

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. März 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/21933 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A23K 1/16, 1/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT01/00291

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. September 2001 (14.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 1578/2000 15. September 2000 (15.09.2000) AT
A 1579/2000 15. September 2000 (15.09.2000) AT

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: ROTH, Hermann [DE/DE]; Kiedricher Strasse
35 c, 65343 Eltville (DE). NEUFELD, Klaus [AT/AT];
Sattelbach 13, A-2532 Heiligenkreuz (AT).

(74) Anwälte: PUCHBERGER, Rolf usw.; Singerstrasse 13,
Postfach 55, A-1010 Wien (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,

CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (Gebrauchsmuster),
DE, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster),
DM, DZ, EC, EE, EE (Gebrauchsmuster), ES, FI, FI (Ge-
brauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Ge-
brauchsmuster), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FEEDSTUFF OR A FEEDSTUFF ADDITIVE USED AS A PERFORMANCE PROMOTER OR AS AN APPETITE
PROMOTER FOR DOMESTIC ANIMALS

(54) Bezeichnung: FUTTERMITTEL ODER FUTTERMITTELZUSATZ ALS LEISTUNGSFÖRDERER ODER APPETITFÖR-
DERER FÜR NUTZTIERE

(57) Abstract: The invention relates to a feedstuff used as a performance promoter or as an appetite promoter for domestic animals, whereby said feedstuff contains conventional feedstuffs such as cereals or cereal products, corn, proteins and aromatic amino acids, vitamins, mineral aggregates such as salts, phosphates, lime, enzymes and the like, or relates to a feedstuff additive, whereby a protoberberine alkaloid or derivatives thereof or synthetic analogs are contained therein in an effective quantity, preferably in conjunction with a benzophenanthridine alkaloid or derivatives thereof or synthetic analogs. The invention also relates to the use of protoberberine alkaloids or of a combination consisting of benzophenanthridine alkaloids and protoberberine alkaloids or derivatives thereof or synthetic analogs or of plant material containing these alkaloids in order to promote performance in domestic animals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Futtermittel als Leistungsförderer oder Appetitförderer für Nutztiere, wobei herkömmliche Futterstoffe wie Getreide oder Getreideprodukte, Mais, Proteine und aromatische Aminosäuren, Vitamine, mineralische Zuschlagstoffe wie Salze, Phosphate, Kalk, Enzyme und dergleichen enthalten sind, oder Futtermittelzusatz, wobei ein Protoberberinalkaloid oder deren Derivate oder synthetische Analoge in wirksamer Menge enthalten sind, bevorzugt in Kombination mit einem Benzophenanthridinalkaloid oder deren Derivate oder synthetische Analoge. Weiters betrifft die Erfindung die Verwendung von Protoberberinalkaloiden oder einer Kombination von Benzophenanthridinalkaloiden und Protoberberinalkaloiden oder deren Derivate oder synthetische Analoge oder von diesen Alkaloiden enthaltendes Pflanzenmaterial zur Leistungsförderung für Nutztiere.



WO 02/21933 A2

.5

10

**Futtermittel oder Futtermittelzusatz als Leistungsförderer
oder Appetitförderer für Nutztiere**

15

Die Erfindung betrifft ein Futtermittel als Leistungsförderer oder Appetitförderer für Nutztiere, wobei herkömmliche Futterstoffe wie Getreide oder Getreideprodukte, Mais, Proteine und aromatische Aminosäuren, Vitamine, mineralische Zuschlagstoffe wie Salze, Phosphate, Kalk, Enzyme und dergleichen enthalten sind, oder Futtermittelzusatz.

20

Sogenannte Leistungsförderer werden in der heutigen Nutztierfütterung üblicherweise angewendet. Man unterscheidet antibiotische und chemische Leistungsförderer wie etwa Zink-Bacitracin, Flavophospholipol, Virginiamycin, Tylosin-Phosphat, Avoparcin, Olaquinox und Monensin-Natrium, welche in Österreich als leistungsfördernde Futterzusatzstoffe zugelassen sind. Weiters gibt es seit einigen Jahren sogenannte Probiotica oder mikrobiologische Leistungsförderer.

25

Der Zweck dieser antibiotischen, chemischen und mikrobiologischen Leistungsförderer ist es, die Wachstumsintensität der Nutztiere zu erhöhen.

30

Chemische und antibiotische Leistungsförderer sind allerdings in den letzten Jahren, vor allem beim Konsumenten, in Verruf geraten und wurden etwa in Schweden als Futterzusatzstoffe verboten. Dies nicht so sehr wegen einer möglichen Rückstandsproblematik im Lebensmittel oder einer möglichen Gefährdung des Konsumenten, welche vielleicht durch früher zugelassene, in der Zwischenzeit jedoch verbotene Substanzen bestanden hat, sondern vielmehr durch den Wunsch des Konsumenten nach einem natürlichen, unverfälschten und gesundheitlich unbedenklichen Lebensmittel.

35

Die Entwicklung der mikrobiologischen Leistungsförderer hat diesem Wunsch teilweise Rechnung getragen, jedoch erfüllen diese nicht ganz die Erwartungen der modernen Landwirtschaft, die zu einem ökonomischen Produktionsprozess gezwungen ist.

40

5 Bekannt geworden ist aus der DE 43 03 099 A1 (DDr. Neufeld) die Verwendung von Benzophenanthridinalkaloiden zur Leistungsförderung. Diese Alkaloide, die insbesondere in der Sanguinaria Canadensis vorkommen, sind allerdings als natürliches Pflanzenmaterial nur in beschränkten Mengen erhältlich und somit teuer.

10 Überraschend hat sich gezeigt, dass die Leistungsförderung durch Protoberberinalkaloide und insbesondere durch den Einsatz einer Kombination von Benzophenanthridinalkaloiden und Protoberberinalkaloiden signifikant verbessert werden kann, wobei das diese Alkaloide enthaltende Pflanzenmaterial in größeren Mengen leichter erhalten werden kann.

15 Die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass ein Protoberberinalkaloid oder deren Derivate oder synthetische Analoge in wirksamer Menge enthalten sind, bevorzugt in Kombination mit einem Benzophenanthridinalkaloid oder deren Derivate oder synthetische Analoge.

Weitere vorteilhafte Merkmale der Erfindung sind den Ansprüchen und der nachfolgenden
20 Beschreibung zu entnehmen.

Die Protoberberinalkaloide können natürlichen Ursprungs oder synthetisch hergestellt sein. Ein natürlicher Ursprung sind Pflanzenbestandteile von Papaveraceae, Berberisarten, Coptisarten und auch die Rinde vom Phylodendron. Das bekannteste Alkaloid ist das
25 Berberin. Beispielsweise sind aber auch andere Mitglieder dieser Gruppe wie Stylopin, Coptisin und Korisamin zu nennen.

Aus der Literatur ist zum Berberin bisher lediglich eine gewisse antimikrobielle Wirkung bekannt geworden. Die Schulmedizin kennt jedoch keine heilmittelmäßige Akzeptanz. Für die
30 antimikrobielle Wirkung des Berberins sind relativ hohe Mengen des Alkaloids einzusetzen, was wirtschaftlich unrealistisch ist. Eine Verwendung der Protoberberinalkaloide zur Leistungsförderung oder Appetitanregung ist bisher nicht bekannt geworden.

Wenn hier von Futtermittel die Rede ist, fallen unter die Erfindung ebenfalls alle
35 entsprechenden Futterzusatzmittel und Vormischungen, die das Alkaloid enthalten und im Endeffekt die gleiche Wirkung ausüben, wie das fertige Futtermittel mit der entsprechenden Mischung.

Die Alkaloide können bevorzugt in Form der physiologisch verträglichen Salze vorgesehen
40 werden, wie z.B. als Tannate, als Chloride oder als Sulfate.

Die bevorzugt einzusetzenden Mengen sind derart zu bemessen, dass die gewünschte Wirkung eintritt. Sie reicht von homöopathischen Dosierungen etwa bei 10^{-7} mg Alkaloid pro

5 kg Futtermittel bis zu höheren Dosierungen von 50 mg Alkaloid pro kg Futtermittel. Ein bevorzugter Bereich liegt über 1mg Alkaloid pro Tonne fertiges Futtermittel, bei Vormischungen oder Futterzusätzen entsprechend höher.

Die Benzophenanthridinalkaloide kommen in der Natur beispielsweise in den Rhizomen der
 10 Kanadischen Blutwurzel *Sanguinaria Canadensis* vor, sowie in Wurzeln, Rhizoma und oberirdischen Pflanzenteilen von *Chelidonium majus* (Schöllkraut) und *Macleaya cordata* (Federmohn) vor. Diese Pflanzen zählen zu den Papaveraceae. Die Rhizome oder das Blattmaterial oder das gesamte Pflanzenmaterial können gesammelt und getrocknet werden. Es kann ein alkoholischer oder wässriger Auszug gewonnen werden aus dem ein Pulver
 15 oder flüssige Formulierungen hergestellt werden. Bezogen auf die Trockensubstanz beträgt der Gehalt an Benzophenanthridinalkaloiden bis ca. 4 Gew.-%. Um Ernteschwankungen auszugleichen, kann es vorteilhaft sein, den Gehalt des Hauptalkaloides Sanguinarin auf einen Wert von z.B. 1,5 Gew.-% durch Hinzugabe von Füllstoffen einzustellen. Da etwa die Hälfte des natürlichen Alkaloidgehaltes auf das Sanguinarin entfällt, liegt somit der
 20 Gesamtalkaloidgehalt bei etwa 3 Gew.-%. Das Protoberberinalkaloid wird in der Natur z.B. in der Berberispflanze gefunden. Es kann als konzentrierter Extrakt gewonnen werden, oder als Pulver aus Pflanzenmaterial. Das Protoberberinalkaloid ist darüber hinaus in der Pflanze *Chelidonium majus* neben den Benzophenanthridinalkaloiden enthalten, wie auch in *Coptis*arten und der Rinde von *Phylodendron*.

25

Weitere Alkaloide der Benzophenanthridinalkaloide sind Chelerythrin, Chelirubin, Sanguirubin, Chelilutin und Sanguilutin.

Im Rahmen der Erfindung kann es auch vorteilhaft sein, Extrakte des Pflanzenmaterials oder
 30 die isolierten Alkaloide oder Protoberberinalkaloide und deren Derivate oder deren synthetische Analoge zu verabreichen.

Die Literatur nennt zum Schöllkraut (*Chelidonium majus*) z.B. folgende Kombinationen von Alkaloiden:

35

Alkaloid	Wurzel	Rhizom	Blätter
Coptisin	0,33	0,59	1,07
Chelidonin	1,14	1,28	0,07
40 Berberin	0,07	0,07	0,11
Chelerythrin	0,77	1,08	0,04
Sanguinarin	0,14	0,37	0,01
Summe	2,45	3,37	1,30

5

Die im Futter enthaltene Alkaloidmenge und Protoberberinalkaloidmenge ist nach unten lediglich durch die Wirksamkeit begrenzt. Die Gesamtalkaloidmenge pro Tonne Futtermittel ist bevorzugt größer 1 mg. Bezogen auf das standardisierte getrocknete Papaveraceae-Pflanzenmaterial entspricht dies etwa 0,067 g je Tonne Futtermittel.

10

In einer genauer untersuchten Futtermittelverabreichung wurden Mengen zwischen 5 g und 150 g getrockneten Papaveraceae Pflanzenmaterial je t Futter verabreicht. Das Pflanzenmaterial war auf 1,5 % Alkaloid Sanguinarin standardisiert, wobei der Gesamtalkaloidgehalt ca. 3 % betrug. Zusätzlich wurde Berberin in einer Konzentration von 0,1 bis 25 g je Tonne

15

Futter verabreicht.

Die gegenständliche Erfindung umfasst auch Futterzusatzmittel wie z.B. Vormischungen (Premixe) oder Mineralfutter oder Ergänzungsfuttermittel zur Zubereitung von Futtermittel, wobei das Zusatzmittel neben den üblichen Futterzusatzstoffen die Alkaloide oder deren

20

Derivate und Analoge oder diese Alkaloide enthaltende Pflanzenbestandteile der Papaveraceae enthält. Somit umfasst die Erfindung sowohl das an das Tier verfütterte Futter selbst, als auch die Vorprodukte, die vom Anwender dazu benutzt werden, das fertige Futtermittel herzustellen.

25

Im folgenden wird die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

1. Beispiel einer herkömmlichen Futtermittelrezeptur für Hühner und Schweine:

(in Gewichtsprozent)

30

Weizen:	42 %
Mais:	20 %
Sonnenblumen:	3,6 %
Soyaschrot I	4 %
35 Soyaschrot II	16,6 %
Rapsschrot	4 %
Futteröl	6,5 %
Methionin	0,26 %
Lysin	0,48 %
40 Mono Calcium Phosphat	0,85 %
Kalk	0,5 %
Salz	0,025 %
Vormischung	1,0 %
Enzyme	0,2 %

45

5

Aminosäuren:

	Protein	19,2 %
	Lysin	0,824 %
	Methionin	0,276 %
10	Meth + Cystin	0,568 %
	Threonin:	0,8 %
	Thryptophan	0,24 %

2. Beispiel gemäß Erfindung:

15

Das Futtermittel für Schweine entspricht Beispiel 1. Die angegebenen Mengen zugesetzte Papaveraceae sind in g getrocknetes Wurzelmaterial mit 1,5 Gew.-% Alkaloid Sanguinarin pro Tonne Futtermittel. Tierrasse: Great Yorkshire + Kreuzungssauen, pro Gruppe 23-24 Tiere.

20

Gruppen untersuchte Tiere:		a	b	c
Papaveraceae g/t	Starter/Vormast 22 kg – 48 kg	0	0	15
	Endmast 48 kg - 109 kg	0	30	30

Resultat:

25

Klassifizierung und Schlachtkörperwert
(AA besser als A besser als B):

30

	0-Kontrolle	Papaveraceae-Dosierungen (Vormast/Endmast)	
	(0/0)	(0/30)	(15/30)
Magerfleisch %	54.5	55.1	55.0 NS
Rückenspeck mm	17.8	17.7	17.6 NS
Muskelfläche	51.9	55.6	54.2 (p <0.05)
35 Klasse AA + A %	77 %	96 %	92 %
Klasse B	23 %	4 %	8 %
Tageszunahme	100	102	108
Futteraufnahme	100	90	92

40

Somit ist gemäß der Erfindung der Anteil der Klasse AA+A signifikant erhöht.

5

3. Beispiel:

Gruppen: 0-Kontrolle 30g Papaveraceae/t Futtermittel

10

144 Ferkel am Start, 72 je Gruppe, verteilt auf
8 Wiederholungen je Gruppe.
Restriktive Fütterung.

Vormast-Endmast 31-115 kg:

15

	0-Kontrolle	BA Alkaloide + Berberin/Coptisin 30g/t
Magerfleisch (FOM)%	54.9	55.2
Muskelfläche cm ²	51.7	52.0
Rückenspeck cm	20.6	20.1
20 Tageszunahme	100	105
Futteraufnahme	100	94,6

Wirtschaftlichkeit: Basis 1.022 Euro/kg Schlachtgewicht

25

Schlachtkörperwert Euro	+1.53
Papaveraceae Vorteil Euro	+2.71

(BA Alkaloide = Benzophenantridinalkaloide)

30

Kommentar:

In einem System mit restriktiver Fütterung erhöht Papaveraceae den Schlachtkörperwert, indem der Anteil an Magerfleisch und Muskelfläche steigt und zugleich der Rückenspeckwert sinkt. Dadurch erhöht Papaveraceae die Fleischqualität und die Rentabilität um ca. 1,53 Euro je Tier. Die Tageszunahme steigt um 5 % und der Futteraufwand sinkt um 5,4 %. Der zusätzliche Vorteil liegt bei 1,5 EURO.

35

4. Beispiel:

In einem Versuch der Mastprüfungsanstalt der BLT Grub (Deutschland) an Geflügel
(Broilermast) wurden folgende Ergebnisse erzielt.

40

5

	Kontrolle	BA Alkaloide 2 mg/kg Futter	Berberin/Coptisin 25 mg/kg Futter	BA Alkaloide +Berberin/Coptisin 2 mg/kg Futter
Zunahmen	100	98	100	102
Futtermverbrauch	100	95	98	100
10 Futtermverwertung	100	97	98	98
Mastkennzahl	100	102	102	104
Europ. Broiler-Index	312	317	317	323

15 Schon Berberin/Coptisin zeigt eine Mastkennzahl vergleichbar mit jener von Benzophenanthridinalkaloid. Die Kombination Benzophenanthridinalkaloide mit Protoberberinalkaloiden (Berberin/Coptisin) zeigt eine signifikante Verbesserung der Mastkennzahl mit 104 gegenüber 102 bzw. 100.

20 Die Broilermast mit verschiedenen erfindungsgemäßen Konzeptionen auf Basis von Papaveraceae Wurzelmaterial (*Sanguinaria canadensis* und *Chelidonium majus*) sowie Berberin mit den Wirkstoffen der Benzophenanthridinalkaloide, Protoberberin und Coptisin zeigte signifikant positive Einflüsse in einem Futter mit 60 ppm Salinomycin:

signifikant höheres Endgewicht	bis +7,3 %
25 signifikant höheres Schlachtgewicht	bis +7,1 %
signifikant reduzierter Futtermverbrauch: 0,03 bis 0,05 Punkte:	bis -3%
keine Veränderung am Anteil wertvoller Teilstücke	
deutlich signifikant reduzierter Wasserverbrauch	bis -10%
signifikant verbesserte Mastkennzahl	bis +11 Punkte

30

5

Patentansprüche

- 10 1. Futtermittel als Leistungsförderer oder Appetitförderer für Nutztiere, wobei herkömmliche Futterstoffe wie Getreide oder Getreideprodukte, Mais, Proteine und aromatische Aminosäuren, Vitamine, mineralische Zuschlagstoffe wie Salze, Phosphate, Kalk, Enzyme und dergleichen enthalten sind, oder Futtermittelzusatz, dadurch gekennzeichnet, dass ein Protoberberinalkaloid oder deren Derivate oder synthetische Analoge in wirksamer Menge enthalten sind, bevorzugt in Kombination mit einem Benzophenanthridinalkaloid oder deren Derivate oder synthetische Analoge.
15
2. Futtermittel oder Futtermittelzusatz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkaloidmenge pro t Futtermittel größer als 1 mg ist.
- 20 3. Futtermittel oder Futtermittelzusatz nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkaloide in Form von die Alkaloide enthaltendes Pflanzenmaterial oder als Extrakt davon in Form der isolierten Alkaloide oder Alkaloidgemische oder synthetische Analoge vorliegen.
- 25 4. Futtermittel oder Futtermittelzusatz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Pflanzenmaterial Wurzeln und/oder Rhizomen und oder oberirdische Pflanzenteile der Papaveraceae oder anderer Protoberberinalkaloide enthaltender Pflanzen enthalten sind.
- 30 5. Futtermittel oder Futtermittelzusatz nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Pflanzenmaterial der Gruppe Sanguinaria Canadensis, Chelidonium Majus, Macleaya Cordata, Berberispflanze, Coptisarten und Phylodendron-Rindenmaterial ausgewählt ist.
- 35 6. Verwendung von Protoberberinalkaloiden oder einer Kombination von Benzophenanthridinalkaloiden und Protoberberinalkaloiden oder deren Derivate oder synthetische Analoge oder von diesen Alkaloide enthaltendes Pflanzenmaterial zur Leistungsförderung für Nutztiere.

40