



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321485

(13) B1

(51) Int Cl.

A23K 1/16 (2006.01)

A23K 1/18 (2006.01)

A23K 1/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20015176	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.04.12 PCT/EP00/03245
(22)	Inng.dag	2001.10.23	(85)	Videreføringsdag	2001.10.23
(24)	Løpedag	2000.04.12	(30)	Prioritet	1999.05.08, EP, 99109145
(41)	Alm.tilgj	2001.10.23			
(45)	Meddelt	2006.05.15			
(73)	Innehaver	DSM Fine Chemicals Austria GmbH , St. Peter-Strasse 25, A-4021 Linz, AT UFA AG , Hofmattstrasse 40, CH-3360 Herzogenbuchsee, CH			
(72)	Oppfinner	Theo Wallimann, Kindhausen, CH Hans-Peter Pfirter, Seegräben, CH			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av kreatin og /eller kreatinsalter som førtilsats			
(56)	Anførte publikasjoner	CN 1102062, GB 2300103, US 3988483, US 5876780, WO 9806278			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet anvendelse av kreatin eller av kreatinsalter som førtilsats for avlsdyr og voksne dyr som erstatning for kjøttmel, fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler, veksthormoner, samt anabolika.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter som fórtilsats.

I flere tiår var anvendelsen av dyremel, som består av hygienisert og tørket slakteavfall, samt av døde dyr omfattende kveg og andre drøvtyggere, vanlig praksis i fór-rasjoner for landbruksnyttedyr. Etter opptreden av BSE (Bovine Spongiform Encephalopati) i kveg, ble det imidlertid nedsatt et fôringsforbud for dyremel til drøvtyggere. Ved svin og andre dyr er sammenlignbare sykdomssymptomer kjent som TSE (Transmissible Spongiform Encephalopatier). For svin og fjærfe anses imidlertid dyremel fortsatt som uskadelig. Imidlertid har frykten for at disse dyrene kan være verter og symptomløse bærere av BSE- eller TSE-spesifikke strukturer, og at næringsmidlet som stammer fra disse dyrene kan ha uønskede virkninger på mennesker, ført til en omfattende utelukkelse av kjøtt og benmel fra fórrasjoner også for svin og fjærfe.

Ved ren vegetabilsk fôring av avls- og kjøttedyr må det, i henhold til referanser, forventes ulemper på grunn av mangelen på stoffer som finnes i animalsk vev.

Det relativt lave til manglende kreatininholdet, sammenlignet med frist kjøtt, er også en ulempe ved normalt tilberedede, eksempelvis kokte, slakteavfall og bearbejdet dyrefór. Spesielt ved hermetisert fór, som eksempelvis for katter og hunder, ødelegges kreatinandelen som er tilstedeværende i frist kjøtt ved koking av bestanddelene ved fórfremstilling.

Kreatin er et stoff som har vært kjent i mer enn 100 år, som er endogent både i mennesker og dyr, og som delvis syntetiseres av kroppen selv eller opptas med næringen. Betydningen av kreatin i stoffskiftet ligger på det cellulære plan, ved at det danner en kortvarig energireserve og tar del i energitransport (Wallimann et al., Biochem. J. 281, 21-40; 1992). Inntaket av kreatin fører hos mennesker ved tilsvarende trening til forbedret ytelsesevne i muskulaturen. Også hos hunder, spesielt løpshunder, jakthunder og lignende er denne effekten allerede fastslått, som for eksempel beskrevet i GB 2.300.103.

I tillegg tilsettes i mindre og mindre grad antimikrobielle vekstfremmende midler ("antibiotika") som fórtilsats. Dette medfører i tillegg en sterkere sensibilisering av dyrene overfor belastninger på fordøyelseskanalen og immunsystemet.

Uventet er det nå funnet at kreatin ikke bare hos mennesker og hunder fører til en forbedret ytelsesevne av muskulaturen, men derimot også at anvendelsen av kreatin ved nytte dyr innen landbruket, spesielt ved høner, svin og laks, kan forbedre ytelsen av dyrene, fremfor alt ved bortfall av fórmidler av animalsk opphav som kjøttmel eller fiskemel.

Gjenstand for oppfinnelsen er følgelig anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter som fórtilsats for husdyr i overveiende vegetabilsk fó for økning av kjøttkvaliteten, forbedring av vektstilveksten og muskelkjøttbildningen og/eller forbedring av "lean body-mass-index" og/eller økning av eggleggeytelsen hos fjørfe.

Gjenstand for oppfinnelsen er videre anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel for avlsdyr og gjøfe for forbedring av embryoutvikling og/eller for å øke fruktbarheten av moderdyr og/eller overlevelseshastigheten for ungdyr og/eller for reduksjon av infeksjonsraten, hvor det terapeutiske middelet anvendes i fó av overveiende planteopphav som en total erstatning for kjøtt- og beinmel, fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler, veksthormoner samt anaboliske midler.

Videre omfatter oppfinnelsen anvendelse av kreatin og/eller av kreatinsalter som fórtilsats for oppdrettslaks som erstatning for fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler.

Oppfinnelsen angår videre anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter som tilsats for melkeerstatningspulver for gjøkalver for forbedring av vektøkningen og/eller forbedring av kjøttkvaliteten og/eller for forhøyelse av den rene muskelkjøttandelen og for reduksjon av fettandelen og/eller forbedring av fórutnyttelsen.

Gjenstand for oppfinnelsen er endelig anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel for hunder og katter, for å nedslette infeksjonsraten, forbedre immunsystemet og/eller for å oppnå en glansfull pels, hvor det terapeutiske middelet tilsettes til vått eller hermetisert fó.

Kreatin er et allerede lenge kjent stoff (The Merck Index, Eleventh Edition, No. 2570, 1989) og er kommersielt oppnåelig eller kan lett fremstilles eksempelvis som angitt i Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. opplag, bind A 12, 552, VCH, Verlagsgesellschaft, Weinheim (1987) eller i US 2 654 779, ved omsetning av

cyanamid med sarkosin. Andre fremstillingsvarianter er for eksempel kjent fra EP-A-0.754.679, som beskriver reaksjonen av cyanamid med sarkosinat.

5 Betegnelsen kreatin omfatter følgelig den isolerte formen av det naturlig forekommende kreatinet og kjemisk syntetiserte former.

Kreatin kan derved anvendes som sådant eller i form av et salt. Som salter egner seg eksempelvis kreatinpyruvater av den generelle formelen $(\text{kreatin})_x(\text{pyruvat})_y(\text{H}_2\text{O})_n$, med $x = 1$ til 100, $y = 1$ til 10 og $n = 0$ til 10, som er beskrevet i WO 98/28263. Videre 10 egner seg de fra EP-A-0775 108 kjente kreatinsaltene, det vil si kreatincitrat, -maleat, -fumarat, -tartrat eller -malat eller de i WO 98/38183 omtalte kreatinaskorbatene med formelen $(\text{kreatin})_x(\text{ascorbat})_y(\text{H}_2\text{O})_n$, med $x = 1$ til 100, $y = 1$ til 100 og $n = 0$ til 20. Også andre salter, som for eksempel kreatin fosforenolpyruvat, kreatinsuccinater, -formeater og -gluconater, kalium-, kalsium- eller natriumkreatin eller kreatinfosfat, 15 som er kommersielt tilgjengelig egner seg for anvendelsen ifølge oppfinnelsen. Videre kommer også syklokreatin og andre litteraturkjente kreatinanaloger på tale. Det kan også anvendes blandinger av kreatin med et eller flere av de ovenfor angitte saltene eller blandinger av et eller flere av de nevnte saltene.

20 Kreatin eller dets salter finner anvendelse ved fôring som fôrtilsats for de forskjellige dyr og følgelig for de forskjellige fôrformer.

Ved anvendelsen av kreatin som fôrtilsats oppnås det ved fjærfe-arter, som kyllinger, ender, gjess og kalkuner, en høyere vektstilvekst-rate med mindre fôrmengde, i hvilket 25 tilfelle tiden hvorunder den tilsvarende vektøkningen oppnås reduseres sammenlignet med tidligere anvendte fôringsmetoder med dyremel og anti-mikrobielle ytelsesfremmende midler. Økningen i vekst frembringes her ved en forøket proteindannelse ("økning i kjøtt") og ikke ved forøket fethet av dyrene, hvorved en forbedring av lean body-mass-index oppnås. I tillegg overflødiggjør tilsetning av kreatin 30 tilsatsen av veksthormoner, andre vekstfaktorer eller hormoner eller av hormonlignende stoffer og også av anaboliske midler, som hittil har vært anvendt for å oppnå en forbedret kjøtt-tilvekst.

Ytterligere fordeler ved fôrsupplering til fjærfe med kreatin eller dets salter er en 35 forøket eggleggingsytelse av hønene, en økning av fruktbarheten henholdsvis spermaproduksjonen og -kvaliteten for hanene, samt en reduksjon av infeksjonsraten ved et forbedret immunsystem.

Ved svin kan likeledes anvendelsen av dyremel ved fóringen bortfalle fullstendig.

Videre kan det gis avkall på tilsats av antimikrobielle ytelsesfremmende midler, som for eksempel antibiotika, idet kreatin også ved svin oppviser vekstfremmende egenskaper. I

5 tillegg oppnås ved anvendelsen av kreatin eller kreatinsalter ifølge oppfinnelsen en forbedret fruktbarhet hos hunddyr, som viser seg i en forøkning av brunstsykluser og mottakelighet for graviditet, hvorved blant annet antallet griser pr. fødsel forhøyes. Ytterligere fordeler er en forbedret embryoutvikling ved fóring av mordyrene med kreatin eller kreatinsalter, forbedret spermatogenese ved hannavlsdyr, samt en bedre

10 vektøkning. Også overlevelsesraten og utviklingen av ungene under dieperioden forbedres ved kreatinopptaket via morsmelken fra moderdyret fóret med kreatin og senere ved kreatintilførsel til ungdycet. Videre oppnås en reduksjon av infeksjonsraten ved et forbedret immunsystem.

15 Anvendelsen av kreatin eller av kreatinsalter som fórtilsetning for svin som erstatning for dyremel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler gir økning av kjøttkvaliteten, forbedring av vekt til veksten og muskelkjøtt-dannelsen, forbedring av lean body-mass-index og embryo utvikling, økning av fruktbarheten for moderdyr og overlevelsesraten for ungdycet, forbedring av spermatogesen, samt for reduksjon av

20 infeksjonsraten.

Ved oppdrettslaks kan ved anvendelsen av kreatin eller av kreatinsalter som fórtilsats, fóringen foregå på overveiende vegetabilsk basis, hvorved forbruket av fiskemel, som for det meste utvinnes fra stillehavs-/smáfisk, reduseres vesentlig. En ytterligere fordel

25 er en reduksjon av infeksjonsraten ved et forbedret immunsystem.

Kreatin eller kreatinsalter kan imidlertid også tilsettes til melkeerstatningpulveret for gjøkalver, hvorved melkebestanddeler kan innsparcs og en forbedret vektøkning, en forbedret kjøttkvalitet, en forhøyelse av den rene muskelkjøttandelen (lean body-mass)

30 og en reduksjon av fettandelen av kalven, samt en reduksjon av infeksjonsraten ved hjelp av et forbedret immunsystem og en forbedret fóranvendelse kan oppnås.

En ytterligere anvendelsesmulighet for kreatin og kreatinsalter som fórtilsetning er vått-henholdsvis hermetisert fó for hunder og katter, hvorved i fremstillingsprosessen det i

35 utgangsmaterialet opprinnelig tilstedeværende innholdet av kreatin reduseres. I dette tilfellet oppnås for det første igjen en reduksjon av infeksjonsraten ved et forbedret

immunsystem og ved siden av det faktum at dyrene er mer levende og sterkere, oppviser dyrene for det andre en tydelig mer glansfull pels.

Kreatin eller dets salter kan følgelig tilsettes til de mest forskjelligartede fórtyper.

- 5 Følgende fórtyper er egnede for tilsatsen ifølge oppfinnelsen: Fórmel administrert tørt eller vått, pelletisert fór, ekspandert fór, fórflak, melke-erstatningspulver, våt- eller hermetisert fór.

- 10 Kreatin eller dets salter tilblandes derved eksempelvis ved fremstillingen av fórblandingen, det vil si før fylling og pakking i bokser som nærings supplement. En ytterligere mulighet er tilsetningen etter ekspansjon eller ekstrudering av fóret, som ved pelletsfremstilling. Tilsatsen av kreatin forgår derved enten i pulverform eller ved vannoppløselige salter i form av en vandig oppløsning.

- 15 Mengden av kreatin som tilsettes fórmidlet tilsvare fortrinnsvis den i dose-virkningsforsøk bestemte mengden, henholdsvis den i henhold til det i fruktkjøtt tilstedeværende kreatin-innholdet bestemte mengden. Eventuelt kan også den to- til fire-dobbelte mengden tilsettes.

- 20 Mengden av tilsatt kreatin er derved avhengig av dyrene som skal fóres, slik at den kan variere innenfor vide grenser. Foretrukne kreatinmengder ligger i området fra 1 til 50 g/kg, spesielt foretrukket fra 1 til 50 g/kg lufttørt fór. Den administrerte fórmengden skal derved fortrinnsvis sikre tilførsel av 0,2 til 0,5 g kreatin/kg metabolisk kroppsvekt ($G^{0,75}$).

- 25 Kreatin og dets salter kan eventuelt tilsettes sammen med vanlige fórmiddel-tilsatser, som fett, aminosyrer, mineralstoffer, sporelementer, vitaminer og aromastoffer.

Eksempel 1:

- 30 Virkningen av tilsatt av kreatin i fórmidlet for voksne høner ble undersøkt. Det ble derved fastslått at ved tilsatt av 0,2 % kreatin (0,2 g/kg) til lufttørt fór ved 41 dagers vekstperiode ble det oppnådd en økning av sluttvekten med 4 % sammenlignet med tidligere fóringmetoder (uten kreatintilsatt). Denne økningen i vekt ble oppnådd bare ved økning i kjøtt, men ikke ved økning i fett (forbedring av lean body-mass-index),
35 hvorved kjøttet også oppviste en forbedret kvalitet. Fórforbruket ble derved redusert med ca. 2-3 % sammenlignet med tidligere fóringmetoder.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter som fórtilsats for husdyr i overveiende vegetabilsk fó for økning av kjøttkvaliteten, forbedring av vektstilveksten og muskelkjøttbildningen og/eller forbedring av "lean body-mass-index" og/eller økning av eggleggeytelsen hos fjørfe.

2.

Anvendelse av kreatin og/eller av kreatinsalter ifølge krav 1 for fjørfe for økning av kjøttkvaliteten, for bedring av vektstilveksten og muskelkjøttbildningen og/eller forbedring av "lean body-mass-index" og/eller for økning av egglegningsytelsen hos høner og/eller økning av spermaproduksjonen og -kvaliteten hos haner.

3.

Anvendelse av kreatin og/eller av kreatinsalter ifølge krav 1 for svin for økning av kjøttkvaliteten, for bedring av vektstilveksten og muskelkjøttbildningen og/eller forbedring av "lean body-mass-index".

4.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel for avlsdyr og gjøfe for forbedring av embryoutvikling og/eller for å øke fruktbarheten av moderdyr og/eller overlevelsesraten for ungdyr og/eller for reduksjon av infeksjonsraten, hvor det terapeutiske middel anvendes i fó av overveiende planteopphav som en total erstatning for kjøtt- og beinmel, fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler, veksthormoner samt anaboliske midler.

5.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel ifølge krav 4, for fjørfe for å redusere infeksjonsraten, hvorved det terapeutiske middel tjener som total erstatning for kjøttmel, fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler, veksthormoner samt anaboliske midler.

6.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel ifølge krav 4, for svin for forbedring av embryoutviklingen og/eller økning av fruktbarheten av moderdyr og/eller overlevelsesraten for ungdyr og/eller forbedring av

spematogenesen av hanndyr og/eller for å senke infeksjonsraten, hvorved det terapeutiske midlet tjener som total erstatning for kjøttmel, fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler, veksthormoner samt anaboliske midler.

5 7.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel ifølge krav 4, for gjøkalver for å senke infeksjonsraten, hvorved det terapeutiske midlet tilsettes melkeerstatningpulveret.

10 8.

Anvendelse av kreatin og/eller av kreatinsalter som fórtilsats for oppdrettslaks som erstatning for fiskemel og/eller antimikrobielle ytelsesfremmende midler.

9.

15 Anvendelse av kreatin og/eller av kreatinsalter som tilsats for melkeerstatningspulver for gjøkalver for forbedring av vektøkningen og/eller forbedring av kjøttkvaliteten og/eller for forhøyelse av den rene muskelkjøttandelen og for reduksjon av fettandelen og/eller forbedring av fórutnyttelsen.

20 10.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter for fremstilling av et terapeutisk middel for hunder og katter, for å nedsette infeksjonsraten, forbedre immunsystemet og/eller for å oppnå en glansfull pels, hvor det terapeutiske midlet tilsettes til vått eller hermetisert fó.

25

11.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter som fórtilsats ifølge krav 1-10, hvor det anvendes naturlig forekommende kreatin eller kjemisk syntetiserte former, kreatinpyruvater med generell formel $(\text{kreatin})_x(\text{pyruvater})_y(\text{H}_2\text{O})_n$, der $x = 1$ til 100,

30 $y = 1$ til 10 og $n = 0$ til 10, det vil si kreatincitrat, kreatinmaleat, kreatinfumarat, kreatintartrat eller kreatinmalat, eller kreatinasorbater med formelen

$(\text{kreatin})_x(\text{ascorbat})_y(\text{H}_2\text{O})_n$, der $x = 1$ til 100, $y = 1$ til 100 og $n = 0$ til 20, kreatinfosforenolpyruvat, kreatinsuccinater, kreatinformater og kreatingluconater,

kalium-, kalsium- eller natriumkreatin eller kreatinfosfat, cyklokreatin eller blandinger

35 derav.

12.

Anvendelse av kreatin og/eller kreatinsalter som fórtilsetning ifølge ett av kravene 1 til 11, hvor kreatinin og/eller kreatininsalter tilsettes til fóret som fórtillegg i pulverform eller i tilfellet vannoppløselige salter i form av en vandig oppløsning.

5

13.

Anvendelse ifølge krav 12, hvor kreatin og/eller kreatinsalter tilsettes i en mengde på 1 til 50 g/kg av lufttørt fó.

10