikum 10 mg/kg | QBA 0,4 mg/kg | QBA 1,0 mg/kg |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Malondialdehyd µg/g | 0,19 ± 0,01 ^a | 0,20 ± 0,03 ^a | 0,12 ± 0,02 ^b | 0,13 ± 0,01 ^b |
| Cholesterol im Blut mg/100 ml | 145 ^a | 136 ^{ab} | 128 ^{bc} | 117 ^c |
| IG-Gehalte im Blut NDV-Titer, log | 3,33 ± 0,33 | 4,00 ± 0,71 | 4,33 ± 0,88 | 4,20 ± 0,92 |

NDV = Newcastle-Krankheit

Malondialdehyd (MDA), gemessen als TBARS, a,b,c signifikant abweichend, p<0,05

Cholesterol, a,b,c, signifikant abweichend, p<0,05

Aus den gemessenen MDA-Werten ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung (QBA), zugegeben zu einem Futter, das in allen Versuchsgruppen bereits klassische Antioxidantien enthielt, und verabreicht in Dosierungen von 0,40 mg QBA bzw. 1,0 mg QBA je kg Futter, in der Lage ist, den oxidativen Stress aus der Ernährung und der Haltung von Masthühnern signifikant zu vermindern, und zwar signifikant besser als das als Positivkontrolle verwendete Antibiotikum Avilamycin. Das bedeutet, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung ein effektives Antioxidans darstellt.

Der Versuch zeigt weiter, dass – anders als bei den Gruppen, die ausschließlich herkömmliche Antioxidantien erhielten, der Kontrollgruppe und der Antibiotika-Gruppe – dieser anti-oxidative Effekt der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung bis hin zum Verzehr der Nahrung anhält und sich nachweisen lässt. Anhand des mittels TBARS messbaren, auf oxidativen Fettverderb hinweisenden Malondialdehyds lässt sich dieser Qualitätsparameter objektiv feststellen. Somit ist die Nahrung aus Tieren, die, zusätzlich zu den herkömmlichen antioxidativen Vitaminen und Spurenelementen, die erfindungsgemäße anti-oxidative QBA-Zusammensetzung erhalten hatten, gesundheitlich höher zu bewerten als diejenige aus Tieren, die lediglich die herkömmlichen Antioxidantien oder zusätzlich dazu das Antibiotikum Avilamycin erhalten hatten. Erstaunlich ist, dass hierbei schon die niedrigere Dosierung der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung hoch signifikante positive Resultate erzielte, die jene der anderen Antioxidantien, wie Selen, Zink, Vitamin E und C, die in der von Futtermittelkommissionen empfohlenen Dosierung allen Gruppen zugesetzt waren, bei weitem übersteigen.

Die Erfindung zeigt weiters, dass die anti-oxidative Wirkung der QBA die Immunzellen des Körpers der Hühner vor oxidativem Stress schützt und diese somit besser und mit höheren Immunglobulin-Titern auf eine Impfung (hier gemessen anhand des Titers gegen die Newcastle Disease Virus, NDV) reagieren. Auch in diesem Parameter war die QBA-Gruppe den Messwerten der anderen Antioxidantien der Kontrollgruppe und der Antibiotikagruppe bei weitem überlegen. Die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin, QBA, hier eingesetzt in der beschriebenen Relation von 1:0,5 und den angegebenen Dosierungen, schützen also durch ihre anti-oxidative Wirkung das Immungewebe vor oxidativen Stress, wodurch dieses höhere und bessere Leistungen und Immunreaktionen auf Impfungen erbringt und somit Impfprogramme gegen Infektionen bei Mensch und Tier besser wirken können und Krankheiten dann dank eines leistungsfähigeren Immungewebes schneller überstanden werden können.

Es kann festgestellt werden: Die Verminderung der Fettoxidation von Nahrungsmitteln bereits im Tier ist von großem Interesse, einmal weil der Ernährungswert erhalten bleibt, der Geschmack erhalten bleibt, aber auch weil dadurch der Eintrag oxidativer Substanzen in die menschliche Ernährung vermindert ist. Die verabreichte erfindungsgemäße Zusammensetzung, konnte die Gehalte an MDA signifikant verbessern. Die Wirkung des erfindungsgemäßen Produkts beruht auf seinen anti-oxidativen Eigenschaften gegen die Fette und Fettsäuren im Fleisch sowohl beim lebenden Tier als auch bei der Lagerung der daraus gewonnenen Nahrung.

Des Weiteren sind die Cholesterolverwerte im Blut kurz vor Schlachtung vermindert, was auf eine verringerte Fettoxidation hinweist und somit zeigt, dass die erfindungsgemäße alkaloidhaltige Zusammensetzung bereits beim lebenden Tier systemisch die Fettoxidation durch oxidativen Schutz vermindern kann. Da, wie eingangs erwähnt, der oxidative Stress beim Menschen negative Auswirkungen bis hin zur Arteriosklerose haben kann, ist dieser Versuch und dessen Resultat im Bezug auf das Cholesterin ein weiterer Beleg für die antioxidative Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und für deren medizinischen Nutzen, z. B. im Sinne der Verminderung von durch Cholesterin bedingten Erkrankungen. Außerdem ist das immunkompetente Gewebe in der Darmschleimhaut (GALT) durch das Produkt vor oxidativem Stress geschützt, wie leicht anhand des Erfolgs der Impfung gegen NDV (Bluttiter) abzulesen ist.

Beispiel 4: Versuche mit laktierenden Leistungstieren

Dieses Beispiel zeigt die Vermeidung bzw. Reparatur der durch oxidativen Stress bedingten Schäden bei Leistungstieren mit Laktation.

Oxidativer Stress bei laktierenden Tieren, wie Sauen und Milchkühen, führt zu subklinischen Läsionen der Schleimhäute in der Gebärmutter, im Euter und in der Milchdrüse. Daraus resultieren Entzündungen der Gebärmutter, Metritis der Milchdrüse und Mastitis. Milchmangel und völliges Versiegen der Milchproduktion (Agalaktie) sind die Folge. Dies betrifft 10 % und mehr eines Tierbestandes und ist die ökonomisch wichtigste Problematik für den Landwirt.

Effekte einer antioxidativen Wirkung und Reparatur bereits vergangener Schäden kann man relativ einfach mithilfe der Bestimmung der weißen Blutkörperchen in der Milch erfassen. Diese stehen täglich im Rahmen der Milchgewinnung bei Kühen zur Verfügung. Bei Sauen kann man das Ausmaß der oft subklinisch verlaufenden Mastitis über die Milchmenge messen, die von den Ferkeln konsumiert wird.

Im Rahmen umfangreicher Versuche mit Kühen und Sauen, denen die erfindungsgemäße Zusammensetzung verabreicht wurde, wurde der Schutzeffekt dieser Zusammensetzung auf die Schleimhäute der Milchdrüse aufgezeigt. Dabei wurde die sogenannte Zellzahl als Zahl der weißen Blutkörperchen gemessen. Diese liegt im Idealfall unter 100 000 pro ml Milch. Im Zustand des Stresses, vor allem oxidativen Stresses in den heißen Monaten des Jahres, können die Zellzahlwerte jedoch bis auf 1 000 000 ansteigen, woraus sich erhebliche gesundheitliche und ökonomische Nachteile ergeben.

In den folgenden Versuchen 1 bis 6 enthielten alle Futtermittel, sowohl die den Kontrollgruppen als auch die den Versuchsgruppen verabreichten, als Basisausstattung herkömmliche Antioxidantien, wie Vitamin E, Vitamin C, Selen, Zink etc. in der Dosierung, die von wissenschaftlichen Kommissionen empfohlen wird.

Versuch Nr.1:

Tagestemperatur (°C) / Luftfeuchtigkeit (%): 30,1 / 62 (Hitzestress)

Einsatz an erfindungsgemäßen QBA: 10 mg je Tier und Tag, Dauer: 3 Monate

Herdengröße: 250 Kühe

Versuchstiere: 66

Kontrolltiere ohne QBA-Fütterung: 184

Ergebnis:

Kontrollgruppe: mittlere Zellzahl von 378 000 je ml Milch

Mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelte Versuchsgruppe: Reduktion auf 275 000 je ml Milch innerhalb nur 1 Monats,

Anhaltender Unterschied über den gesamten Versuchszeitraum. Nach Abschluss des Versuchs erneut Anstieg des Zellgehalts auf das Niveau der Kontrollgruppe.

Versuch Nr. 2:

Tagestemperatur (°C) / Luftfeuchtigkeit (%): 32,3 / 56 (hoher Hitzestress)

Einsatz an erfindungsgemäßen QBA: 10 mg je Tier und Tag.

Dauer 3 Monate

Herdengröße: 550 Kühe

Versuchstiere: 136

Kontrolltiere ohne QBA-Fütterung: 414

Ergebnis:

Kontrollgruppe: mittlere Zellzahl von 333 000 je ml Milch

Mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelte Versuchsgruppe: Reduktion auf 196 000 je ml Milch.

Anhaltender Unterschied über den gesamten Versuchszeitraum. Nach Abschluss des Versuchs erneut Anstieg des Zellgehalts auf das Niveau der Kontrollgruppe.

Versuch Nr. 3:

Tagestemperatur (°C) / Luftfeuchtigkeit (%): 36,7 / 69 (sehr hoher Hitzestress)

Einsatz an erfindungsgemäßen QBA: 10 mg je Tier und Tag, Dauer 3 Monate

Herdengröße: 200 Kühe

Versuchstiere: 56

Kontrolltiere ohne QBA-Fütterung: 144

Ergebnis:

Kontrollgruppe: mittlere Zellzahl von 432 000 je ml

Mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelte Versuchsgruppe: Reduktion auf 205 000 je ml Milch

Anhaltender Unterschied über den gesamten Versuchszeitraum. Nach Abschluss des Versuchs erneut Anstieg des Zellgehalts auf das Niveau der Kontrollgruppe.

Die vorstehenden Versuchsergebnisse aus drei Milchviehbetrieben zeigen deutlich, dass die erfindungsgemäße alkaloidhaltige Zusammensetzung in der Lage ist, oxidativen Stress von Leistungstieren fernzuhalten, die in Situationen großer Hitze und hoher Luftfeuchtigkeit, zusätzlich zur Leistungsanforderung, massivem Stress ausgesetzt sind. Der oxidative Stress in dieser Situation beruht auf der hohen Atmungsfrequenz aufgrund der Hitze, des hitzebedingt deutlich erhöhten Wasserkonsums und der dadurch entstehenden Belastung des gesamten Organismus über Schwitzen, Nierentätigkeit, erhöhter Auswaschung aller wasserlöslichen Substanzen und Salze, vor allem auch der damit einhergehenden erhöhten Auswaschung der anderen wasserlöslichen Antioxidantien, wie Vitamin C, Selen und Zink, die hervorgerufen ist durch die vermehrte Urinbildung, und des zugleich durch Leistungsfütterung erzeugten hohen Leistungsbedarfs.

Versuche Nr. 4-6:

Die nachstehende Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse weiterer Fütterungsversuche mit Milchkühen, die in Milchviehbetrieben in verschiedenen Regionen durchgeführt wurden.

Tabelle 5

| | Versuch Nr. 4 | Versuch Nr. 5 | Versuch Nr. 6 |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| mittlere Zellzahl vor Beginn der Fütterung unter Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung | 250 000 Zellen je ml Milch | 200 000 Zellen je ml Milch | 280 000 Zellen je ml Milch |
| 1., 2. und 3. Monat während der Fütterung unter Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung | 150 000 Zellen je ml Milch | 130 000 Zellen je ml Milch | 120 000 Zellen je ml Milch |
| Kontrolltiere im gleichen Zeitraum | 250 000 Zellen je ml Milch | 190 000 Zellen je ml Milch | 220 000 Zellen je ml Milch |
| Effekt | -100 000 oder - 66 % | - 70 000 oder - 30 % | - 160 000 oder - 70 % |

Die Ergebnisse zeigen, dass mithilfe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung Schädigungen der Milchdrüse der Tiere und der Schleimhäute durch oxidativen Stress und Hitzestress, der in Form von (wegen Hitze) erhöhter Atemfrequenz in oxidativem Stress mündet, vorgebeugt werden kann. Bereits vorhandene Schäden können infolge des Einsatzes der erfindungsgemäßen Zusammensetzung repariert werden, da die Reparaturmechanismen des Körpers weniger mit oxidativem Stress belastet und die Selbstheilungskräfte des Körpers aktiviert sind.

Beispiel 6: Einfluss der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf die Wurf- und Aufzuchtleistung von Schweinen

Die den Versuchsgruppen zugeordneten Schweine erhielten die erfindungsgemäße Zusammensetzung während der Trächtigkeit, in den letzten zwei Wochen vor dem Geburtstermin. Das Futter enthielt die erfindungsgemäße Zusammensetzung in einer solchen Menge, dass 2,25 (VG₂) bzw. 1,125 (VG₁) mg Alkaloide (QBA) pro Tier und Tag verabreicht wurden. Die Supplementierung des Futters wurde bis zum 35. Tag nach dem Wurf fortgesetzt. Die Kontrollgruppe erhielt keine QBA.

Die am Wurfstag gemessenen Stressparameter „Cortisol“ und „C-reaktives Protein“ zeigten in den Versuchsgruppen (VG₁ und VG₂) im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG) signifikant niedrigere Werte, wie aus der nachstehenden Tabelle 6 ersichtlich ist:

Tabelle 6

| | Kontrollgruppe (KG) | Versuchsgruppe (VG ₁) | Versuchsgruppe (VG ₂) |
|---|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Cortisol | 27,5 ng/ml ^a | 18,6 ng/ml ^b | 19,5 ng/ml ^b |
| C-reaktives Protein | 320,6 ng/ml ^a | 110,5 ng/ml ^b | 140,2 ng/ml ^c |
| Mastitis-Metritis-Agalaktie-(MMA)-Score | 1,71 ^a | 1,25 ^b | 1,11 ^b |

^{a,b,c} p<0,05

Wie der Tabelle 6 ebenfalls zu entnehmen ist, war der unter Berücksichtigung von Parametern wie allgemeines Verhalten, Respirationsrate, Futteraufnahme, Entzündungsgeschehen, Säugeleistung erstellte Mastitis-Metritis-Agalaktie-(MMA)-Score in beiden Versuchsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger.

Die Mortalitätsrate während der Säugephase sank von 6,86 % auf 6,45 % ($p < 0,05$). Das Gewicht aller aufgezogenen Ferkel pro Sau am Tag des Absetzens stieg von 56,59 kg auf 58,67 kg ($p < 0,05$). Insgesamt führte die erfindungsgemäße Zusammensetzung zu einer merklichen Leistungsverbesserung und zu einem um 7,46 % höheren Absetzgewicht pro Ferkel ($p < 0,05$).

Beispiel 7: Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf die Einlagerung von Fett, welche auf oxidativen Stress zurückzuführen ist.

Beim Fettgewebe im Körper unterscheidet man auf der einen Seite das erwünschte intramuskuläre Fett als Schmierstoff der Muskelfasern und in seiner Funktion als physiologische Trennung verschiedener Gewebe in lebenden Tieren und Menschen sowie als Träger des Geschmacks in Nahrungsmitteln und auf der anderen Seite das unerwünschte Fettgewebe als Ballast mit physiologisch bedenklichen Auswirkungen. Zur letztgenannten Gruppe gehört insbesondere das Abdominalfett und bei Übermaß das Bauchfett.

Oxidativer Stress und Stress im Allgemeinen führen bei Mensch und Tier zu einer vermehrten Bildung von Cholesterol. Unter Stress neigen Tiere und Menschen dann dazu, vermehrt ungünstiges Fettgewebe einzulagern. Es ist beispielsweise bekannt, dass bei Hühnern, Schweinen und Rindern die Einlagerung von Fett im Abdominalbereich und von übermäßig Fett im Nierenbecken auch auf exogene und endogene Stressoren zurückzuführen ist. Tiere, die einer geringeren Stressbelastung durch oxidative Prozesse ausgesetzt sind, zeigen geringere Mengen an abdominalem Fettgewebe. Die Verhältnisse der Fettgewebe und deren Beurteilung hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Relevanz sind beim Menschen sicher ähnlich einzuordnen.

Mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung konnten die nachstehenden Ergebnisse erzielt werden, die zeigen, dass die ungünstige Einlagerung von Fettgewebe und der Gehalt an Cholesterin im Blut gesundheitlich positiv verändert sind. Das ist auf die antioxidative Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zurückzuführen.

Die Versuche wurden mit Mastrindern durchgeführt. Die Gruppe der Versuchstiere umfasste 19, die Gruppe der Kontrolltiere 20 Tiere. Die Dosierung der

erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung war 9 mg QBA /Tier/Tag. Beide Gruppen erhielten des weiteren das Antibiotikum Monensin sowie das Masthormon Clenbuterol. Der Anteil an Nierenbeckenfett und Abdominalfett, der unerwünscht ist und ungünstige physiologische Zustände, also oxidativen Stress anzeigt, war durch die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung von Sanguinarin und Chelerythrin um 8 %, $p < 0,05$, vermindert.

Die Verminderung ging mit einer erhöhten Bildung wertvollem Muskelfleisches und einer besseren Verwertung des Futtermittels einher. Das ist auf einen günstigeren Zustand der Protein bildenden Zellen und der Leber bei jenen Tieren, denen die erfindungsgemäße Zusammensetzung verabreicht wurde, zurückzuführen.

Beispiel 8: Einfluss der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf Schlachtkörperparameter von Masthähnchen

Der Fütterungsversuch wurde wie folgt durchgeführt. 840 Hähnchen wurden in 28 Gruppen (vier Behandlungsgruppen, sieben Wiederholungen, je 30 Hähnchen) unterteilt.

Die Behandlungsgruppen waren wie folgt:

- 1) Kontrolle = Antibiotika-frei.
- 2) Positivkontrolle, Antibiotikum Avilamycin (10 mg/kg)
- 3) QBA, 0,4 mg/kg Futter,
- 4) QBA, 1,0 mg/kg Futter.

In der nachstehenden Tabelle 7 sind die Effekte der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf verschiedene Gewebeparameter beim Hähnchen zusammengefasst.

Tabelle 7

| Gewebe | Gewicht der unterschiedlichen Gewebe in g je Broiler und in Abhängigkeit von der Behandlung | | | |
|-------------------|---|--------------------|---|---|
| | Kontrolle | Antibiotikum | erfindungsgemäße Zusammensetzung 0,4 mg/kg Futter | erfindungsgemäße Zusammensetzung 1,0 mg/kg Futter |
| Milz | 2,4 g | 2 g | 2,6 g | 2,6 g |
| Bursadrüse | 3,4 g ^a | 4 g ^a | 5 g ^b | 4,5 g ^b |
| Abdominalfett | 34 g ^a | 28 g ^b | 28 g ^b | 30 g ^b |
| Brustmuskel | 170 g | 185 g | 180 g | 185 g |
| Schenkel | 180 g | 180 g | 188 g | 195 g |
| Total Cholesterol | 145 ^a mg/100 ml | 136 ^{a,b} | 128 ^{b,c} | 116 ^c |
| NDV-Titer, log | 3,33 ^a | 4,00 ^a | 4,33 ^b | 4,20 ^b |

^{a, b, c} sign. $p < 0,05$

Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, zeigten Masthähnchen, denen die erfindungsgemäße Zusammensetzung verabreicht wurde, signifikant weniger Abdominalfett sowie höhere Gewichte der Bursa, die das Immunorgan (lymphatisches Organ) beim Huhn ist. Die Cholesterolvere waren durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung signifikant positiv verändert, was auf signifikant verminderte oxidative Stressfaktoren hinweist. Die Immunreaktion der Bursa auf eine NDV-Impfung war um mehr als 30 % signifikant erhöht.

Die Ergebnisse zeigen also, dass die Tiere, welche die erfindungsgemäße Zusammensetzung erhalten hatten, in allen physiologischen Messwerten eine gesündere Lage aufzeigen und somit vermindertem oxidativen Stress ausgesetzt waren oder diesem dank der erfindungsgemäßen Zusammensetzung besser widerstehen konnten.

Beispiel 9: Einfluss der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung auf die Cholesterinwerte beim Menschen

Dieses Beispiel zeigt die vorteilhafte Wirkung der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzungen auf die Cholesterin- und Leberwerte beim Menschen. Der Versuch wurde mit 4 Probanden (P1 bis P4) durchgeführt, die oxidativem Stress in unterschiedlichem Ausmaß ausgesetzt waren, und zwar wie folgt:

Der Proband P1 ist Manager und berufsbedingt ständigem Stress ausgesetzt, den er nach Möglichkeit zu kompensieren versucht. Eine große Anzahl von Dienstreisen im Jahr bedingt ungesunde, v. a. fettreiche, Ernährung (Essen im Flugzeug etc.).

Der Proband P2 ist seit 30 Jahren als LKW-Fernfahrer tätig und dabei erhöhtem Stress ausgesetzt, und zwar einerseits durch erhöhtes Verkehrsaufkommen und mehr Staus, andererseits durch die sich verkehrsbedingt ergebenden Verzögerungen bei seinen Lieferterminen etc. Weitere negative Faktoren sind seine Ernährungsgewohnheiten (u.a. fettreich) sowie ständiger Schlafmangel.

Der Proband P3 muss nach einem schweren Unfall in seinem Betrieb im Jahr 2012 starke Schmerzmittel einnehmen und ist in seiner Arbeit aufgrund eines Auftragseinbruchs erheblichem Stress ausgesetzt.

Die Probandin P4 ist 70 Jahre alt und hat seit 20 Jahren erhöhte Werte der in Frage stehenden Blutparameter. Sie leidet unter Gallenproblemen und ist seitdem in ärztlicher Behandlung, ohne dass es zu einer signifikanten Besserung gekommen wäre, jedoch auf hohem Niveau des Gamma-GT und LDL auch zu keiner weiteren Verschlechterung.

Allen Probanden ist gemeinsam, dass die Werte des Gesamtcholesterins (max. 200 mg/dl) und die LDL-Werte zu Versuchsbeginn am oberen Rand des akzeptablen Bereichs oder sogar deutlich darüber lagen.

Die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung wurde umfangreich toxikologisch untersucht und ihre Unbedenklichkeit sichergestellt. Gemäß OECD-Richtlinien für Nahrungs- und Genussmittel wurde eine akzeptable Tagesdosis ermittelt, die beim Versuchstier Ratte > 2000 mg Alkaloide/kg Lebendgewicht beträgt. Die im Rahmen des Versuchs mit den Probanden P1 bis P4 verwendete Tagesdosis von 10 mg pro Person und Tag (entsprechend etwa 0,125 mg/kg Körpergewicht) machte nur einen Faktor von 0,0000625 der aus dem Toxizitätstest ermittelten erlaubten Tagesdosis ETD („acceptable daily intake“, ADI) aus. Die QBA-Zusammensetzung ist somit in der verwendeten Dosierung als unbedenklich zu bezeichnen. Höhere Dosierungen als die im Rahmen des hier beschriebenen Versuchs verwendeten sind noch wirksamer und immer noch unbedenklich.

Die Probanden erhielten die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung über einen Zeitraum von 3 Monaten täglich, verteilt auf Morgenessen und Abendessen, mit dem Essen in einer Tagesdosis von 10 mg Alkaloide je Person und Tag.

Die hier untersuchten Parameter waren das Gesamtcholesterin, das („schädliche“) LDL-Cholesterin und das („gute“) HDL-Cholesterin sowie der Leberwert Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase), der ein wichtiger und sehr empfindlicher Parameter in der Diagnostik von Lebererkrankungen ist und schon bei geringfügigen Zellschädigungen erhöht sein kann. Die anzustrebenden Werte dieser Parameter sind in der nachstehenden Tabelle 8 zusammen mit den entsprechenden Werten für die Probanden P1 bis P4 vor Beginn der Verabreichung und nach einer täglichen Verabreichung der QBA-Zusammensetzung über 3 Monate aufgeführt.

Tabelle 8

| | | P1 | | |
|-------------------|-----------------|--------|---------|-------------|
| Parameter | idealer Wert | vorher | nachher | Veränderung |
| LDL | < 150 mg/dl | 150 | 100 | -50 |
| HDL | > 40 mg/dl | 60 | 60 | 0 |
| Gesamtcholesterin | 150 - 200 mg/dl | 210 | 160 | -50 |
| Gamma-GT | < 36 - 64 U/l | 35 | 22 | -13 |
| | | P2 | | |
| Parameter | idealer Wert | vorher | nachher | Veränderung |
| LDL | < 150 mg/dl | 220 | 99 | -121 |
| HDL | > 40 mg/dl | 58 | 63 | 5 |
| Gesamtcholesterin | 150 - 200 mg/dl | 278 | 162 | -116 |
| Gamma-GT | < 36 - 64 U/l | 140 | 59 | -81 |
| | | P3 | | |
| Parameter | idealer Wert | vorher | nachher | Veränderung |
| LDL | < 150 mg/dl | 250 | 140 | -60 |
| HDL | > 40 mg/dl | 45 | 65 | 10 |
| Gesamtcholesterin | 150 - 200 mg/dl | 295 | 205 | -90 |
| Gamma-GT | < 36 - 64 U/l | 168 | 65 | -103 |
| | | P4 | | |
| Parameter | idealer Wert | vorher | nachher | Veränderung |
| LDL | < 150 mg/dl | 190 | 140 | -50 |
| HDL | > 40 mg/dl | 50 | 70 | 20 |
| Gesamtcholesterin | 150 - 200 mg/dl | 240 | 210 | -30 |
| Gamma-GT | < 36 - 64 U/l | 340 | 240 | -100 |

Wie die Tabelle 8 deutlich zeigt, hat die erfindungsgemäße QBA-Zusammensetzung einen hohen positiven Einfluss auf die gesundheitlich wichtigen Leber- und Blutfettwerte und verbessert diese, je nach Messwert, um bis zu 100 %.

Damit belegt dieses Beispiel, dass die vorteilhafte Wirkung der erfindungsgemäßen QBA-Zusammensetzung auf die Cholesterinwerte im Blut, die bereits im Tierversuch (vgl. Beispiel 8, Tabelle 7) gezeigt wurde, auch bei Anwendung der QBA-Zusammensetzung beim Menschen erhalten wird.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die ein oder mehrere quaternäre Benzophenanthridinalkaloide (QBA) aufweist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, zur Anwendung bei der Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen bei einem Menschen oder Tier.
2. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Benzophenanthridinalkaloide natürlichen oder synthetischen Ursprungs sind.
3. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei die Benzophenanthridinalkaloide aus Teilen oder Extrakten einer Pflanze stammen, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus *Sanguinaria canadensis*, *Macleaya Spp.* wie *Macleaya cordata*, *Argemone mexicana*, *Chelidonium majus* und *Eschscholzia californica*.
4. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Benzophenanthridinalkaloide in Salzform vorliegen, vorzugsweise als Chloride oder Sulfate.
5. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei sie ferner ein oder mehrere Antioxidantien enthält.
6. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist.

7. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ausgewählt ist aus Morbus Crohn, Ileitis, Salmonellose, nekrotischer Enteritis, Cryptosporidiose, Kokzidiose, Magenentzündungen und Entzündungen des Pylorus.
8. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung Mastitis ist.
9. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Störung ein erhöhter Wert eines oder mehrerer der aus der aus Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Gamma-GT bestehenden Gruppe ausgewählten Parameter im Blut bei Tieren oder Menschen ist.
10. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die zu verabreichende Menge im Bereich von 0,02 bis 1000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon je Tier oder Mensch und Tag liegt.
11. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 als Zusatz in Futtermitteln, Futtermittelzusätzen, Futtermittelvormischungen, Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Konzentraten zur Herstellung von Nahrungsmitteln, pharmazeutischen Zubereitungen, Trinkwasser oder Tränkwasser.
12. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei je Kilogramm Nahrungs- oder Futtermittel 0,05 bis 1000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon enthalten sind.
13. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei je Kilogramm Nahrungsergänzungsmittel oder pharmazeutischer Zubereitung 0,05 bis 100 000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon enthalten sind.

14. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung bei der Vermeidung von aus oxidativem Stress resultierenden Nahrungsmitteldefekten.
15. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Nahrungsmitteldefekte ausgewählt sind aus erhöhten Cholesterolverwerten, erhöhten Werten an freien Radikalen, Fettverderb, verminderter Haltbarkeit von Nahrungsmitteln und erhöhtem Gehalt an bakteriellen Nahrungsmittelkontaminanten.
16. Pharmazeutische Zubereitung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen, wobei die Zubereitung eine Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen und gegebenenfalls pharmazeutischen Wirkstoffen enthält.

Wien, am 3. Februar 2014

Anmelder vertreten durch
 Patentanwälte
 Puchberger Berger & Partner

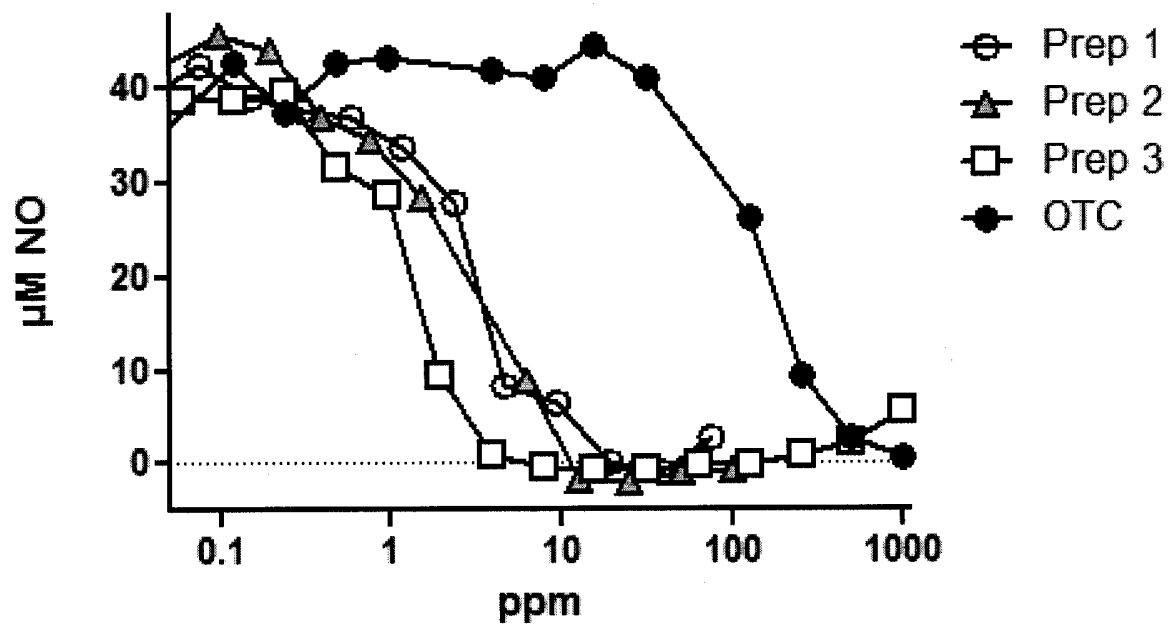


Fig. 1

| |
|--|
| Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC: A61K 31/36 (2006.01); A61K 31/4425 (2006.01) |
| Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß CPC: A61K 31/36 (2014.02); A61K 31/4425 (2013.01) |
| Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K |
| Konsultierte Online-Datenbank: WPI |

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **03.02.2014** eingereichten Ansprüchen **1-16** erstellt.

| Kategorie ¹⁾ | Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich | Betreffend Anspruch |
|-------------------------|--|-----------------------------|
| X | DE 4303099 A1 (NEUFELD KLAUS [AT]) 26. August 1993 (26.08.1993) Ansprüche | 1, 4, 6, 7, 9-16 |
| X | WO 0221932 A2 (ROTH HERRMANN [DE]) 21. März 2002 (21.03.2002) Seite 3, letzter Absatz; Seite 4, Zeilen 5-21; Seite 5, Zeilen 5-16; Beispiele; Ansprüche 1,2,5 | 1-4, 6, 7, 9-16 |
| X | WO 2009087091 A2 (INDENA SPA [IT], BOMBARDELLI EZIO [IT], FONTANA GABRIELE [IT]) 16. Juli 2009 (16.07.2009) Seite 1, Zeilen 19-21; Ansprüche 1-5,8,11 | 1-4, 6, 7, 10-13,16 |
| X | WO 2011127496 A1 (NEUFELD KLAUS [AT]) 20. Oktober 2011 (20.10.2011) Ansprüche 1-3,6,12-16 | 1-3,5-7, 10-13,16 |
| X | KR 20030012359 A (KIM JONG DEOK [KR], KIM MIN YONG [KR]) 12. Februar 2003 (12.02.2003) Abstract (WPI; Acc.No.: 2003-551509) | 1- 3, 6, 7, 11, 14-16 |

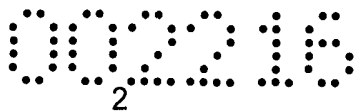
| | | |
|---|---------------|----------------------------|
| Datum der Beendigung der Recherche: 10.09.2014 | Seite 1 von 1 | Prüfer(in): KRENN Maria |
|---|---------------|----------------------------|

| | |
|---|---|
| ¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. | A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein „ älteres Recht “ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist. |
|---|---|



Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die ein oder mehrere quaternäre Benzophenanthridinalkaloide (QBA) aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, zur Anwendung bei der Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen bei einem Menschen oder Tier, wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist, wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ausgewählt ist aus Morbus Crohn, Ileitis, Salmonellose, Cryptosporidiose und Entzündungen des Pylorus; oder wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung Mastitis ist; oder wobei die durch oxidativen Stress hervorgerufene Erkrankung ein erhöhter Blut-Cholesterolverwert ist.
2. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Benzophenanthridinalkaloide in Salzform vorliegen, vorzugsweise als Chloride oder Sulfate.
3. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei sie ferner ein oder mehrere Antioxidantien enthält.
4. Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die zu verabreichende Menge im Bereich von 0,02 bis 1000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon je Tier oder Mensch und Tag liegt.
5. Futtermittel, Futtermittelzusatz, Futtermittelvormischung, Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Konzentrat zur Herstellung von Nahrungsmitteln, pharmazeutische Zubereitung, Trinkwasser oder Tränkwasser, jeweils umfassend eine Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.



6. Nahrungs- oder Futtermittel nach Anspruch 5, das je Kilogramm Nahrungs- oder Futtermittel 0,05 bis 1000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon enthält.
7. Nahrungsergänzungsmittel oder pharmazeutischer Zubereitung nach Anspruch 5, das je Kilogramm Nahrungsergänzungsmittel oder pharmazeutische Zusammensetzung 0,05 bis 100 000 mg Benzophenanthridinalkaloid(e) oder Salze davon enthält.
8. Verwendung einer Zusammensetzung, die ein oder mehrere quaternäre Benzophenanthridinalkaloide aufweist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sanguinarin, Chelerythrin und deren Salzen, zur Vermeidung von Nahrungsmittelfekten, die auf oxidativen Stress zurückzuführen sind, wobei die Verwendung eine Verfütterung der Zusammensetzung an Tiere, aus denen das Nahrungsmittel gewonnen wird, umfasst, wobei die Nahrungsmittelfekte ausgewählt sind aus erhöhten Werten an freien Radikalen, Fettverderb, verminderter Haltbarkeit von Nahrungsmitteln und erhöhtem Gehalt an bakteriellen Nahrungsmittelkontaminanten.
9. Pharmazeutische Zubereitung zur Prophylaxe oder Behandlung von oxidativem Stress und den aus oxidativem Stress resultierenden Schäden, Erkrankungen und Zuständen, wobei die Zubereitung eine Benzophenanthridinalkaloid-Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen und gegebenenfalls pharmazeutischen Wirkstoffen enthält.

Wien, am 26.03.2015

Anmelder(in) vertreten durch:
Patentanwälte
Puchberger, Berger & Partner
Reichsratsstraße 13, A-1010 Wien