



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 884.399

Classif. Internat. : A 23 K / A 61 K

Mis en lecture le : 19-01-1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;**Vu le procès-verbal dressé le 18 juillet 1978 à 15 h 40*

au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : BRISTOL-MYERS COMPANY,
345, Park Avenue, New York 10222 (Etats-Unis d'Amérique)

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouvelle composition alimentaire pour animaux,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 19 juillet 1979,
n° 59.011 et le 12 juin 1980, n° 156.787 au nom de
M. Gordon et G.J. Christie dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 19 janvier 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BRISTOL-MYERS COMPANY

p o u r

Nouvelle composition alimentaire pour animaux.

Demandes de brevets aux Etats-Unis d'Amérique n° 59.011 du
19 juillet 1979 et n° 156.787 du 12 juin 1980 en faveur de
M. GORDON et G.J. CHRISTIE.

La présente invention se rapporte à une nouvelle composition alimentaire pour animaux et se rapporte également à un procédé d'alimentation permettant d'accélérer la croissance des animaux et d'améliorer simultanément l'efficacité de leur alimentation.

5 On sait que l'accélération de la croissance des animaux et l'augmentation de l'efficacité des aliments constitue un facteur d'importance considérable dans l'économie agricole. Une croissance plus rapide permet une utilisation plus rationnelle des locaux employés pour l'élevage des animaux et par conséquent rentabilise les investissements effectués. Il résulte de l'augmentation de l'efficacité des aliments, une réduction des coûts de production.

10 Dans la recherche d'agents promoteurs d'une croissance efficace, il est généralement admis qu'une amélioration même relativement faible des taux de croissance et de l'efficacité des aliments peut être avantageuse. Ainsi par exemple, pour des poulets destinés à être grillés, une augmentation du
15 taux de croissance de 3% ou davantage et une augmentation de l'efficacité des aliments d'environ 2% constitue un intérêt économique, notamment lorsque le composé actif est employé en quantités relativement faibles et que son prix de revient est relativement bas.

Jusqu'à présent un certain nombre de composés ont été utilisés en tant
20 que promoteurs de croissance pour animaux. Parmi ces composés on peut citer certains antibiotiques tels que pénicilline G, bacitracine, chlorotetracycline, tylosine, lincomycine et flavomycine. Il est connu cependant que les antibiotiques ont des effets variables sur la stimulation de croissance et l'augmentation de l'efficacité alimentaire, certains étant efficaces dans
25 une direction et inefficaces dans l'autre. L'existence d'un composé qui conduirait à une amélioration à la fois du taux de croissance et de l'efficacité de la conversion des aliments constituerait par conséquent une avance significative.

L'antibiotique appelé amphomycine est décrit et revendiqué dans le brevet des États Unis d'Amérique 3126317. La production et les propriétés de l'amphomycine sont également décrits dans les revues : Antibiotics and Chemotherapy,
30 3, 1239-1242 (1953), Antibiotics Annual 1954-1955, Medical Encyclopedia, Inc.,

7

New York, N.Y. pages 1011-1019 et Antibiotic Medical and Clinical Therapy, Vol. III N° 2, 142-145 (1956). Aucune des références bibliographiques relatives à l'amphomycine ne décrit cependant l'emploi de ce composé en tant qu'additif ou adjuvant alimentaire de croissance.

5 L'amphocine est un polypeptide acide et forme aisément des sels avec des bases pharmaceutiquement acceptables tels que par exemple sels de sodium, d'ammonium, de calcium et d'aluminium. Ainsi qu'il est utilisé dans la présente description et dans les revendications auxquelles elle donne lieu, le terme
10 amphomycine se rapporte à l'acide libre ou à un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a pour objet un procédé pour promouvoir la croissance et améliorer l'efficacité de la conversion alimentaire chez les animaux qui comprend l'administration orale aux dits animaux d'aliments contenant une quantité efficace d'amphomycine. La présente invention a également pour objet
15 une composition alimentaire nouvelle pour animaux qui comprend une composition alimentaire équilibrée du point de vue nutritif dans laquelle est incorporée une quantité d'amphomycine efficace pour promouvoir la croissance et augmenter l'efficacité de conversion des aliments.

La présente invention est applicable à tous les types d'animaux non-humains
20 mais est particulièrement utile pour les animaux présentant un intérêt économique tels que poulets, porcs, bétail, dindes, oies, canards, chevaux, chèvres, lapins, et les moutons. Les non-ruminants les plus intéressants sont les poulets et les porcs et les ruminants les plus intéressants sont formés par le bétail, les moutons et les chèvres.

25 On a constaté que l'administration orale quotidienne d'une quantité, pour promouvoir la croissance, d'amphomycine en tant que constituant d'un aliment consommé par les animaux entraîne une accélération du taux de croissance et simultanément une augmentation de l'efficacité de l'aliment. Dans des tests effectués sur des poulets destinés à être grillés par exemple, l'amphomycine utilisée en
30 concentrations comprises entre environ 4 et 12g/tonne de charge alimentaire classique conduit en moyenne à une augmentation du poids des poulets d'environ 3% tout en consommant 3% en moins de charge alimentaire totale que celle qui est consommée par des poulets dont l'alimentation est semblable mais sans amphomycine. En général, des concentrations en amphomycine comprises entre 4 et 100g environ/tonne de
35 charge alimentaire se sont révélées efficaces pour améliorer les taux de croissance et l'efficacité de l'utilisation des aliments aussi bien chez les ruminants que chez les non-ruminants.

7



L'amphomycine peut être ajoutée à toute nourriture adéquate du point de vue nutritionnel généralement utilisée pour la nourriture des animaux et bien connue de l'homme de l'art. De telles charges contiennent des graines, graisses, sels minéraux, vitamines et constituants similaires employés en proportions dépendant de l'animal à alimenter.

L'addition de l'amphomycine à la charge peut être réalisée par des techniques connues. Par exemple, l'amphomycine (ou un de ses sels non toxiques tels que décrits dans le brevet des U.S.A. N° 3, 126, 317 ; considéré dans le cadre de la présente invention comme étant équivalent à l'amphomycine per se) peut être incorporé directement dans la charge animale en une concentration comprise entre 4 et 100g par tonne de charge et par mélange y être uniformément réparti. Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'amphomycine peut être ajoutée à un diluant alimentaire non toxique, de préférence un matériau ayant une valeur nutritionnelle, pour fournir un pré-mélange fortement concentré. A partir de concentré d'amphomycine (9g d'amphomycine/Kg), un tel pré-mélange peut être mis sous une forme contenant environ 10 à 30 Kg de concentré d'amphomycine pour 100 Kg de pré-mélange. Une quantité suffisante du pré-mélange est alors incorporée dans l'aliment pour que celui-ci contienne d'environ 4 à environ 100g d'amphomycine par tonne.

L'aliment amélioré par addition d'amphomycine tel qu'indiqué ci-dessus quant il est fourni à l'animal, ad libitum, conduit à un taux de croissance et à une efficacité alimentaire nettement améliorés.

Selon un autre mode de réalisation de la présente invention, on a constaté que l'amphomycine lorsqu'elle est administrée par voie orale à des ruminants ayant une fonction ruminante développée conduit à une modification de la fermentation digestive de tels animaux et conduit à une formation accrue de propionates par rapport à la production des acétates, et donc provoque une efficacité alimentaire augmentée.

On sait que l'efficacité d'action des hydrates de carbone sur les ruminants est augmentée par les traitements qui stimulent la flore de la panse pour produire plutôt des propionates que des acétates (cf, par exemple, le brevet des U.S.A. 3,839,557). De plus, l'efficacité des hydrures de carbone peut être surveillée par monitor de façon efficace par observation de la production et de la concentration des propionates dans la panse. Si l'animal produit davantage de propionates, on constatera qu'il utilise son alimentation de façon plus efficace.

Une méthode standard de détermination in vitro qui permet de stimuler la production de propionate durant la fermentation dans la panse est la méthode de la panse artificielle décrite dans le brevet des U.S.A. 3,794, 732.

7



Lorsque l'amphomycine est soumise à ce traitement in vitro, on constate de façon inattendue une augmentation significative de la production des propionates dans la panse ce qui est caractéristique de l'efficacité, et une augmentation de l'efficacité de l'utilisation des aliments par les ruminants. Cette propriété chez les ruminants apparemment en addition de l'efficacité de l'utilisation de l'aliment préalablement citée, améliore l'activité de l'amphomycine chez les animaux monogastriques, ce qui implique un mécanisme d'action différent:

L'amphomycine est utile pour améliorer l'efficacité de l'utilisation des aliments lorsqu'ils sont administrés à des ruminants par voie orale en tant qu'adjuvant alimentaire en des concentrations de l'ordre d'environ 4 à 100g/tonne d'aliment. Des compositions alimentaires appropriées contenant l'amphomycine en tant qu'adjuvant alimentaire peuvent être préparés ainsi qu'il est décrit ci-dessus.

Ainsi qu'il est indiqué dans l'exemple 2 ci-dessous, le test in vitro de la panse artificielle montre que l'amphomycine inhibe de façon significative la production de méthane et augmente la production de propionate. La formation de méthane est responsable de "bouffissure" chez le bétail et tend également à réduire l'efficacité de l'aliment. De même l'amphomycine n'inhibe pas de façon significative la cellulose (digestion de cellulose) ni n'affecte la quantité de totale de calories digérée.

L'emploi d'amphomycine en tant qu'adjuvant alimentaire est en outre décrit dans les exemples suivants qui ne sont donnés qu'à titre illustratif et nullement limitatifs.

25

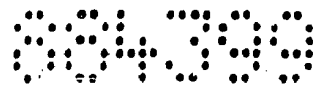
Exemple 1

L'efficacité de l'amphomycine pour promouvoir la croissance des poulets à rôtir et améliorer sur eux l'efficacité des aliments apparaît des résultats donnés ci-dessous.

30 Dans cet exemple est fait emploi d'un aliment de base formé des ingrédients suivants :

35	maïs jaune broyé	544,1 Kg
	huile de soja (sans le son)	290,4 Kg
	farine de gluten de blé (60%)	25,0 Kg
	farine de hareng (65%)	25,0 Kg
	farine de viande et d'os (47%)	25,0 Kg
	phosphate de dicalcium	5,0 Kg
	calcaire	8,0 Kg
	traces de mélange minéral	1,5 Kg

7



	sel iodé	4,0 Kg
**	pré-mélange #1A	5,0 Kg
***	pré-mélange #2A	5,5 Kg
	chlorure de choline (25%)	2,6 Kg
	concentré de Vitamine A (30.000 unités)	77,5 Grammes
5	methionine	0,4 Kg
	graisse	53,5 Kg

Total

995,0 Kg

LEGENDE

- 10 * Trace d'un mélange minéral contenant oxyde de manganèse, carbonate ferreux, iodure de potassium, oxyde cuprique, sulfate de cobalt et oxyde de zinc tous mélangés au carbonate de calcium.

** Pré-mélange #1A est formé de

15	concentré de Vitamine A (30.000 IU/g)	1,47 Kg
	concentré de Vitamine D (3.000 ICU/g)	7,35 Kg
	graisse végétale-animale hydrogénée	0,91 Kg
	farine de soja (sans son enveloppe)	90,27 Kg

20

100,00 Kg

*** Pré-mélange #2A est formé de

	riboflavine (44,25g/Kg)	1,50 Kg
25	pantothenate de Ca (70,80g/Kg)	1,56 Kg
	niacine	0,44 Kg
	* koagulone (16-S) concentré de vitamine K	1,89 Kg
	B12 (132,75 mg/Kg)	2,00 Kg
	graisse végétale/animale hydrogénée	0,93 Kg
30	** huile de soja (sans son enveloppe)	91,68 Kg

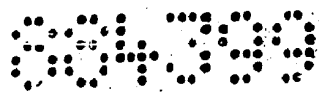
100,00 Kg

* Equivalent à 11,7 g de menadione/Kg.

** Mélange de soja et de graisse (204, 89 Kg).

- 35 Procédure : Des poulets à rôtir mâles (résultant d'une femelle de race Hubbard et d'un mâle de race White Mountains) sont utilisés à titre d'animaux tests. Ils sont placés dans une couveuse chauffée électriquement par une batterie

7



métallique équipée d'un plancher en un écran métallique. Un essai a été tenté pour porter le taux de contamination de l'élément pour une charge bactérienne efficace en tant que tentative pour tester l'antibiotique. L'ensemble de la batterie et de l'enceinte n'ont pas été soumises à un nettoyage préalable.

- 5 L'eau à boire pour le test provient d'un trop plein d'une opération de décantation. L'eau est recueillie dans des réservoirs et est conservée durant 15 à 18 heures pour que toutes les matières particulaires qu'elle contient précipitent. Les poulets sont vaccinés après 7 jours contre les maladies de Newcastle et de Marek ainsi que contre la bronchite. Le plateau d'alimentation est pourvu
- 10 d'un écran s'appliquant sur les aliments pour réduire les pertes d'aliments par entraînement. Les aliments et l'eau sont ad libitum. Quatre groupes de 22 poulets, choisis sur la base du poids moyen à la naissance sont alimentés à l'aide de l'alimentat-test durant 4 semaines tandis que 4 groupes sont alimentés à l'aide d'une alimentation témoin. Les groupes des poulets et leur alimentation sont
- 15 placés dans les batteries sur la base de position choisie statistiquement. On pèse les poulets et les aliments chaque semaine. Le test est terminé lorsque les poulets ont 4 semaines.

L'alimentation témoin comprend :

+Pré-mélange 69 0,50 Kg

20 L'aliment de base (indiqué ci-dessus) 99,50 Kg

Total 100,00 Kg

L'alimentation test (pour une concentration en amphomycine de 4g/tonne) est préparée de la façon suivante :

25 ++Pré-mélange 75 0,50 Kg

L'aliment de base 99,50 Kg

Total 100,00 Kg

- 30 Résultats : Le tableau ci dessous indique le poids moyen à 4 semaines, de pourcentage moyen de variation de poids, l'efficacité moyenne de l'alimentation et la variation moyenne (en pourcentage) de l'efficacité de l'alimentation. Ainsi qu'il a été indiqué, l'amphomycine employée à raison de 4g/tonne d'aliments conduit à une augmentation de 5,21% du poids des poulets et de 4,07% de l'ef-
- 35 fficacité de l'alimentation.

Résultats d'une étude de 4 semaines à raison de 4g d'amphomycine/tonne d'aliment

		Poids à 4 semaines (grammes)	Augmentation du poids après 4 semaines en %
5	Groupe des aliments contenant l'amphomycine	817,5	6,21
	Groupe témoin	769,7	-
10		Efficacité de l'aliment calculé sous la forme consommation moyenne en aliments/poids en grammes*	Augmentation de l'effi- cacité de l'aliment
15	Groupe des aliments contenant l'amphomycine	1,480	4,07%
	Groupe témoin	1,553	

* calculé pour les deux groupes lorsque le poids est de 800g à partir de la courbe de l'efficacité des aliments. La courbe d'efficacité est construite en fonction des données de croissance et de consommation alimentaire pour chaque pesée. La pente de cette courbe représente l'efficacité des aliments. La courbe satisfait à l'équation $Y=aX^b$ où X= poids moyen des poulets en grammes et Y= la consommation alimentaire moyenne en grammes.

Exemple 2

Test de la panse artificielle

L'amphomycine est déterminée à des doses de 0,025, 0,1 et 0,5mg par incubation (25ml d'inoculum - salive artificielle avec cellulose, amidon et urée en tant qu'agents nutritifs) conformément au processus général de l'exemple 5 du U.S.P. 3,794,732. Les résultats de cet essai sont consignés dans le tableau de la page 8.

test de la panse artificielle

	Témoïn	Amphoterycine (mg/tube)		
		0,025	0,1	0,5
Cellulose ^a digérée (%)	68,3±1,4	64,9±2,1	64,0±2,4	57,5±4,0
Methane ^a produit (cc)	4,63±0,57	2,88±0,47	2,53±0,20	1,27±0,07
Nombre total de calories ^a digérées (calories)	1144±15	1108±22	1098±26	1029±43
Propionate ^{ab} produit	50,7±1,0	58,9±0,9	62,1±1,7	67,1±4,7
Efficacité ^{ac} Calorifique	58,2±7,0	62,1±4,5	68,9±10,0	65,5±16,8
Activité de l'Urease	100	90	84	60

^aRésultats consistant en moyenne ± variations standard. Les tests témoins sont basés sur 5 observations ; tous les autres tests sont basés sur 3.

^bConsistant en le pourcentage de calories d'acide gras volatile totales produites.

^cConsistant en tant que $\frac{\text{Calories d'acide gras volatile produites}}{\text{Nombre total de calories digérées}} \times 100$

^dPourcentage du témoïn

Analyse

Dans le test précité l'amphomycine conduit apparemment à une production de propionate nettement accrue et à une production de méthane nettement inhibée (responsable de "bouffissure"). Elle n'inhibe pas de façon significative la production de cellulase ni n'affecte de façon significative le nombre total de calories digérées.

La dose de 0,1mg par incubation se révèle être la plus efficace ; cependant des doses proches de cette valeur sont également acceptables. Si la dose décroît, la cellulolyse décroît légèrement, la production de méthane décroît de façon significative, la production de propionate croît de façon significative et la production d'acétate et de butyrate décroît. Des doses plus élevées ne sont pas gênantes du point de vue de la cellulolyse, mais une réduction de la production d'acétate et de butyrate conduit à des rendements plus faibles en efficacité calorique.

Les tests qui précèdent montrent que l'amphomycine est utile pour améliorer l'efficacité des aliments sur les ruminants ayant une fonction ruminante développée.

Dans la présente description (page 6, lignes 19 et 25), on entend par:

Pré-mélange-69 un mélange formé de :

Nutrigard (50% d'éthoxyquine)	4,99 Kg
Graisse	0,85 Kg
Protéine de soja	94,16 Kg

100,00 Kg

Pré-mélange-75 un mélange formé de :

Nutrigard (50% d'éthoxyquine)	4,99 Kg
Graisse	0,85 Kg
Protéine de soja	84,25 Kg
concentré d'amphomycine (9g d'amphomycine/kg.)	9,91 Kg

100,00 Kg

REVENDICATIONS

1.- Composition alimentaire pour accélérer la croissance des animaux et simultanément améliorer l'efficacité de leur alimentation, qui comprend une proportion efficace d'amphomycine mélangée à la charge alimentaire.

2.- Composition selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'amphomycine est employée à une concentration de l'ordre de 4 à 100g environ par tonne de charge alimentaire.

3.- Composition selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'amphomycine est employée à une concentration de l'ordre d'environ 4 à 12 grammes par tonne de charge alimentaire.

4.- Composition selon une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'elle est destinée à l'alimentation des poulets.

5.- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'elle est destinée à l'alimentation des porcs.

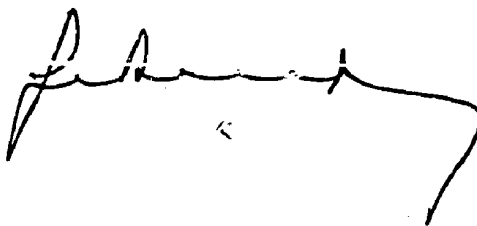
6.- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est destinée à l'alimentation de ruminants consistant en bétail, moutons ou chèvres.

7.- Composition alimentaire selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'on emploie une quantité d'amphomycine destinée à accroître la quantité de propionate formée dans la panse.

Bruxelles, le 18 juillet 1980

P.Pon.de BRISTOL-MYERS COMPANY

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be a stylized name, possibly 'J. Kirkpatrick', written over a horizontal line.