(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 24 693 T2** 2009.01.15

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 435 929 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 24 693.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP02/10518**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 798 740.3**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/024438**
(86) PCT-Anmeldetag: **18.09.2002**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **27.03.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.07.2004**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **16.01.2008**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.01.2009**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/13*** (2006.01)
A61P 15/14 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
0122610 **19.09.2001** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(73) Patentinhaber:
Walcom Animal Science (I.P.) Ltd., Kowloon, Hong Kong, CN

(74) Vertreter:
Eisenführ, Speiser & Partner, 28195 Bremen

(72) Erfinder:
CHI, Francis, Tsimshatsui, Kowloon, Hong Kong, CN; WEN, Qin Tang, Tsimshatsui, Kowloon, Hong Kong, CN; LU, Tian Shui, Tsimshatsui, Kowloon, Hong Kong, CN

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNG MIT CYSTEAMIN ZUR VERBESSERUNG DER LAKTATION VON MILCHVIEH**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

1. Bereich der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verwendungen von Cysteamin oder einer Cysteamin enthaltenden Mischung zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren, und im Besonderen, jedoch nicht darauf beschränkt, von milchgebenden Tieren wie beispielsweise Milchkühen. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Untersuchungen haben gezeigt, dass Wachstumshormone bei der Regulation der Laktation bei milchgebenden Tieren wie beispielsweise Milchkühen eine wichtige Rolle spielen. Weitere Untersuchungen an milchgebenden Tieren haben gezeigt, dass deren Milchproduktion erhöht werden kann, wenn den Tieren exogene Wachstumshormone verabreicht werden. Jedoch gibt es bei der direkten Verwendung von Wachstumshormonen zur Förderung der Milchproduktion eine Anzahl von Nachteilen. Zunächst einmal sind Wachstumshormone von unterschiedlichen Tieren selten gleichartig und unterschiedliche milchgebende Tiere reagieren nur auf bestimmte Typen spezifischer Wachstumshormone. Da geeignete exogene Wachstumshormone üblicherweise aus Hypophysen (Hirnanhangdrüsen) gewonnen werden, ist es ziemlich schwer und unwirtschaftlich, eine ausreichende Menge geeigneter exogener Wachstumshormone für eine Verwendung bei einer Anwendung im großen Maßstab bereitzustellen. Obwohl exogene Wachstumshormone nun durch Verwendung rekombinanter DNA-Technologie bereitgestellt werden können, sind exogene Wachstumshormone, die durch ein solches Verfahren hergestellt worden sind, immer noch ziemlich teuer. Zweitens wird die Verabreichung von exogenen Wachstumshormonen an milchgebende Tiere üblicherweise durch direkte Injektion durchgeführt, was unweigerlich ziemlich kostspielig und bei einer großen Farm schwer zu bewerkstelligen ist. Drittens ist es ziemlich schwierig, die verabreichte Dosis zu kontrollieren, um exakt den gewünschten Effekt hervorzurufen, und es könnten Rückstände dieser exogenen Wachstumshormone an die Milchprodukte und darauffolgend durch deren Verzehr an den Menschen weitergegeben werden. Obwohl sich einige Wissenschaftler über die negativen Nebenwirkungen dieser exogenen Wachstumshormone für den Menschen Sorgen machen, sind in dieser Hinsicht noch weitere Untersuchungen erforderlich.

[0003] Cysteamin ist eine Komponente von Co-Enzym A und wirkt als physiologischer Regulator. Cysteamin ist als Futteradditiv zur Wachstumsförderung bei fleischproduzierenden Tieren eingesetzt worden. US-Patent Nr. 4,711,897 offenbart Tierfütterungsverfahren und Futtermischungen umfassend Cysteamin.

[0004] Man hatte jedoch erkannt, dass Cysteamin unter üblichen Raumtemperatur-Bedingungen eine ziemlich empfindliche und instabile Verbindung ist. Cysteamin wird beispielsweise bei Kontakt mit Luft oder bei erhöhter Temperatur leicht oxidiert. Cysteamin ist in hohem Maße feuchtigkeitsbindend. Außerdem ist Cysteamin, wenn es direkt durch den Mund aufgenommen wird, unschmackhaft. Ferner wird eine unmittelbare Verdauung von Cysteamin unerwünschte Magen-Darm-Nebeneffekte verursachen. Aus diesen Gründen wurde die Verwendung von Cysteamin lange Zeit auf eine direkte Injektion Cysteamin enthaltender Lösungen in fleischproduzierende Tiere beschränkt.

[0005] Die PRC-Patentveröffentlichung Nr. CN1358499 sowie die internationale Veröffentlichung Nr. WO/0248110 offenbaren eine Verbesserung einer Cysteamin enthaltenden Mischung, welche mit Basisfutter gemischt werden kann, um Wachstum und Gewichtszunahme bei Tieren zu fördern. Jedoch besteht weiterhin ein Bedarf an einer Mischung, einem Futter und/oder einem Verfahren zur Förderung der Laktation von milchgebenden Säugetieren und insbesondere von Milchkühen. Vorzugsweise sind die Mischung und das Verfahren ungefährlich und können auf leichte Weise verabreicht werden und sind kostengünstig durchzuführen.

[0006] Die tierärztliche Umschau 43, 324–328 (1988) von F. Rott offenbart neue Erkenntnisse über den Wirkmechanismus von Cysteamin bei der Behandlung von Ketose und bei der Laktationsförderung.

[0007] Wang et al. offenbaren in Zoological Research 1998, 19(3): 247–249 den Effekt von Cysteamin auf die Milchausbeute und verschiedene Hormonspiegel im Blut von Ratten in der späten Phase der Laktation.

[0008] Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, in welcher die obigen Probleme adressiert werden, oder wenigstens eine nützliche Alternative für die Öffentlichkeit bereitzustellen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer laktationsfördernden Mischung zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren bereitgestellt, wobei die Mischung umfasst,

(i) 1 bis 95 Gew.-% Cysteamin oder ein Salz davon,
(ii) einen Wirtsmaterial-Stabilisator für Einschlussverbindungen (inclusion compound host material stabilizer) zum Schutz des Cysteamin oder eines Salzes davon in der Mischung vor Licht, Wärme, Luft und Feuchtigkeit aus der Umgebung und
(iii) einen beschichteten Trägerstoff

und
wobei die Verwendung nicht therapeutisch ist.

[0010] Gemäß einem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer Mischung bereitgestellt, enthaltend einen Wirtsmaterial-Stabilisator für Einschlussverbindungen zum Schutz des Cysteamin oder eines Salzes davon in der Mischung vor Licht, Wärme, Luft und Feuchtigkeit aus der Umgebung, sowie ferner enthaltend einen beschichteten Trägerstoff, zur Herstellung laktationsfördernder Arzneimittel für laktierende Tiere.

[0011] Gemäß einem dritten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren bereitgestellt, umfassend die Schritte:

(c) Produzieren eines fertigen Futters (Fertigfutter) durch Mischen einer Mischung, enthaltend (i) Cysteamin oder ein Salz davon, (ii) einen Wirtsmaterial-Stabilisator für Einschlussverbindungen zum Schutz des Cysteamin oder Salzes davon vor Licht, Wärme, Luft und Feuchtigkeit aus der Umgebung und (iii) einen beschichteten Trägerstoff, mit einem für die Tiere geeigneten Basisfutter; und
(d) Füttern der Tiere mit dem Fertigfutter, wobei das Verfahren nicht therapeutisch ist.

[0012] Ebenso ist hierin ein Futter zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren offenbart, welches eine Mischung, enthaltend Cysteamin oder ein Salz davon und einen Stabilisator, umfasst.

[0013] Die sich verbessernde Laktation kann eine Zunahme der Milchausbeuten, der Ausbeuten an fettkorrigierter Milch, an enthaltenem Milchfettgehalt und/oder an enthaltenem Milchproteingehalt darstellen.

[0014] Vorzugsweise umfasst die Mischung 1 bis 95 Gew.-% Cysteamin mit der chemischen Formel NH_2-CH_2-CH_2-SH oder ein Salz davon. Im besonderen kann die Mischung 30 Gew.-% Cysteamin umfassen.

[0015] Geeigneterweise umfasst die Mischung 1 bis 80 Gew.-% des Stabilisators. Der Stabilisator ist vorzugsweise ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Cyclodextrin oder ein Derivat davon. Insbesondere kann die Mischung 10 Gew.-% des Stabilisators umfassen.

[0016] Vorteilhafterweise umfasst die Mischung ferner Bestandteil(e) ausgewählt aus der Gruppe umfassend einen Füllstoff und ein Desintigrationsmittel. Vorzugsweise ist der beschichtete Trägerstoff ein fester Trägerstoff, der eine Beschichtung ist, die im Intestinalbereich der Tiere löslich ist. Geeigneterweise weist der beschichtete Trägerstoff in der Mischung einen mehrschichtigen Aufbau auf. Vorzugsweise ist der beschichtete Trägerstoff geeignet bei einem pH von 1,5 bis 3,5 ungelöst zu bleiben.

[0017] Vorzugsweise umfasst das Futter 400 bis 1.000 ppm der Mischung, oder im Trockenzustand 1.000 bis 2.174 ppm der Mischung. Alternativ umfasst das Futter 120 bis 300 ppm Cysteamin, oder im Trockenzustand 200 bis 650 ppm Cysteamin.

[0018] In einigen Ausführungsformen umfasst das Futter weitere Nahrungsmittel, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend normale Vormischung, Maismehl, Baumwollsamen, Weizengluten, Mais-Rüben-Silage, Zuckerrübenpulp, Apfelpulp, Raigras, Schwingel, Alfalfa, Futterkonzentrat und Nahrungsmittelzusatz.

[0019] In einer Ausgestaltung umfasst das Mischen ein direktes Mischen der Mischung mit dem Basisfutter. In einer anderen Ausgestaltung umfasst das Mischen zunächst das Bereitstellen einer Vormischung, enthaltend das Cysteamin oder die Mischung, und anschließend das Mischen der Vormischung mit dem Basisfutter. Die Vormischung wird bereitgestellt indem das Cysteamin oder die Mischung mit einem Nahrungsmittelmaterial wie beispielsweise Maismehl vermischt wird. Vorzugsweise umfasst die Vormischung 5 bis 25 Gew.-% der

Mischung. Im besonderen kann die Vormischung 10 bis 20 Gew.-% der Mischung umfassen.

[0020] Vorzugsweise werden die Tiere mit 5,64 bis 12,71 g Cysteamin oder eines Salzes davon oder mit 19,79 bis 42,36 g der Mischung pro Tier pro Tag gefüttert. Alternativ werden die Tiere mit der doppelten Menge an Cysteamin oder der Mischung gefüttert, wobei aber die Häufigkeit der Verabreichung davon auf jeden zweiten Tag anstelle jeden Tags reduziert werden kann. Es würden ähnliche Ergebnisse erzielt werden.

[0021] Die oben bezeichneten laktierenden Tiere können Milchkühe sein.

Kurze Beschreibung der Figur

[0022] Die Erfindung wird nun anhand ausschließlich nicht einschränkender Beispiele mit Bezug auf die beiliegende Zeichnung beschrieben, in welcher:

[0023] Fig. 1 ein Diagramm ist, welches das Laktationsniveau von drei Gruppen von Milchkühen in einem Experiment zeigt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0024] Die vorliegende Erfindung basiert auf der Darlegung, dass Cysteamin oder eine Cysteamin enthaltende Mischung bei Verabreichung an laktierende Tiere wie z. B. Milchkühe eine Wirkung zur Verbesserung von deren Laktation aufweist. Die nachstehend bezeichneten laktierenden Tiere oder milchgebenden Tiere umfassen sämtliche Milch-produzierenden Tiere wie z. B. Milchkühe. Vor dieser Erkenntnis gab es keinen Hinweis oder ein hinreichendes Anzeichen darauf, dass Cysteamin oder seine Varianten oder Derivate eine solche Wirkung haben könnten. Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren bereit. Die Verwendung der vorliegenden Erfindung verlängert und erhöht auch die Milchausbeute während der späteren Phase der Laktation von milchgebenden Tieren. Die Erfindung kann ausgeführt werden, indem Cysteamin oder die Cysteamin enthaltende Mischung direkt mit einem geeigneten Basisfutter gemischt wird. Alternativ kann die Erfindung ausgeführt werden, indem zunächst eine Vormischung aus Cysteamin oder der Cysteamin enthaltenden Mischung und weiteren Bestandteilen wie z. B. Maismehl gemischt wird, und anschließend die Vormischung mit einem geeigneten Basisfutter gemischt wird um ein Fertigfutter zu bilden.

[0025] Ein Effekt von Cysteamin ist in der PRC-Patentveröffentlichung Nr. CN1358499 beschrieben, deren Inhalt hierin aufgenommen wird. Ein Effekt von Cysteamin ist seine Wirkung auf die Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren. Der Effekt von Cysteamin oder einer Cysteamin enthaltenden Mischung auf laktierende Tiere wird wie folgt erklärt. Es wird angenommen, dass Cysteamin, welches eine physiologische Wirksamkeit aufweist, als Wachstumsanreger fungiert. Natürliches Cysteamin ist ein Teil von Coenzym A (auch bekannt als CoA-SH oder CoA), welches eine Coenzym-Struktur der Pantothensäure ist. Im Verlauf des Metabolismus fungiert Coenzym A als Träger von Dihydrosulfuryl oder Varianten von Hydrosulfuryl, welche an das Hydrosulfuryl von Coenzym A gebunden sind. Versuche, die an anderen Tieren wie beispielsweise Schweinen, Geflügel, Hühnern, Ziegen, Hasen und Fisch durchgeführt worden sind, haben gezeigt, dass Cysteamin Somatostatin (SS) in den Tieren verringern kann. Dies erhöht den Wachstumshormonspiegel im Blut der Tiere, was wiederum gleichzeitig den Spiegel unterschiedlicher weiterer wachstumsstimulierender Faktoren einschließlich insulinähnlicher Wachstumsfaktoren I (insulin-like growth factor I; IGF-I), Insulin, Triiodothyronin (T3), Trithyroxin (T4) und Beta-Endorphin (beta-END) erhöht. Was die vorliegende Erfindung betrifft, wird angenommen, dass das Wachstumshormon die Entwicklung und die Aktivität von Säugetier-Drüsen von milchgebenden Tieren sowie die Aufrechterhaltung der Laktation davon stimuliert.

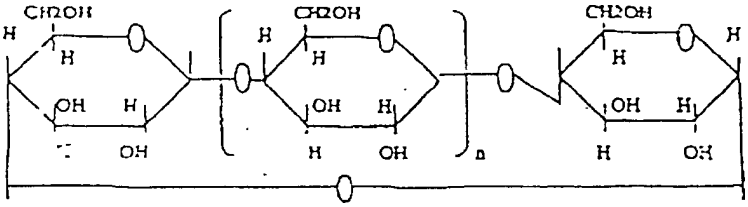
[0026] Mit dem Anstieg dieser unterschiedlichen wachstumsfördernden Faktoren wird dementsprechend der die Verdauung betreffende Stoffwechselumsatz (digestive metabolic rate) der Tiere erhöht. Es wird angenommen, dass die allgemeine Proteinsyntheserate der Tiere entsprechend erhöht wird, und demnach wird die Laktation gefördert.

[0027] Die in Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung verwendete Cysteamin enthaltende Mischung umfasst die zwei Hauptbestandteile von 1 bis 95 Gew.-% an Cysteamin (oder eines Salzes davon, beispielsweise Cysteamin-Hydrochlorid, oder anderer pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze davon) und 1 bis 80 Gew.-% eines Trägerstoffs, welcher ein Wirtsmaterial für Einschlussverbindungen darstellt. Die chemische Formel von Cysteamin ist $HSCH_2CH_2NH_2$. Die nachstehend genannte Bezeichnung „Cysteamin" bedeutet Cysteamin und/oder dessen salzartige Verbindungen. Cysteamin und dessen Salze sind in der chemi-

schen Literatur wohlbekannt.

[0028] Die allgemeine chemische Formel eines Cysteamin-Salzes ist $C_2H_7NS{\cdot}X$, wobei X HCl, H_3PO_4, Bitartrat, Salicylat, etc. sein kann. Das verwendete Cysteamin entspricht vorzugsweise den pharmazeutisch zulässigen Anforderungen und der Gehalt an Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel darin ist 31,14 Gew.-%, 9,15 Gew.-%, 18,16 Gew.-%, bzw. 41,56 Gew.-%. Während der geeignete Gehalt an Cysteamin in der Cysteamin enthaltenden Mischung im Bereich von 1 bis 95 Gew.-% liegt, kann ein bevorzugter Bereich von 1 bis 75 Gew.-% und ein weiter bevorzugter Bereich von 1 bis 40 Gew.-% an Cysteamin verwendet werden. Cysteamin ist einer der primären wirksamen Bestandteile der Cysteamin enthaltenden Mischung. Jedoch wurde erkannt, dass sofern der Gehalt an Cysteamin in der Cysteamin enthaltenden Mischung 95 Gew.-% übertrifft, das Mischen der Mischung mit einem Basisfutter eher schwierig wäre, und der Effekt der Mischung zur Regulierung der Laktation der milchgebenden Tiere würde gehemmt werden.

[0029] Das Wirtsmaterial für Einschlussverbindungen kann überwiegend Cyclodextrin und/oder dessen Derivate enthalten, welche ausgewählt sind aus einer Gruppe umfassend Methyl-β-cyclodextrin (M-β-CD), Hydropropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD), Hydroethyl-β-cyclodextrin (HE-β-CD), Polycyclodextrin, Ethyl-β-Cyclodextrin (E-β-CD) und verzweigtes Cyclodextrin. Die allgemeine chemische Formel von Cyclodextrin ist $(C_6O_5H_9)_n{\cdot}(C_6O_5H_9)_2$ und die Strukturformel ist wie folgt:



wobei α-CD n = 4; β-CD n = 5; γ-CD n = 6.
(Cyclodextrin ist ein cyclisches Oligomer von alpha-D-Glucopyranose).

[0030] Es ist wert zu erwähnen, dass vorzugsweise die β-CD-Form von Cyclodextrin verwendet wird, da der Innendurchmesser seines Moleküls etwa 6 bis 8 Å beträgt, was es zu einem besonders geeigneten Kandidaten als Wirtsmaterial für Einschlussverwendungen zur Bereitstellung der Cysteamin enthaltenden Mischung macht, was die Verwendung eines Einschlussprozesses umfasst. Die nachstehend genannte Bezeichnung „Cyclodextrin" bedeutet Cyclodextrin und/oder seine Derivate. Jedes Derivat von Cyclodextrin, welches die Fähigkeit hat Cysteamin zu stabilisieren und vor Abbau zu schützen, kann verwendet werden. Beispielsweise kann jedes der oben erwähnten Gruppe von Cyclodextrin oder dessen Derivate verwendet werden.

[0031] Während der geeignete Gehalt der Wirtsmaterialien für Einschlussverbindungen in der Cysteamin enthaltenden Mischung im Bereich von 1 bis 80 Gew.-% liegt, kann ebenso ein bevorzugter geeigneter Bereich von 1 bis 60 Gew.-% und ein weiter bevorzugter geeigneter Bereich von 10 bis 40 Gew.-% an Wirtsmaterialien für Einschlussverbindungen verwendet werden. Die tatsächliche Menge an verwendeten Wirtsmaterialien für Einschlussverbindungen wird von dem tatsächlichen bei der Bereitstellung der Cysteamin enthaltenden Mischung verwendeten Gehalt an Cysteamin abhängen.

[0032] Die Cysteamin enthaltende Mischung kann ferner 1 bis 90 Gew.-% an Füllstoffen umfassen, wenn auch ein bevorzugter geeigneter Bereich von 1 bis 60 Gew.-% und ein weiter bevorzugter geeigneter Bereich von 1 bis 40 Gew.-% an Füllstoffen in der Mischung eingesetzt werden können. Der tatsächliche Gehalt wird von der tatsächlichen verwendeten Menge an Cysteamin und Wirtsmaterialien für Einschlussverbindungen abhängen. Die Füllstoffe können ausgewählt sein aus einer Gruppe umfassend gepulverte Zellulose, Stärke und Calciumsulfat (z. B. $CaSO_4{\cdot}2H_2O$). Es sollte erwähnt werden, dass sofern der Gehalt an Füllstoffen 90 Gew.-% in der Cysteamin enthaltenden Mischung übertrifft, der Gehalt der primären wirksamen Bestandteile demnach reduziert werden wird, und die Cysteamin enthaltende Mischung für die Verbesserung der Laktation der Tiere, die mit einem damit gemischten Futter gefüttert worden sind, unwirksam werden könnten.

[0033] Die Cysteamin enthaltende Mischung kann ferner 5 bis 50 Gew.-% an Desintegrationsmitteln und Bindemitteln umfassen, wenn auch ein bevorzugter geeigneter Bereich von 10 bis 40 Gew.-% und ein weiter bevorzugter geeigneter Bereich von 15 bis 35 Gew.-% verwendet werden kann. Der tatsächliche Gehalt wird von der tatsächlichen verwendeten Menge an Cysteamin, dem Wirtsmaterial für Einschlussverbindungen und weiteren Bestandteilen abhängen. Die Bindemittel und Desintegrationsmittel können ausgewählt sein aus einer Gruppe umfassend Hydropropyl-Stärke, mikrobielles Alginat, mikrokristalline Zellulose und Stärke. Es wurde erkannt, dass es dem Granulat der hergestellten Mischung an der benötigten Härte fehlt, sofern der Gehalt an

Desintegrationsmitteln und Bindemitteln in der Mischung weniger als 5 Gew.-% beträgt. Zudem würde die Herstellung der Mischung sehr schwierig werden. Falls dagegen der Gehalt an Desintegrationsmitteln und Bindemitteln mehr als 50 Gew.-% beträgt, wird die resultierende Mischung eine übermäßige Härte haben, dies ist insbesondere der Fall, wenn der Gehalt an Bindemitteln einen umfangreichen Anteil in der Mischung der Desintegrationsmittel und Bindemittel ausmacht. Dies wird eine schwierige Absorption der Mischung im Darmbereich der Tiere zur Folge haben.

[0034] Die Cysteamin enthaltende Mischung kann ferner 0,05 bis 0,3 Gew.-% an Aroma- und Riechstoffen umfassen, welche eine Aromaessenz sein können.

[0035] Die Cysteamin enthaltende Mischung umfasst einen beschichteten Trägerstoff und kann 1 bis 20 Gew.-% an Beschichtungsmaterialien umfassen, wenn auch ein geeigneter Bereich von 1 bis 15 Gew.-% bevorzugt und ein geeigneter Bereich von 2 bis 10 Gew.-% weiter bevorzugt ist. Der tatsächliche Gehalt wird von der eingesetzten tatsächlichen Menge an Cysteamin, den Wirtsmaterialien für Einschlussverbindungen und den weiteren verwendeten Bestandteilen abhängen. Die Beschichtungsmaterialien sind vorzugsweise magensaftresistent beschichtend, was eine Lösung in alkalischer Umgebung wie beispielsweise im Darmbereich ermöglicht. Die Beschichtungsmaterialien können hergestellt sein aus und ausgewählt sein aus einer Gruppe umfassend Zellulose-Acetat-Phthalat, Stärke-Acetat-Phthalat, Methyl-Zellulose-Phthalat, Glukose oder Fructosederivate von Phthalsäure, Acryl- und Methacryl-Copolymere, Polymethylvinylether, teilweise veresterte Substanz aus Maleinsäureanhydrid-Copolymeren, Gummilack und Formaldehyd-Gelatine (formogelatine). Es wurde erkannt, dass sofern der Gehalt an Beschichtungsmaterialien weniger als 1 Gew.-% beträgt, das Granulat der Mischung nicht vollständig durch die Beschichtungsmaterialien, welche als Schutzschicht fungieren, bedeckt sein könnte. Die Cysteamin enthaltende Mischung kann sich demnach zersetzen bevor sie durch den Darm in die Blutbahn der Tiere absorbiert wird. Falls der Gehalt an Beschichtungsmaterialien dagegen 15 Gew.-% übertrifft, könnten die wirksamen Bestandteile der Mischung nicht effektiv aus der Mischung freigesetzt werden. Demnach würde die angestrebte Regulation der Laktation nicht erreicht werden.

[0036] Die in der vorliegenden Erfindung verwendete Cysteamin enthaltende Mischung liegt in der Form kleiner Granalien vor, welche jeweils einen bevorzugten Durchmesser von 0,28 bis 0,90 mm haben. Diese Granalien werden durch Verwendung eines Mikroverkapselungsverfahrens bereitgestellt. Das Verfahren umfasst die Verwendung einer makromolekularen Substanz mit Verkapselungseigenschaft, welche das oben beschriebene Wirtsmaterial für Einschlussverbindungen (welches überwiegend Cyclodextrin umfassen kann) darstellt. Das Wirtsmaterial für Einschlussverbindungen ist eine makromolekulare Substanz, welche als molekulare Kapsel zum Einhüllen der Cysteamin-Moleküle fungiert, wobei Cysteamin in der Mischung vor Licht, Wärme, Luft und Feuchtigkeit aus der Umgebung geschützt und isoliert ist. Die Stabilität von Cysteamin wird demnach bewahrt. Das in dem Mikroverkapselungsverfahren verwendete Wirtsmaterial für Einschlussverbindungen ist vorzugsweise eine cyclische Polysaccharid-Verbindung mit 6 bis 12 Glucose-Molekülen, welche durch Reaktion von Cyclodextrin-Glycosidtransferase und Stärke in Gegenwart von Bacillus produziert wird. Verschiede Untersuchungen, bei denen akute, subakute und chronische Toxizitätstests verwendet worden sind, haben gezeigt, dass die makromolekulare Substanz nicht toxisch ist. Im Anschluss an das Mikroverkapselungsverfahren wird jede Granalie mit wenigstens einer und vorzugsweise einer Mehrzahl von Schichten aus den oben beschriebenen Beschichtungsmaterialien beschichtet. Das Nachstehende stellt eine detailliertere Beschreibung eines Verfahrens zur Bereitstellung der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Cysteamin enthaltenden Mischung bereit.

[0037] In einem ummantelten Reaktor, verbunden mit Polytetrafluoroethylen und ausgestattet mit einem Polytetrafluoroethylen-beschichteten Rührer, werden 4080 g einer 75 Gew.-%-igen Cysteamin-Hydrochlorid-Lösung in Ethanol in überwiegender Stickstoffatmosphäre hinzugegeben. Der Reinheitsgrad, der Schmelzpunkt und der Verbrennungsrückstand des verwendeten Cysteamin sind vorzugsweise 98% oder mehr, bzw. 66 bis 70°C, bzw. 0,05% oder weniger. Dann werden unter dem Schutz von Stickstoffgas 1200 g β-Cyclodextrin in den Reaktor hinzugegeben. (Die Qualität von β-Cyclodextrin entspricht den Anforderungen für einen Lebensmittelzusatzstoff. Im Besonderen beträgt die Trockensubstanzreinheit mehr als 98%; der Gewichtsverlust beim Trocknen beträgt weniger als 10,0%; der Verbrennungsrückstand ist weniger als 0,2%; der Schwermetallgehalt ist weniger als 10 ppm; der Arsengehalt ist weniger als 2 ppm.) Danach wird die Mischung für drei Stunden auf 40°C erwärmt. Die Erwärmung wird dann gestoppt und das Rühren wird danach für zwei Stunden fortgesetzt; die daraus entstandenen Produkte werden dann grundiert und durch ein Filtersieb (z. B. Maschenweite 40 (40-mesh)) gesiebt, nachdem die Produkte bei einer Temperatur von 40 bis 50°C vakuumgetrocknet worden sind. Alle Teile der Ausrüstung, die in Kontakt mit den Bestandteilen der Mischung kommen können, sollten vorzugsweise aus rostfreiem Stahl bestehen.

[0038] In einem tankartigen Mischer werden unter dem Schutz einer Trockenumgebung 4200 g (als Trockensubstanz) an Cysteamin, welches das Verkapselungsverfahren wie beschrieben durchlaufen hat, 2600 g an Füllstoffen und 1200 g an Desintegrationsmitteln und 1700 g an Bindemitteln hinzugefügt. Diese Bestandteile werden dann vollständig gemischt, und es kann eine geeignete Menge an anhydriertem Ethanol zugegeben und dann damit gemischt werden. Die resultierende Mischung stellt ein weiches Material mit moderater Härte dar, so dass es durch leichtes Andrücken der Handflächen in die Form einer Kugel gebracht werden kann. Die resultierende kugelförmige Mischung kann durch eine leichte Berührung auseinandergebrochen werden. Nachdem die Mischung unter Schutz von Stickstoff durch einen Granulierer pelletiert worden ist, werden die dabei entstandenen Granalien unverzüglich in einen Wirbelschichttrockner eingeführt und dann im Wesentlichen unter Vakuumumgebung bei einer Temperatur von 40 bis 50°C getrocknet.

[0039] Magensaftresistente Beschichtungsmaterialien werden dann durch ein Verfahren mit folgendem Ansatz bereitgestellt: Zellulose-Acetat-Phthalat 8,0 g, Polyethylenglycol-Terephthalat 2,4 ml, Ethylacetat 33,0 ml und Isopropylacetat 33,6 ml. Die oben erhaltenen resultierenden Granalien werden unter Schutz von Stickstoff einheitlich mit wenigstens einer Schicht, vorzugsweise aber einer Mehrzahl von Schichten der magensaftresistenten Beschichtungsmaterialien beschichtet. Die magensaftresistenten Beschichtungsmaterialien sind nur in alkalischer Umgebung auflösbar. Dies kann das Cysteamin davon abhalten, vorzeitig aus der Mischung zu entweichen während sie sich noch im Magen des Tieres befindet. Cysteamin kann die Magenschleimhaut des Magens der Tiere nachteilig beeinflussen.

[0040] Das resultierende Granulat der Cysteamin enthaltenden Mischung wird dann vollständig bei einer Temperatur von 40 bis 50°C in einem im Wesentlichen Vakuum-Trockner getrocknet. Danach werden alle Lösungsmittel entfernt. Dann lässt man das resultierende Granulat auf Raumtemperatur abkühlen, die Mikrokapseln werden mit einer angemessenen Menge von Aroma- und Riechstoffen mit einem Cantilever-Doppelhelixmischer vermischt. Die Cysteamin enthaltende Mischung ist eine Mikrokapsel, wobei in deren Innerem Cysteamin-Hydrochlorid und Cyclodextrin ist und deren Äußeres mit den magensaftresistenten Beschichtungsmaterialien beschichtet ist.

[0041] Die produzierte Mischung wird eine kleinkörnige (oder mikropartikelartige) Form mit einer glatten Oberfläche und gutes Fließverhalten aufweisen, und lässt sich leicht mit unterschiedlichem Tierfutter vermengen. Der Durchmesser jeder Granalie der Mischung ist vorzugsweise 0,28 bis 0,90 mm. Die Mischung weist zudem eine hervorragende Stabilität auf. Es hat sich erwiesen, dass, nachdem die Mischung mit versiegelten Plastiktüten verpackt und für ein Jahr an einem kühlen, dunklen und trocknen Platz gelagert worden ist, deren Eigenschaften unverändert blieben. Demnach erfüllen sie die Anforderungen an einen Futterzusatz.

[0042] Die Mischung mit der oben beschriebenen speziellen Zusammensetzung weist etliche funktionale Vorteile gegenüber Cysteamin selbst auf. Zuerst einmal bleibt die Wirksamkeit des in der Mischung enthaltenen Cysteamin erhalten nachdem sie hergestellt worden ist. Dies ist als Futterzusatz wichtig, da beispielsweise die Mischung vor der Verwendung über einen relativ langen Zeitraum hinweg gelagert werden könnte. Zweitens ruft die Mischung keine erkennbaren Magen-Darm-Nebenwirkungen bei den damit gefütterten Tieren hervor. Drittens wird die Wirksamkeit der Mischung nicht nur während der Lagerung erhalten, sondern, was viel wichtiger ist, sie erreicht den Darmbereich der Tiere. Viertens kann die Mischung auf einfache Weise in großem Maßstab Farm-Tieren kostengünstig verabreicht werden, da sie ohne weiteres mit irgendeinem Basisfutter gemischt werden kann. Es wird überhaupt kein separates Verfahren oder eine Injektion benötigt.

[0043] Es wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt um zu zeigen, dass das Verabreichen eines Futters mit Cysteamin oder einer Cysteamin enthaltenden Mischung die Laktation von milchgebenden Tieren fördert, von denen drei Experimente detailliert wie folgt beschrieben werden.

Experimente

Experiment 1

Hintergrundinformation

[0044] Das Experiment wurde auf einem in Guangming, PRO ansässigem privaten Milchviehbetrieb im April und Mai 2001 durchgeführt. Für das Experiment wurden 30 Milchkühe zufällig ausgewählt. Die Kühe waren sich vor dem Experiment ähnlich in Gewicht, Alter, Milchausbeute und Milchfettgehalt und haben eine ähnliche Kalb-Zahl (calving number). Alle Kühe hatten über einen Zeitraum von etwa fünf Monaten laktiert. Die Kühe wurden zufällig in drei Zehner-Gruppen eingeteilt, nämlich Gruppe I, Gruppe II und Gruppe III, wobei Gruppe

III die Kontrolle darstellt. Vor dem Versuch gab es keine statistische Differenz ($p > 0,05$) bezüglich der durchschnittlichen Milchausbeute unter den drei Gruppen von Kühen. Die nachstehende Tabelle 1 zeigt Daten hinsichtlich der drei Gruppen von Kühen und der davon vor dem Experiment produzierten Milch.

Tabelle 1: Kennzeichen der Milchkühe vor dem Experiment

Kennzeichen/Gruppe	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Anzahl an Kühen	10	10	10
Durchschnittliche Kalb-Zahl (number of calving)	1	1	1
Durchschnittliche Laktationsperiode (Tage)	212,8 ± 5,20	208,4 ± 4,05	208,3 ± 3,91
Durchschnittliche Milchausbeute (kg/Tag)	27,5 ± 4,27	27,4 ± 4,05	27,5 ± 3,97
FCM (3,5%, kg/Tag)	28,636 ± 5,246	28,773 ± 5,777	28,978 ± 4,973
Durchschnittlicher Fettgehalt in FCM (Gew.-%)	3,76 ± 0,41	3,78 ± 0,37	3,84 ± 0,39
Durchschnittlicher Proteingehalt in Milch (g/Tag)	856,6 ± 109,1	964,7 ± 159,6	869,8 ± 112,7
Durchschnittliche Anzahl an somatischen Zellen in der Milch (×1000/ml)	91,7 ± 58,7	86,3 ± 49,99	84,9 ± 58,5

Notiz: FCM = Fettkorrigierte Milch (fat corrected milk)

[0045] Es sollte beachtet werden, dass während der Laktationsperiode der Gehalt an Milchproteinen und weiteren Nährstoffen in der Milch häufig relativ stabil bleiben kann, wohingegen der Fettgehalt erheblich abweichen kann. Diesbezüglich wurde es zu einem internationalen Standard, die Menge an produzierter Milch in Form seiner äquivalenten Menge an fettkorrigierter Milch (FCM) für einen einheitlichen Vergleich anzugeben. In dem Experiment werden die Mengen an von den drei Gruppen von Milchkühen produzierter Milch sowohl in seiner ursprünglichen Menge (s. Tabelle 7) als auch als Menge in 3,5 Gew.-% FCM angegeben (s. Tabelle 8). Es sollte jedoch angemerkt werden, dass es noch weitere Standards für die quantitative Bestimmung der Milchproduktion gibt.

Materialien

[0046] Die Zusammensetzung von zwei in dem Experiment verwendeten Basisfuttern sind in der nachstehenden Tabelle 2 gezeigt, und die Details der entsprechenden Diäten der drei Gruppen von Kühen sind nachstehend beschrieben.

Tabelle 2: Zusammensetzung von Basisfutter

Bestandteile (kg)	Für die Verwendung vor dem 30. April 2001	Für die Verwendung am oder nach dem 30. April 2001
Basiskonzentrat	5	4,5
Ergänzungsfutter	3	3
Normale Vormischung	1,4	1,3
Baumwollsamen	0,4	0,2
Gluten (wheat gluten)	10	11
Mais-Silage	14	14,5
Rüben	4	5
Zuckerrübenpulp	0,5	0,4
Apfelpulp	0,5	0,4
Raigras	4	-
Schwingel	3	3
Alfalfa	0,8	0,5
Total (Basisfutter)	46,6	43,8

[0047] Es wurden zwei Ansätze des Basisfutters vorbereitet, der erste Ansatz wurde in der ersten Versuchsperiode, d. h. vom 1. April bis zum 29. April 2001 verwendet, während der zweite Ansatz in der zweiten Versuchsperiode, d. h. vom 30. April bis 29. Mai 2001 verwendet wurde. Das andere Basisfutter ist in der zweiten Versuchsperiode verwendet worden um den physiologischen Anforderungen der Milchkühe in diesem speziellen Entwicklungsstadium zu genügen. Wie in Tabelle 2 weiter oben gezeigt, umfasst der erste Futter-Ansatz eine Vielzahl von Bestandteilen umfassend Basiskonzentrat, Futterergänzungsmittel, normale Vormischung, Baumwollsamen, (Weizen-)Gluten, Mais-Silage, Rüben, Zuckerrübenpulp, Apfelpulp, Raigras, Schwingel und Alfalfa. Die normale Vormischung ist so zusammengestellt, dass es Bestandteile wie beispielsweise Vitamine und Mineralstoffe enthält, die für die Kühe in einem bestimmten physiologischen Stadium geeignet sind. Das Basiskonzentrat, das Ergänzungsfutter und die normale Vormischung stellten Nahrungsmittelzusatzstoffe dar, umfassend z. B. Vitamine und seltene Elemente, welche dem Futter in Übereinstimmung mit dem America's Animal National Nutrition Standard zugesetzt wurden. Der zweite Ansatz an Basisfutter enthielt generell dieselben Bestandteile, obwohl die Mengen davon unterschiedlich waren.

[0048] Die Basisfutter wurden verwendet, um Fertigfutter herzustellen. Mit Bezug auf die nachstehende Tabelle 3 enthielten die Fertigfutter 200 g einer speziellen Vormischung, welche durch Mischen einer Cysteamin enthaltenden Mischung mit einem geeigneten Futtermaterial wie z. B. Maismehl hergestellt worden ist.

[0049] Es sollte erwähnt werden, dass die spezielle Vormischung sich von der normalen Vormischung in dem Basisfutter unterschied.

Tabelle 3: Zusammensetzung der Fertigfutter für Gruppe I- und II-Kühe

Bestandteile (kg)	Für die Verwendung vor dem 30. April 2001	Für die Verwendung am oder nach dem 30. April 2001
Spezielle Vormischung	0,2	0,2
Basisfutter	46,6	43,8
Gesamt (Fertigfutter)	46,8	44,0

[0050] Es gab jedoch drei Zusammensetzungen der speziellen Vormischung, welche jeweils mit unterschiedlichen Mengen der Cysteamin enthaltenden Mischung und dem Nahrungsmittelmaterial zubereitet worden sind. Diese Zusammensetzungen werden wie folgt beschrieben.

Zusammensetzung 1: 10 Gew.-% Cysteamin enthaltende Mischung/90 Gew.-% Maismehl
Zusammensetzung 2: 20 Gew.-% Cysteamin enthaltende Mischung/80 Gew.-% Maismehl
Zusammensetzung 3: 0 Gew.-% Cysteamin enthaltende Mischung/100 Gew.-% Maismehl

[0051] Während die Zusammensetzungen 1 bis 3 der spezifischen Vormischung bis zu 20 Gew.-% der Cysteamin enthaltenden Mischung umfassen, haben Untersuchungen gezeigt, dass die spezifische Vormischung in der Praxis einen Gehalt von 5 bis 25 Gew.-% der Cysteamin enthaltenden Mischung haben kann und sich wie nachstehend gezeigt ein ähnlicher Effekt auf die Laktationsförderung der Milchkühe ergeben wird.

[0052] Die nachstehenden Tabellen 4 bis 6 fassen die entsprechenden Diäten der Gruppe I- bis III-Kühe im Verlauf des Experiments weiter zusammen. Basierend auf den Daten in Tabelle 4 wird errechnet, dass die Konzentrationen der Cysteamin enthaltenden Mischung in den Fertigfuttern (oder Diäten) der Gruppe I-Kühe in der ersten und zweiten Phase des Experiments 427 bzw. 455 ppm betrugen. Basierend auf den Angaben in Tabelle 5 wird berechnet, dass die Konzentrationen der Cysteamin enthaltenden Mischung in den Fertigfuttern (oder Diäten) der Gruppe II-Kühe in der ersten und zweiten Phase 855 bzw. 909 ppm betrugen. Bezugnehmend zu Tabelle 6 wurde bei der Zubereitung der 180 g der speziellen Vormischung (Zusammensetzung III) keine Cysteamin enthaltende Mischung zugegeben. Demnach enthielten die Fertigfutter (oder Diäten) der Gruppe III-Kühe keine Cysteamin enthaltende Mischung.

Tabelle 4: Diäten der Gruppe I-Milchkühe

Bestandteile	Für die Verwendung vor dem 30. April 2001	Für die Verwendung am oder nach dem 30. April 2001
Basisfutter (g)	46600	43800
Spezielle Vormischung (g)	200	200
Menge an Cysteamin enthaltender Mischung (Zusammensetzung I) in der speziellen Vormischung (Gew.-%)	10	10
Gesamte Diät pro Tag (g)	46800	44000

Tabelle 5: Diäten der Gruppe II-Milchkühe

Bestandteile	Für die Verwendung vor dem 30. April 2001	Für die Verwendung am oder nach dem 30. April 2001
Basisfutter (g)	46600	43800
Spezielle Vormischung (g)	200	200
Menge an Cysteamin enthaltender Mischung (Zusammensetzung II) in der speziellen Vormischung (Gew.-%)	20	20
Gesamte Diät pro Tag (g)	46800	44000

Tabelle 6: Diäten der Gruppe III (Kontrolle)-Milchkühe

Bestandteile	Für die Verwendung vor dem 30. April 2001	Für die Verwendung am oder nach dem 30. April 2001
Basisfutter (g)	46600	43800
Spezielle Vormischung (g)	180	180
Menge an Cysteamin enthaltender Mischung (Zusammensetzung III) in der speziellen Vormischung (Gew.-%)	0	0
Gesamte Diät pro Tag (g)	46780	43980

[0053] Die in Minipillen-Form vorliegende Cysteamin enthaltende Mischung enthielt etwa 30 Gew.-% Cysteamin zusammen mit weiteren Bestandteilen umfassend Cyclodextrin, welches als ein Stabilisator diente. Der Gehalt an Cyclodextrin in der Mischung betrug 10 Gew.-%. Die Mischung wurde von Walcom Bio-Chemicals Industry Limited bereitgestellt.

[0054] Um die Fertigfutter zu bilden, wurde die entsprechende Zusammensetzung der speziellen Vormischung mit dem geeigneten Basisfutter gemischt.

[0055] Untersuchungen haben gezeigt, dass die Cysteamin enthaltende Mischung in der Praxis 1 bis 95 Gew.-% Cysteamin enthalten kann. Es ist in jedem Fall bevorzugt, dass das Fertigfutter angepasst ist, um etwa 400 bis 1000 ppm der Mischung zu enthalten. Alternativ kann das Fertigfutter angepasst sein, um etwa 120 bis 300 ppm an Cysteamin zu enthalten.

[0056] Das Futter kann im Trockenzustand 1000 bis 2147 ppm der Mischung und 200 bis 650 ppm an Cysteamin enthalten. Die in dem Experiment verwendete Mischung enthielt 10 Gew.-% Cyclodextrin, welches oben erwähnt ist. Die Mischung kann jedoch abhängig von der tatsächlichen bei der Herstellung der Mischung eingesetzten Menge an Cysteamin 1 bis 80 Gew.-% Cyclodextrin enthalten, ebenso wie weitere Bestandteile, welche einen Füllstoff, ein Desintegrationsmittel und einen festen beschichteten Trägerstoff umfassen können. Die Mischung liegt in Minipillen-Form mit mehrschichtiger Struktur vor. Folglich bleibt die Mischung unter Raumtemperatur-Bedingungen relativ stabil und verbleibt bei einem so niedrigen pH wie 1,5 bis 3,5 (wie beispielsweise im Magen-Mileau) ungelöst, nachdem sie vom Tier aufgenommen worden ist. Der Trägerstoff besteht jedoch aus einem Beschichtungsmaterial, welches in Umgebung eines höheren pH wie beispielsweise im Darmbereich löslich ist.

Verfahren

[0057] Alle drei Gruppen von Kühen wurden unter den gleichen Bedingungen zusammen gehalten, welche Leinenfütterung (tether feeding) und automatisches Trinken beinhalteten. Den Kühen waren täglich vier Stunden Bewegung und Fütterung gestattet. Die Kühe wurden drei Mal täglich gefüttert. Während jeder Fütterungszeit wurden die Kühe zuerst mit Rauhfutter (roughage) und danach mit der entsprechenden Diät (s. Tabelle 4 bis 6) gefüttert. Der Verzehr von Rauhfutter wurde nicht beschränkt, aber überwacht. Die Kühe wurden drei Mal täglich um 6, 14 und 21 Uhr gemolken.

[0058] Im Verlauf des Experiments wurden die Daten der Milchausbeute, dargestellt in deren ursprünglicher Menge und in 3,5 Gew.-% FCM, der Fettgehalt und Proteingehalt der Milch sowie die Anzahl an somatischen Zellen in der Milch aufgezeichnet und bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

[0059] Fig. 1 zeigt drei Kurven, die die 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute darstellen. Wie in der Abbildung deutlich gezeigt, wiesen die Gruppe II-Kühe im Verlauf des Experiments grundsätzlich die höchste 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute unter den drei Gruppen von Kühen auf. Die Gruppe I-Kühe wiesen ebenfalls grundsätzlich eine höhere 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute als die Gruppe III-Kühe auf.

[0060] Die nachstehende Tabelle 7 zeigt die durchschnittliche Ausbeute ursprünglicher Milch (original milk yield) der drei Gruppen von Kühen. Es wird berechnet, dass die Laktation der Gruppe I- und II-Kühe nach Er-

nährung mit der entsprechenden Diät, enthaltend Cysteamin enthaltende Mischung, durchschnittlich um 4,86% und 6,88% ($p < 0,05$) im Vergleich zu den Gruppe III-Kühen zunahm. Dies sind statistisch signifikante Zunahmen.

Tabelle 7: Vergleich der durchschnittlichen Milchausbeute (kg/Tag)

Zeitraum	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Vor dem Versuch	27,5 ± 4,27a	27,4 ± 4,02a	27,5 ± 4,1a
1. bis 10. Tag	28,99 ± 0,43a	29,5 ± 0,60a	27,29 ± 0,72b
11. bis 20. Tag	27,98 ± 0,37a	28,9 ± 0,24a	27,17 ± 0,39b
21. bis 30. Tag	28,05 ± 0,59a	28,51 ± 0,75a	26,71 ± 0,61b
31. bis 40. Tag	27,23 ± 0,77a	27,48 ± 0,52a	25,85 ± 0,53b
1. bis 40. Tag	28,06 ± 0,84a	28,60 ± 0,91a	26,76 ± 0,79b
41. bis 49. Tag (Abbruch der Fütterung von Cysteamin enthaltender Diät)	26,09 ± 0,67a	26,12 ± 0,76a	25,42 ± 0,40b

(Anmerkung: In jeder Zeile bedeuten die Daten, die mit denselben Buchstaben beschriftet sind, dass es keine statistisch signifikante Differenz gibt, d. h. $p > 0,05$; die Daten, die mit unterschiedlichen Buchstaben beschriftet sind, bedeuten, dass eine statistisch signifikante Differenz vorliegt, d. h. $p < 0,05$.)

[0061] Wegen des Vergleichs wurde die in Tabelle 7 gezeigte Ausbeute an ursprünglicher Milch der Kühe der drei Gruppen in 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute umgerechnet, welche in der nachstehenden Tabelle 8 gezeigt ist. Die folgende Formel wird benutzt um die Ausbeute an ursprünglicher Milch in dessen entsprechende FCM(3,5 Gew.-%)-Ausbeute umzurechnen.

Äquivalent FCM = (0,44 × tägliche Milchausbeute) + (16 × tägliche Milchausbeute × Fettgehalt-Anteil)

Tabelle 8: Vergleich durchschnittlicher FCM(3,5 Gew.-%)-Ausbeute (kg/Tag)

Zeitraum	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III (Kontrolle)
Vor dem Versuch	28,64 ± 5,25a	28,73 ± 5,78a	28,98 ± 4,97a
1. bis 10. Tag	29,51 ± 0,49a	31,07 ± 0,69b	28,73 ± 0,78c
11. bis 20. Tag	30,56 ± 0,41a	31,26 ± 0,26a	29,22 ± 0,42b
21. bis 30. Tag	30,46 ± 0,67a	30,37 ± 0,81a	28,60 ± 0,65b
31. bis 40. Tag	29,23 ± 0,34a	28,84 ± 0,52a	27,52 ± 0,59b
1. bis 40. Tag	29,94 ± 0,63a	30,39 ± 0,98a	28,52 ± 0,68b
41. bis 49. Tag (Abbruch der Fütterung von Cysteamin enthaltender Diät)	27,10 ± 0,85a	25,91 ± 0,78b	25,82 ± 0,61b

(Anmerkung: In jeder Zeile bedeuten die Daten, die mit denselben Buchstaben beschriftet sind, dass es keine statistisch signifikante Differenz gibt, d. h. $p > 0,05$; die Daten, die mit unterschiedlichen Buchstaben beschriftet sind, bedeuten, dass eine statistisch signifikante Differenz vorliegt, d. h. $p < 0,05$.)

[0062] Es wird errechnet, dass die Gruppe I- und II-Kühe nach Ernährung mit den entsprechenden Diäten umfassend die Cysteamin enthaltende Mischung eine um 4,98% ($p < 0,01$) und 6,56% ($p < 0,01$) höhere FCM(3,5 Gew.-%)-Ausbeute im Vergleich zu den Gruppe III-Kühen aufwiesen. Dies sind statistisch signifikante Zunahmen.

[0063] Wie oben erwähnt, verbesserten die Gruppe I- und II-Kühe ihre Laktation in Bezug auf ihre Ausbeute an ursprünglicher Milch und die 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute nach Ernährung mit Cysteamin enthaltenden Diäten signifikant. Es sollte erwähnt werden, dass die Laktation einer Kuh nach jedem Kalben normalerweise für etwa 300 Tage anhält. Die oben gezeigten Versuchsdaten zeigen, dass die Verabreichung von Cysteamin/Cy-

steamin enthaltender Mischung an Milchkühe wenigstens die Laktation erhöht. Es wird ersichtlich, dass Cysteamin auch die Laktation verlängern kann, da ja die Laktation bis zu einem gewissen Maß verlängert werden sollte, wenn die Laktation auf einem höheren Level über einen längeren Zeitraum gehalten wird, wie in der die Milchausbeute der Gruppe I-Kühe darstellenden Kurve in **Fig. 1** gezeigt.

[0064] Die nachstehende Tabelle 9 zeigt die Angaben des durchschnittlichen Fettgehalts in der von den drei Gruppen von Kühen produzierten Milch.

Tabelle 9: Vergleich des durchschnittlichen Fettgehalts (Gew.-%) in Milch

Zeitraum	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III (Kontrolle)
Vor dem Versuch	3,76 ± 0,41a	3,78 ± 0,37a	3,84 ± 0,40b
1. bis 10. Tag	3,62 ± 0,39a	3,86 ± 0,26b	3,84 ± 0,26b
11. bis 20. Tag	4,10 ± 0,42a	4,00 ± 0,24a	3,99 ± 0,23a
21. bis 30. Tag	4,06 ± 0,42a	3,90 ± 0,21b	3,95 ± 0,16b
31. bis 40. Tag	4,02 ± 0,45a	3,80 ± 0,22b	3,91 ± 0,20c
1. bis 40. Tag	3,95 ± 0,45a	3,89 ± 0,23a	3,92 ± 0,21a
41. bis 49. Tag (Abbruch der Fütterung von Cysteamin enthaltender Diät)	3,69 ± 0,53a	3,53 ± 0,20a	3,68 ± 0,24a

(Anmerkung: In jeder Zeile bedeuten die Daten, die mit denselben Buchstaben beschriftet sind, dass es keine statistisch signifikante Differenz gibt, d. h. $p > 0,05$; die Daten, die mit unterschiedlichen Buchstaben beschriftet sind, bedeuten, dass eine statistisch signifikante Differenz vorliegt, d. h. $p < 0,05$.)

[0065] Vor dem Experiment gibt es unter den drei Gruppen von Kühen keinen signifikanten Unterschied im Milchfettgehalt ($p > 0,05$, s. Tabelle 1). Es wird errechnet, dass die von den Gruppe I-Kühen produzierte Milch nach Ernährung mit den entsprechenden Diäten umfassend die Cysteamin enthaltende Mischung einen durchschnittlich 0,77% ($p < 0,05$) höheren Fettgehalt als die der Gruppe III-Kühe aufwies. Ebenfalls wird errechnet, dass die von den Gruppe II-Kühen produzierte Milch nach Ernährung mit den entsprechenden Diäten umfassend die Cysteamin enthaltende Mischung während des Experiments einen durchschnittlich 0,77% ($p < 0,5$) geringeren Fettgehalt als die der Gruppe III-Kühe aufwies, obwohl der Unterschied nicht statistisch signifikant ist. Wie oben gezeigt, gibt es keinen signifikanten Unterschied im Fettgehalt der von den Gruppe I- und II-Kühen nach Zugabe von Cysteamin/Cysteamin enthaltender Mischung zu deren Diäten produzierten Milch. Dies weist darauf hin, dass die Qualität der Milch, die von sich von einer Cysteamin enthaltenden Diät ernährenden Kühen produziert worden ist, wenigstens aufrechterhalten wenn nicht sogar erhöht werden kann.

[0066] Es sollte jedoch erwähnt werden, dass die Gruppe I-Kühe während der ersten 10-Tages-Periode des Experiments im Vergleich zu den Gruppe II-Kühen in Bezug auf den Fettgehalt in ihrer Milch auf ihre Cysteamin enthaltende Diät langsamer reagiert zu haben schienen. Der Fettgehalt in der von den Gruppe I-Kühen produzierten Milch dagegen stieg während des Zeitraums vom 11. bis zum 20. Tag des Experiments rapide an und erreichte den höchsten Wert bei 4,10 Gew.-%. Im Vergleich dazu schienen die Gruppe II-Kühe auf ihre Cysteamin enthaltende Diät im ersten 10-Tages-Zeitraum in Relation schneller zu reagieren. Im Besonderen betrug der Fettgehalt vor dem Experiment 3,78 Gew.-%, stieg jedoch im ersten 10-Tages-Zeitraum des Experiments auf 3,86 Gew.-% an, und der Fettgehalt erreichte den höchsten Wert bei 4,00 Gew.-%. Es sollte erwähnt werden, dass die von den Gruppe II-Kühen produzierte Milch den niedrigsten Fettgehalt unter den drei Gruppen aufwies, sobald die Ernährung mit den entsprechenden Cysteamin enthaltenden Diäten bei allen Kühen gestoppt wurde. Demnach wird in dem Experiment gezeigt, dass Cysteamin oder eine Cysteamin enthaltende Mischung bei Verabreichung einer geeigneten Dosis und/oder bei einer bestimmten Laktationsphase den Gehalt von Milchfett in der Milch erhöhen kann.

[0067] Die nachstehende Tabelle 10 zeigt Angaben von durchschnittlichem Milchproteingehalt in von den drei Gruppen von Kühen produzierter Milch.

Tabelle 10: Vergleich von durchschnittlichem Milchproteingehalt (g/Kuh/Tag)

Zeitraum	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III (Kontrolle)
Vor dem Versuch	856,6 ± 109a	864,7 ± 159,6a	869,8 ± 112,7a
1. bis 10. Tag	926,9 ± 89,4a	941,8 ± 109,2a	904,7 ± 116,3b
11. bis 20. Tag	911,9 ± 80,1a	917,6 ± 126,8a	875,8 ± 82,7b
21. bis 30. Tag	928,3 ± 75,8a	903,4 ± 120,7b	878,2 ± 106,9c
31. bis 40. Tag	912,8 ± 69,5a	868,7 ± 121,3b	875,2 ± 103,2b
1. bis 40. Tag	920,1 ± 28,8a	907,9 ± 30,6a	883,5 ± 24,2b
41. bis 49. Tag (Abbruch der Fütterung von Cysteamin enthaltender Diät)	877,1 ± 79,4a	830,9 ± 116,5b	850,7 ± 89,0c

(Anmerkung: In jeder Zeile bedeuten die Daten, die mit denselben Buchstaben beschriftet sind, dass es keine statistisch signifikante Differenz gibt, d. h. $p > 0,05$; die Daten, die mit unterschiedlichen Buchstaben beschriftet sind, bedeuten, dass eine statistisch signifikante Differenz vorliegt, d. h. $p < 0,05$.)

[0068] Vor dem Experiment lag der Proteingehalt (g/Tag/Kuh) in der von Gruppe III-Kühen produzierten Milch bei etwa 869,8 g, was etwas höher war als der von den Gruppe I- und II-Kühen, obwohl der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Nachdem die Gruppe I- und II-Kühe mit den entsprechenden Cysteamin enthaltenden Diäten gefüttert wurden, stieg der Proteingehalt in deren Milch signifikant um 4,14% bzw. 2,76% ($p < 0,05$) im Vergleich zu den Gruppe III-Kühen an. Nachdem die Ernährung der Gruppe I- und II-Kühe mit den entsprechenden Cysteamin enthaltenden Diäten gestoppt wurde, sank der Proteingehalt annähernd auf Niveaus vor dem Experiment ab. Damit wird gezeigt, dass die Ernährung mit Cysteamin enthaltender Diät nicht nur die Ausbeute an ursprünglicher Milch, die FCM-Ausbeute und den Milchfettgehalt, sondern auch den Milchproteingehalt erhöht.

[0069] Die nachstehende Tabelle 11 zeigt Angaben der Anzahl somatischer Zellen in der von den drei Gruppen von Kühen produzierten Milch.

Tabelle 11: Vergleich somatischer Zellen ($\times 10^3$/ml) in Milch

Zeitraum	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III (Kontrolle)
Vor dem Versuch	91,7 ± 64,9a	86,3 ± 55,3a	84,9 ± 64,7a
1. bis 10. Tag	96,6 ± 92,8a	102,0 ± 78,0a	116,9 ± 129,0a
11. bis 20. Tag	90,0 ± 82,9a	87,2 ± 64,9a	59,9 ± 33,0b
21. bis 30. Tag	122,8 ± 113,3a	89,8 ± 60,9b	69,5 ± 42,7b
31. bis 40. Tag	155,2 ± 155,1a	92,1 ± 58,4b	79,0 ± 59,7b
1. bis 40. Tag	116,1 ± 113,0a	92,8 ± 63,6b	81,3 ± 76,3b
41. bis 49. Tag	115,2 ± 115,9a	96,2 ± 54,5b	93,9 ± 45,5b

(Anmerkung: In jeder Zeile bedeuten die Daten, die mit denselben Buchstaben beschriftet sind, dass es keine statistisch signifikante Differenz gibt, d. h. $p > 0,05$; die Daten, die mit unterschiedlichen Buchstaben beschriftet sind, bedeuten, dass eine statistisch signifikante Differenz vorliegt, d. h. $p < 0,05$.)

[0070] Nach Ernährung mit den entsprechenden Cysteamin enthaltenden Diäten wies die von den Gruppe I- und II-Kühen produzierte Milch eine höhere Anzahl von somatischen Zellen auf. Der Unterschied blieb jedoch auf einem akzeptablen Sicherheitsniveau.

[0071] Im Experiment umfasste die Zusammensetzung II der speziellen Vormischung zwei Mal soviel Cysteamin enthaltender Mischung. Mit anderen Worten, die Gruppe II-Kühe wurden mit doppelt soviel Cysteamin/Cysteamin enthaltender Mischung als verglichen mit den Gruppe I-Kühen gefüttert. Während die Milchausbeute im Vergleich zu der der Gruppe III-Kühe zwar zunahm, war die Zunahme jedoch nicht zwei Mal soviel, wie im Vergleich zu den Gruppe I-Kühen. Es wird angenommen, dass es eine bestimmte physiologische Grenze (limit)

dafür gibt, wie eine Kuh auf Cysteamin reagieren kann. Im Falle einer Aufnahme einer relativ hohen Menge an Cysteamin durch eine Kuh würde die Physiologie trotzdem nicht ihr Limit übersteigend reagieren. Dies ist wünschenswert, da die Dosis der Cysteamin enthaltenden Mischung in der Diät insofern nicht bedenklich ist, als eine Überdosis davon für das Tier ungefährlich ist. Demnach ist das Verabreichen der Cysteamin enthaltenden Mischung an Milchkühe sicher und einfach auszuführen.

[0072] Es sollte erwähnt werden, dass ein Fertigfutter einen relativ hohen Wassergehalt (z. B. 10 bis 60 Gew.-% Wassergehalt) und die exakten Konzentrationen von Cysteamin und Cysteamin enthaltender Mischung daher in Abhängigkeit vom Wassergehalt davon und der Feuchtigkeit aus der Umgebung variieren können. In dieser Hinsicht lohnt es sich, einen geeigneten Bereich der Konzentration von Cysteamin und Cysteamin enthaltender Mischung im Fertigfutter basierend auf dessen Trockengewicht (Zustand) anzugeben. Beispielsweise haben Untersuchungen ergeben, dass die Konzentration von 1000 bis 2174 ppm an Cysteamin enthaltender Mischung, welche in den oben beschriebenen Beispielen eingesetzt worden ist, im Fertigfutter basierend auf dessen Trockengewicht bei der Laktatinsförderung ähnliche Resultate ergeben wird, wie sie in den Beispielen gezeigt sind. Gleichermaßen wird berechnet, dass die Konzentration von 200 bis 650 ppm an Cysteamin im Fertigfutter basierend auf dessen Trockengewicht wahrscheinlich ähnliche Resultate ergeben wird.

[0073] Zudem sollte erwähnt werden, dass es, während die Verabreichung von Cysteamin und Cysteamin enthaltender Mischung an die Milchkühe über deren Diät durchgeführt wird, vorstellbar ist, dass Cysteamin und die Cysteamin enthaltende Mischung ebenso in Form von Pillen, Tabletten oder in einem anderen geeigneten Zustand separat oder zusammen mit einem Nahrungsmittelmaterial an die Milchkühe verfüttert werden können, und dies würde zu demselben Effekt führen. Untersuchungen haben gezeigt, dass die wirksame Menge an Cysteamin, welche verabreicht wird um die Milchkühe aufzuziehen, bei 5,64 bis 12,71 g pro Kuh pro Tag liegen kann. Die wirksame Menge an Cysteamin enthaltender Mischung kann 18,79 bis 42,36 g pro Kuh pro Tag sein.

Experiment 2

Hintergrundinformation

[0074] 100 schwarz/weiße Milchkühe wurden in dem Experiment eingesetzt. Vor dem Experiment betrug das durchschnittliche Körpergewicht der Milchkühe etwa 600 kg; die durchschnittliche Laktationsperiode betrug etwa 135 Tage und die durchschnittliche Milchproduktion war bei etwa 35 kg. Die Qualität der von den Kühen vor dem Experiment produzierten Milch war gleich. Den Kühen wurden zuvor keinerlei Cysteamin-Produkte verabreicht.

[0075] Die Kühe wurden gleichmäßig in eine Testgruppe und eine entsprechende Kontrollgruppe eingeteilt. Jede der Test- und Kontrollgruppen wurde während ihrer 19. Laktations-Woche weiter unterteilt in vier Untergruppen, nämlich Gruppen I bis IV, entsprechend ihrer derzeitigen Milchproduktion, ihrem Verlauf des Kalbens (calving history) und ihrem Stadium der Laktation. Die vorherige Milchproduktion (MP) der Gruppe I- bis IV-Kühe betrug jeweils MP ≤ 30 kg, 30 kg < MP ≤ 35 kg, 35 kg < MP ≤ 40 kg bzw. 40 kg < MP.

Verfahren und Materialien

[0076] Das Experiment wurde während der 20. bis 31. Laktations-Woche der Kühe durchgeführt. Dem eigentlichen Experiment ging eine zweitätige Adaptionsperiode voran. Den Test-Untergruppen der Kühe wurden zu verschiedenen Phasen während des Experiments unterschiedliche Mengen einer Cysteamin enthaltenden Mischung durch ein Basisfutter verabreicht. Die Mischung ist identisch zu der, welche in Experiment 1 eingesetzt wurde. Im Besonderen umfasst die Mischung im Wesentlichen 30 Gew.-% Cysteamin.

[0077] Die Kontrollgruppe von Kühen wurde mit dem gleichen Basisfutter wie die Testgruppe von Kühen gefüttert. Die Menge an Basisfutter wurde entsprechend der tatsächlichen Milchproduktion zu dieser Zeit angepasst.

[0078] Alle Kühe wurden drei Mal täglich gefüttert. Bei jeder Fütterung wurden die Kühe zuerst mit Rauhfutter und dann mit dem mit oder ohne der Mischung gemischten Basisfutter gefüttert. Die Kühe wurden drei Mal täglich um 0730, 1430 und 2130 gemolken.

[0079] Die gesammelte Milch wurde in Bezug auf ihre Menge gemessen und in Bezug auf ihren Milchfettge-

halt und Milchproteingehalt analysiert.

Ergebnisse und Diskussion

[0080] Die nachstehenden Tabellen 12 bis 16 fassen die Versuchsdaten von Experiment 2 zusammen.

Tabelle 12: Gehalt an Milchfett (Gew.-%), produziert von den Test- und Kontrollgruppen von Kühen

CCC	20		30		40		60		Mittelwert	
Untergruppe/Gruppe	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	3,67 ± 0,70	3,77 ± 0,65	3,66 ± 0,79	3,91 ± 0,68	3,63 ± 0,72	3,82 ± 0,57	3,52 ± 0,43	3,45 ± 0,77	3,69 ± 0,09*	3,73 ± 0,20
II	3,95 ± 0,41	3,81 ± 0,49	3,87 ± 0,45	3,74 ± 0,60	3,98 ± 0,43*	3,78 ± 0,47	3,62 ± 0,45	3,45 ± 0,77	3,89 ± 0,15*	3,73 ± 0,16
III	3,58 ± 0,38	3,62 ± 0,58	3,51 ± 0,56	3,54 ± 0,66	3,73 ± 0,46	3,86 ± 0,53	3,65 ± 0,47	3,64 ± 0,33	3,64 ± 0,15	3,70 ± 0,17
IV	3,95 ± 0,38#	3,62 ± 0,37	3,82 ± 0,38*	3,54 ± 0,46	3,92 ± 0,48**	3,48 ± 0,55	3,89 ± 0,43*	3,37 ± 0,41	3,89 ± 0,12**	3,50 ± 0,12
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	3,80 ± 0,49	3,72 ± 0,51	3,73 ± 0,57	3,67 ± 0,61	3,84 ± 0,53	3,75 ± 0,53	3,65 ± 0,45#	3,50 ± 0,47	3,77 ± 0,11	3,66 ± 0,12

(Anmerkung: CCC = Cysteamin enthaltende Mischung (cysteamin-containing composition), g pro Kuh pro Tag (g/Kuh/Tag); T = Testgruppe; C = Kontrollgruppe; *p < 0,05; **p < 0,01; #0,05 < p < 0,15)

[0081] Bezugnehmend auf Tabelle 12 wird gezeigt, dass sich nach Verabreichung eines die Cysteamin enthaltende Mischung enthaltenden Futters während dem Experiment in der von den Testkühen produzierten Milch eine durchschnittliche Zunahme des Milchfettgehalts von etwa 3,01% (= [3,77 Gew.-% – 3,66 Gew.-%]/3,66 Gew.-% × 100%) ergab. In der Testgruppe II von Kühen betrug die durchschnittliche Zunahme an Milchfettgehalt 4,29% (= [3,89 Gew.-% – 3,73 Gew.-%]/3,73 Gew.-% × 100%). In der Testgruppe IV von Kühen betrug die durchschnittliche Zunahme an Milchfettgehalt signifikanter etwa 11,14% (= [3,89 Gew.-% – 3,50 Gew.-%]/3,50 Gew.-% × 100%). Da die Gruppe IV von Kühen die Kühe mit der höchsten Milchausbeute vor dem Experiment darstellte, wird gezeigt, dass der Effekt von Cysteamin auf den Milchfettgehalt bei den milchgebenden Tieren mit ohnehin höherer Milchproduktion stärker hervortritt.

[0082] Bezugnehmend auf die vier Test-Untergruppen von Kühen, denen jeweils 20 g/Kuh/Tag, 30 g/Kuh/Tag, 40 g/Kuh/Tag bzw. 60 g/Kuh/Tag der Mischung verabreicht worden sind, wird errechnet, dass die Zunahme an Milchfettgehalt in der produzierten Milch jeweils 2,15%, 1,63%, 2,40% bzw. 4,29% beträgt.

Tabelle 13: Gehalt an Milchprotein (Gew.-%), produziert von den Test- und Kontrollgruppen von Kühen

CCC	20		30		40		60		Mittelwert	
Untergruppe/Gruppe	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	3,10 ± 2,33[#]	3,41 ± 0,33	3,06 ± 0,26*	3,32 ± 0,36	2,96 ± 0,17*	3,22 ± 0,35	2,99 ± 0,15	2,73 ± 0,81	3,01 ± 0,06*	3,21 ± 0,05
II	3,12 ± 0,28*	2,91 ± 0,22	3,14 ± 0,21**	2,94 ± 0,24	3,00 ± 0,25[#]	2,93 ± 0,21	3,00 ± 0,21	3,01 ± 0,22	3,06 ± 0,08**	2,94 ± 0,04
III	2,96 ± 0,28	2,94 ± 0,25	3,01 ± 0,34	2,98 ± 0,34	2,91 ± 0,25	2,88 ± 0,27	2,92 ± 0,21	2,89 ± 0,22	2,95 ± 0,06	2,92 ± 0,05
IV	2,84 ± 0,27*	2,63 ± 0,13	2,92 ± 0,26**	2,67 ± 0,16	2,86 ± 0,26**	2,66 ± 0,19	2,88 ± 0,27	2,76 ± 0,21	2,88 ± 0,05**	2,67 ± 0,06
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	3,03 ± 2,08*	2,92 ± 0,03	3,00 ± 0,29[#]	2,92 ± 0,31	2,92 ± 0,24	2,90 ± 0,28	2,96 ± 0,21[#]	2,90 ± 0,33	3,06 ± 0,17*	2,92 ± 0,04

(Anmerkung: CCC = Cysteamin enthaltende Mischung (cysteamin-containing composition), g pro Kuh pro Tag (g/Kuh/Tag); T = Testgruppe; C = Kontrollgruppe; *p < 0,05; **p < 0,01; [#]0,05 < p < 0,15)

[0083] Tabelle 13 zeigt, dass die durchschnittliche Zunahme an Milchproteingehalt der von den Testkühen produzierten Milch etwa 4,79 (= [3,06 Gew.-% – 2,92 Gew.-%]/2,92 Gew.-% × 100%) betrug. Insbesondere betrug die Zunahme an Milchproteingehalt der von den Testgruppe II-Kühen produzierten Milch etwa 4,08% (= [3,06 Gew.-% – 2,94 Gew.-%]/2,94 Gew.-% × 100%). Die Zunahme an Milchproteingehalt in der von den Testgruppe IV-Kühen produzierten Milch war bei etwa 7,87% (= [2,88 Gew.-% – 2,67 Gew.-%]/2,67 Gew.-% × 100%) beträchtlicher. Da die Gruppe IV-Kühe die Kühe mit der vor dem Experiment höchsten Milchproduktionsausbeute waren, wird gezeigt, dass der Effekt von Cysteamin auf den Milchproteingehalt bei den milchgebenden Tieren mit ohnehin höherer Milchproduktion stärker hervortritt.

[0084] Bezugnehmend auf die Dosierungs-Auswirkungen der Mischung auf den Milchproteingehalt erhöhte die Dosis von 20 g/c/d in der Test-Untergruppe von Kühen den Milchproteingehalt signifikant um etwa 3,77% (= [3,03 Gew.-% – 2,92 Gew.-%]/2,92 Gew.-% × 100%).

Tabelle 14: Produktion von 3,5 Gew.-%iger FCM-Milch durch die Test- und Kontrollgruppen von Kühen

CCC	20		30		40		60		Mittelwert	
Untergruppe/Gruppe	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	29,4 ± 3,4	28,3 ± 3,7	28,9 ± 4,4	25,4 ± 5,0	25,9 ± 4,5	22,4 ± 6,2	22,6 ± 3,3	19,9 ± 7,0	26,7 ± 3,2	24,0 ± 5,2
II	34,9 ± 3,4	35,2 ± 3,1	33,4 ± 4,7	33,0 ± 4,0	30,9 ± 5,0	29,9 ± 4,6	26,6 ± 5,8	26,0 ± 5,2	31,0 ± 3,2	31,4 ± 3,4
III	37,8 ± 3,1	37,8 ± 4,6	35,5 ± 4,3	35,5 ± 5,9	33,7 ± 5,6	34,1 ± 5,9	29,7 ± 5,5	29,4 ± 6,1	34,2 ± 4,0	34,2 ± 4,7
IV	45,0 ± 4,8	43,6 ± 4,6	42,1 ± 2,0	40,5 ± 6,5	38,7 ± 3,4[#]	34,2 ± 7,3	35,0 ± 2,0[#]	30,9 ± 5,9	40,2 ± 12,0	37,3 ± 5,8
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	36,1 ± 25,8	36,7 ± 5,6	34,4 ± 5,8	34,2 ± 6,4	31,8 ± 6,2	31,0 ± 6,6	27,9 ± 6,2	27,1 ± 6,4	32,4 ± 5,6	32,3 ± 5,7

(Anmerkung: CCC = Cysteamin enthaltende Mischung (cysteamin-containing composition), g pro Kuh pro Tag (g/Kuh/Tag); T = Testgruppe; C = Kontrollgruppe; [#]0,05 < p < 0,15)

[0085] Tabelle 14 zeigt, dass die Testgruppen 1 und IV von Kühen ihre 3,5 Gew.-% FCM-Milchausbeute äußerst signifikant um 11,25% (= [26,7 kg/Tag – 24,0 kg/Tag]/24,0 kg/Tag × 100%) bzw. um 7,7% (= [40,2 kg/Tag – 37,3 kg/Tag]/37,3 kg/Tag × 100%) erhöhten, während in den Testgruppen II und III von Kühen die Produktion von 3,5 Gew.-%iger FCM im Vergleich zu der von den entsprechenden Kontrollgruppen nicht signifikant abgeändert wurde. Da die Test-Gruppe I-Kühe die Kühe mit der geringsten Milchausbeute vor dem Experiment waren, wird gezeigt, dass der positive Effekt von Cysteamin auf die 3,5% FCM-Ausbeute bei den milchgebenden Tieren mit einer geringeren FCM-Ausbeute stärker hervortritt.

Tabelle 15: Produktion von ursprünglicher Milch (original milk) (kg/Tag) von den Test- und Kontrollgruppen von Kühen

CCC	20		30		40		60		Mittelwert	
Untergruppe/Gruppe	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	28,4 ± 0,5$^{\#}$	25,8 ± 1,3	28,1 ± 0,6*	23,7 ± 1,3	25,2 ± 0,8$^{\#}$	21,1 ± 1,9	22,0 ± 0,8*	19,7 ± 2,1	25,9 ± 0,7**	23,1 ± 0,9
II	32,2 ± 0,6$^{\#}$	33,6 ± 0,5	31,2 ± 0,7	31,7 ± 0,5	28,6 ± 0,8	28,6 ± 0,8	25,9 ± 1,0	26,0 ± 0,9	29,6 ± 0,5	29,9 ± 0,6
III	37,2 ± 0,6	36,8 ± 1,0	35,4 ± 0,7	35,2 ± 1,2	32,4 ± 1,1	32,2 ± 1,4	28,9 ± 1,2	28,6 ± 1,4	33,5 ± 0,7	33,3 ± 0,7
IV	42,0 ± 0,7	43,0 ± 0,7	40,1 ± 1,0	40,2 ± 1,9	36,3 ± 1,3	34,0 ± 1,9	33,1 ± 1,2	31,3 ± 1,6	37,9 ± 1,0$^{\#}$	36,8 ± 1,4
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	34,2 ± 0,7	35,2 ± 0,8	33,0 ± 0,7	33,7 ± 0,8	30,1 ± 0,7	29,6 ± 0,8	27,1 ± 0,7	26,9 ± 0,8	31,1 ± 0,3	31,0 ± 0,4

(Anmerkung: CCC = Cysteamin enthaltende Mischung (cysteamin-containing composition), g pro Kuh pro Tag (g/Kuh/Tag); T = Testgruppe; C = Kontrollgruppe; *p < 0,05; **p < 0,01; $^{\#}$0,05 < p < 0,15)

Tabelle 16: Produktion von Milchprotein (kg/Tag) von den Test- und Kontrollgruppen von Kühen

CCC	20		30		40		60		Mittelwert	
Untergruppe/Gruppe	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	0,88 ± 0,08	0,88 ± 0,17	0,86 ± 0,09	0,79 ± 0,16	0,74 ± 0,06	0,69 ± 0,19	0,67 ± 0,06	0,56 ± 0,27	0,79 ± 0,12$^{\#}$	0,71 ± 0,18
II	1,00 ± 0,11	0,97 ± 0,10	0,93 ± 0,25	0,93 ± 0,10	0,86 ± 0,13	0,83 ± 0,10	0,77 ± 0,13	0,78 ± 0,12	0,89 ± 0,12	0,88 ± 0,08
III	1,10 ± 0,12	1,08 ± 0,14	1,06 ± 0,14	1,05 ± 0,16	0,94 ± 0,14	0,93 ± 0,17	0,74 ± 0,13	0,83 ± 0,17	0,99 ± 0,11	0,97 ± 0,14
IV	1,19 ± 0,09$^{\#}$	1,13 ± 0,07	1,17 ± 0,08$^{\#}$	1,07 ± 0,12	1,04 ± 0,09*	0,90± 0,10	0,95 ± 0,07$^{\#}$	0,86 ± 0,10	1,09 ± 0,11	0,99 ± 0,14
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	1,03 ± 0,15	1,02 ± 0,14	1,01 ± 0,15	0,98 ± 0,15	0,89 ± 0,15	0,85 ± 0,15	0,78 ± 0,17	0,80 ± 0,14	0,93 ± 0,15	0,91 ± 0,14

(Anmerkung: CCC = Cysteamin enthaltende Mischung (cysteamin-containing composition), g pro Kuh pro Tag (g/Kuh/Tag); T = Testgruppe; C = Kontrollgruppe; $^{\#}$0,05 < p < 0,15)

[0086] Tabelle 15 zeigt, dass die Ausbeuten an ursprünglicher Milch der Test-Gruppe I-Kühe um 12,12% (= [25,9 kg/Tag – 23,1 kg/Tag]/23,1 kg/Tag × 100%) äußerst signifikant anstieg.

[0087] Tabelle 16 zeigt, dass die tatsächliche Menge an von den Test-Gruppe I-Kühen produziertem Milchprotein um 11,27% (= [0,79 kg/Tag – 0,71 kg/Tag]/0,71 kg/Tag × 100%) zunahm. Die Daten in den Tabellen 12 bis 14 sind jedoch repräsentativer um die positiven Effekte von Cysteamin auf die Laktationsförderung von milchgebenden Tieren darzustellen.

Tabelle 17: Auswirkung der Mischung auf das Futter zu Milch-Verhältnis (feed to milk ratio)

CCC	20		30		40		60		Mittelwert	
Untergruppe/Gruppe	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
I	0,52 ± 0,01	0,56 ± 0,03	0,54 ± 0,09	0,60 ± 0,08	0,54 ± 0,06*	0,68 ± 0,10	0,58 ± 0,08	0,68 ± 0,14	0,54 ± 0,06**	0,63 ± 0,11
II	0,46 ± 0,04*	0,44 ± 0,03	0,47 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,50 ± 0,05	0,50 ± 0,06	0,51 ± 0,08	0,50 ± 0,09	0,48 ± 0,06	0,48 ± 0,06
III	0,39 ± 0,02	0,40 ± 0,03	0,41 ± 0,03	0,42 ± 0,05	0,42 ± 0,06	0,43 ± 0,06	0,46 ± 0,08	0,47 ± 0,10	0,41 ± 0,04	0,43 ± 0,05
IV	0,35 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,37 ± 0,05	0,37 ± 0,03	0,40 ± 0,06	0,40 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,04
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
	0,45 ± 0,07	0,43 ± 0,06	0,45 ± 0,08	0,45 ± 0,08	0,47 ± 0,07	0,49 ± 0,10	0,49 ± 0,09	0,50 ± 0,12	0,46 ± 0,07	0,47 ± 0,09

(Anmerkung: CCC = Cysteamin enthaltende Mischung (cysteamin-containing composition), g pro Kuh pro Tag (g/Kuh/Tag); T = Testgruppe; C = Kontrollgruppe)

[0088] Die oben gezeigte Tabelle 17 zeigt, dass das Futter zu Milch-Verhältnis grundsätzlich nicht beeinträchtigt wird, egal ob den Kühen die Mischung verabreicht wird oder nicht. Dies ist aus finanzieller Sicht wichtig.

Experiment 3

Hintergrundinformation

[0089] 32 schwarz/weiße Milchkühe wurden im Experiment eingesetzt und zufällig in vier Gruppen aufgeteilt, nämlich Testgruppen I bis III sowie eine Kontrollgruppe. In jeder Gruppe waren acht Kühe. Die Eigenschaften der von den Kühen vor dem Experiment produzierten Milch sind in der nachstehenden Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18: Milchleistung der vier Gruppen von Kühen vor dem Experiment

Eigenschaften/Gruppe	I	II	III	Kontrolle
Anzahl an Kühen	8	8	8	8
Kalb-Zahl	1	1	1	1
Tag der Laktation	20	20	20	20
Tägliche Milchproduktion, kg/Kuh/Tag	26,90 ± 1,91	26,84 ± 4,51	26,76 ± 3,77	26,74 ± 4,47
3,5 Gew.-% FCM, kg/Kuh/Tag	28,22 ± 2,37	29,81 ± 2,48	28,35 ± 3,99	29,73 ± 3,35
Milchfettgehalt, Gew.-%	3,90 ± 0,56	4,19 ± 0,58	3,87 ± 0,93	4,20 ± 0,78
Tägliche Milchproteinproduktion, g/Kuh/Tag	698,88 ± 63,64	754,59 ± 49,45	744,93 ± 52,86	713,29 ± 76,97
Anzahl somatischer Zellen in der Milch, 10^3/ml	1097,4 ± 1070,2	803,00 ± 1113,4	126,90 ± 87,10	99,90 ± 136,50

Verfahren und Materialien

[0090] Die verwendete Cysteamin enthaltende Mischung war die gleiche Mischung wie in den Experimenten 1 und 2, umfassend im Wesentlichen 30 Gew.-% Cysteamin.

[0091] Im Experiment gab es drei Abschnitte. Im ersten Abschnitt des Experiments wurde das Futter der Testgruppen I bis III von Kühen mit der Mischung derart gemischt, dass jede Kuh in den drei Testgruppen mit 20 g, 30 g bzw. 40 g der Mischung täglich gefüttert worden ist. In das Futter für die Kontrollgruppe von Kühen wurde keine Cysteamin enthaltende Mischung gemischt. Der erste Abschnitt des Experiments dauerte 37 Tage und es ging eine dreitägige Adaptionsperiode voraus.

[0092] Bei dem zweiten Abschnitt des Experiments wurde die Mischung nicht zu dem Futter für die drei Testgruppen von Kühen hinzugefügt. Jedoch wurde jede Kuh in der Kontrollgruppe täglich mit 20 g der Mischung über ihr Futter gefüttert. Der zweite Abschnitt des Experiments dauerte 7 Tage.

[0093] Bei dem dritten Abschnitt des Experiments wurden die drei Testgruppen von Kühen mit einem Futter gefüttert, welches derart mit der Mischung gemischt war, dass von jeder Kuh täglich 20 g der Mischung aufgenommen wurden. Jede Kuh der Kontrollgruppe wurde die sämtlichen weiteren Tage über das Futter mit 40 g der Mischung gefüttert. Der dritte Abschnitt des Experiments dauerte 7 Tage.

[0094] Die tägliche Milchausbeute, Milchfettgehalt, Milchproteingehalt und die somatischen Zellen in der Milch wurden gemessen und aufgezeichnet. Die Kühe wurden drei Mal täglich gefüttert und ebenso drei Mal täglich gemolken.

Ergebnisse und Diskussion

[0095] Die Tabellen 19 bis 24 fassen die Daten des Experiments zusammen.

Tabelle 19: Auswirkung der Mischung auf die Ausbeute an ursprünglicher Milch (kg/Kuh/Tag)

Zeit/Gruppe	Testgruppe I	Testgruppe II	Testgruppe III	Kontrollgruppe
Vor dem Experiment	26,90 ± 1,91^{a}	26,84 ± 4,51^{ab}	26,76 ± 3,77^{abc}	26,74 ± 4,47^{abcd}
Abschnitt 1				
1. bis 10. Tag	27,52 ± 0,52^{a}	28,05 ± 0,20^{ab}	27,40 ± 0,56^{ac}	27,89 ± 0,44^{abcd}
11. bis 20. Tag	28,87 ± 0,34^{a}	26,39 ± 0,91^{B}	26,59 ± 0,26^{bC}	27,61 ± 0,591^{bd}
21. bis 30. Tag	28,45 ± 0,53^{a}	26,77 ± 0,92^{B}	26,57 ± 0,23^{b}	26,49 ± 0,20^{bcD}
31. bis 37. Tag	27,64 ± 0,84^{a}	27,24 ± 0,42^{ab}	26,09 ± 0,20^{ac}	27,08 ± 1,12^{abcd}
Durchschnitt: 1. bis 37. Tag	28,14 ± 0,74^{A}	27,15 ± 0,91^{B}	26,76 ± 0,58^{BC}	27,27 ± 0,76^{BCD}
Abschnitt 2	26,95 ± 0,52^{a}	25,94 ± 1,07^{ab}	25,44 ± 0,13^{bc}	25,09 ± 0,64^{bcd}
Abschnitt 3	25,51 ± 0,32^{a}			27,00 ± 0,42^{B}

(Anmerkung: In der Tabelle bedeuten gleiche Buchstaben in einer Reihe, dass der Unterschied ihrer Werte nicht signifikant ist, d. h. $p > 0,05$, unterschiedliche Buchstaben in derselben Reihe bedeuten, dass der Unterschied ihrer Werte signifikant $p < 0,05$ ist; ein unterschiedliches Buchstabenformat in einer Spalte bedeutet ihre Werte sind signifikant, d. h. $p < 0,01$)

[0096] Die oben gezeigte Tabelle 19 zeigt, dass die Testgruppe I von Kühen ihre Ausbeute an ursprünglicher Milch um 7,41% (= [26,95 – 25,09]/25,09 × 100%) im Vergleich zu der von den Kühen in der Kontrollgruppe erhöhte. Die Zunahme an Milchausbeute war insbesondere nach der ersten 10-Tages-Periode signifikanter. Beispielsweise betrug die Zunahme an Milchausbeute der Testgruppe I von Kühen während 11. bis 20. Tag und 21. bis 30. Tag 4,56% (= [28,87 – 27,61]/27,61 × 100%) bzw. 7,40% (= [28,45 – 26,49]/26,49 × 100%). Demnach wird gezeigt, dass die Verabreichung einer angemessenen Dosis der Mischung an milchgebende Tiere für die Zunahme ihrer Ausbeute an ursprünglicher Milch wirksam ist. Insbesondere nach einer anfänglichen kurzen Periode der Verabreichung der Mischung ist die Zunahme auffälliger.

Tabelle 20: Auswirkung der Mischung auf die Menge an Milchfett (kg/Kuh/Tag) in Milch

Zeit/Gruppe	Testgruppe I	Testgruppe II	Testgruppe III	Kontrollgruppe
Vor dem Experiment	3,90 ± 0,56^{a}	4,19 ± 0,58^{ab}	3,87 ± 0,93^{abc}	4,20 ± 0,78^{abcd}
Abschnitt 1				
1. bis 20. Tag	3,63 ± 0,68^{a}	3,63 ± 0,61^{ab}	4,07 ± 0,54^{abc}	3,63 ± 0,44^{abcd}
21. bis 37. Tag	4,26 ± 0,59^{a}	4,35 ± 0,78^{ab}	4,36 ± 0,76^{abc}	4,17 ± 0,54^{abce}
Durchschnitt: 1. bis 37. Tag	3,95 ± 0,70^{a}	3,99 ± 0,77^{ab}	4,21 ± 0,65^{abc}	3,90 ± 0,55^{abcd}
Abschnitt 2	3,69 ± 0,53^{a}	3,69 ± 0,30^{ab}	3,73 ± 0,82^{abc}	3,58 ± 0,35^{abcd}
Abschnitt 3	3,94 ± 0,31^{a}			3,98 ± 0,48^{ab78}

(Anmerkung: In der Tabelle bedeuten gleiche Buchstaben in einer Reihe, dass der Unterschied ihrer Werte nicht signifikant ist, d. h. $p > 0,05$, unterschiedliche Buchstaben in derselben Reihe bedeuten, dass der Unterschied ihrer Werte signifikant $p < 0,05$ ist; ein unterschiedliches Buchstabenformat in einer Spalte bedeutet ihre Werte sind signifikant, d. h. $p < 0,01$)

[0097] Die vorstehende Tabelle 20 zeigt, dass das Milchfett in von den Testgruppe III-Kühen produzierter Milch in Abschnitt 1 des Experiments um 7,95% (= [4,21 – 3,90]/3,90 × 100%) zunahm. Die Zunahme an Milchfett war insbesondere während der ersten 22-Tages-Periode des Experiments besonders signifikant, d. h. 12,12% (= [4,07 – 3,63]/3,63 × 100%).

[0098] In Abschnitt 2 des Experiments wurde die Ernährung der Testgruppen von Kühen mit der Cysteamin enthaltenden Diät gestoppt. Dennoch war die Menge an Milchfett in der dabei produzierten Milch im Vergleich zu der von der Kontrollgruppe von Kühen immer noch höher. Dies zeigt, dass der Effekt von Cysteamin für ei-

nige Zeit nach Stop der Verabreichung der Mischung anhielt.

Tabelle 21: Auswirkung der Mischung auf 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute, kg/Kuh/Tag

Zeit/Gruppe	Testgruppe I	Testgruppe II	Testgruppe III	Kontrollgruppe
Vor dem Experiment	28,22 ± 2,37^{a}	29,81 ± 2,48^{ab}	28,35 ± 3,99^{abc}	29,73 ± 3,35^{abcd}
Abschnitt 1				
1. bis 20. Tag	29,76 ± 2,10^{a}	27,44 ± 2,63^{B}	28,94 ± 2,28^{BC}	28,74 ± 1,96^{BCD}
21. bis 37. Tag	30,37 ± 2,55^{a}	30,93 ± 3,40^{ab}	29,85 ± 3,17^{abc}	29,12 ± 2,28^{abce}
Durchschnitt: 1. bis 37. Tag	30,07 ± 3,11^{a}	29,19 ± 3,30^{ab}	29,70 ± 2,17^{abc}	29,01 ± 2,17^{abcd}
Abschnitt 2	27,75 ± 2,30^{a}	26,72 ± 1,23^{ab}	26,37 ± 3,32^{abc}	25,41 ± 1,42^{cd}
Abschnitt 3	27,31 ± 1,25^{a}			29,08 ± 2,07^{ab}

(Anmerkung: In der Tabelle bedeuten gleiche Buchstaben in einer Reihe, dass der Unterschied ihrer Werte nicht signifikant ist, d. h. $p > 0,05$, unterschiedliche Buchstaben in derselben Reihe bedeuten, dass der Unterschied ihrer Werte signifikant $p < 0,05$ ist; ein unterschiedliches Buchstabenformat in einer Spalte bedeutet ihre Werte sind signifikant, d. h. $p < 0,01$)

[0099] Die vorstehende Tabelle 21 zeigt, dass die 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute der Gruppe I von Kühen während 1. bis 20. Tag des Experiments um 3,55% (= [29,76 – 28,74]/28,74 × 100%) und während dem 21. bis 37. Tag des Experiments um 4,29% (= [30,37 – 29,12]/29,12 × 100%) im Vergleich zu der von der Kontrollgruppe von Kühen zunahm. Dies zeigt, dass die Mischung ebenfalls für die Erhöhung der 3,5% FCM-Ausbeute wirksam ist.

[0100] In Abschnitt 2 des Experiments war, obwohl die Fütterung der drei Testgruppen von Kühen mit der Cysteamin enthaltenden Diät eingestellt worden ist, deren 3,5 Gew.-% FCM-Ausbeute höher als die der Kontrollgruppe von Kühen, die mit der Cysteamin enthaltenden Diät gefüttert wurden. Dies zeigt, dass der Effekt von Cysteamin für eine gewisse Weile nach dem Stop der Verabreichung davon bestehen bleibt und, dass es einige Zeit benötigt bis Cysteamin in der Physiologie der Tiere zur Wirkung kommt.

Tabelle 22: Auswirkung der Mischung auf den Milchproteingehalt (Gew.-%)

Zeit/Gruppe	Testgruppe I	Testgruppe II	Testgruppe III	Kontrollgruppe
Vor dem Experiment	2,63 ± 0,24^{a}	2,81 ± 0,18^{ab}	2,78 ± 0,20^{abc}	2,67 ± 0,29^{abcd}
Abschnitt 1				
1. bis 20. Tag	2,73 ± 0,21^{a}	2,85 ± 0,20^{ab}	2,85 ± 0,23^{abc}	2,81 ± 0,19^{abcd}
21. bis 37. Tag	2,70 ± 0,22^{a}	2,89 ± 0,14^{ab}	2,80 ± 0,22^{abc}	2,83 ± 0,10^{abce}
Durchschnitt: 1. bis 37. Tag	2,72 ± 0,21^{a}	2,87 ± 0,17^{b}	2,83 ± 0,22^{abc}	2,82 ± 0,14^{abcd}
Abschnitt 2	2,65 ± 0,17^{a}	2,84 ± 0,09^{b}	2,72 ± 0,19^{ab}	2,76 ± 0,10^{ac}
Abschnitt 3	2,73 ± 0,18^{a}		2,89 ± 2,11^{b}	

(Anmerkung: In der Tabelle bedeuten gleiche Buchstaben in einer Reihe, dass der Unterschied ihrer Werte nicht signifikant ist, d. h. $p > 0,05$, unterschiedliche Buchstaben in derselben Reihe bedeuten, dass der Unterschied ihrer Werte signifikant $p < 0,05$ ist; ein unterschiedliches Buchstabenformat in einer Spalte bedeutet ihre Werte sind signifikant, d. h. $p < 0,01$)

Tabelle 23: Auswirkung der Mischung auf die Milchproteinausbeute (g/Kuh/Tag)

Zeit/Gruppe	Testgruppe I	Testgruppe II	Testgruppe III	Kontrollgruppe
Vor dem Experiment	696,88 ± 63,64[a]	754,59 ± 49,45[ab]	744,93 ± 52,86[abc]	713,29 ± 76,97[abcd]
Abschnitt 1				
1. bis 20. Tag	797,97 ± 61,72[a]	766,37 ± 52,56[ab]	757,05 ± 61,33[abc]	789,33 ± 52,52[abcd]
21. bis 37. Tag	731,09 ± 58,21[a]	786,03 ± 39,39[b]	736,74 ± 56,89[ac]	744,99 ± 25,83[acd]
Durchschnitt: 1. bis 37. Tag	764,53 ± 58,24[a]	776,15 ± 45,16[ab]	746,90 ± 59,58[abc]	767,16 ± 40,93[abcd]
Abschnitt 2	714,85 ± 46,94[a]	737,67 ± 23,49[ab]	692,29 ± 47,25[ac]	691,23 ± 23,95[acD]
Abschnitt 3	696,00 ± 45,47[a]		781,20 ± 30,82[b]	

(Anmerkung: In der Tabelle bedeuten gleiche Buchstaben in einer Reihe, dass der Unterschied ihrer Werte nicht signifikant ist, d. h. $p > 0,05$, unterschiedliche Buchstaben in derselben Reihe bedeuten, dass der Unterschied ihrer Werte signifikant $p < 0,05$ ist; ein unterschiedliches Buchstabenformat in einer Spalte bedeutet ihre Werte sind signifikant, d. h. $p < 0,01$)

[0101] Die oben stehende Tabelle 23 zeigt den Effekt der Mischung gleichermaßen, obwohl die Milchproteinausbeute in Gramm pro Kuh pro Tag ausgedrückt wird.

[0102] Tabelle 23 zeigt, dass der Milchproteingehalt um 5,86% (= [2,89 Gew.-% – 2,73 Gew.-%]/2,73 Gew.-% × 100%) zunahm, wenn der Kontrollgruppe von Kühen 40 g an Cysteamin pro Kuh jeden zweiten Tag verabreicht worden sind. Dies zeigt, dass die Verabreichung von Cysteamin bei einer relativ hohen Dosis jeden zweiten Tag effektiver bei der Steigerung der Milchproteinausbeute sein kann als die tägliche Verabreichung von Cysteamin bei einer relativ geringen Dosis.

Tabelle 24: Anzahl somatischer Zellen in von den Kühen produzierter Milch ($\times 10^3$/ml)

Zeit/Gruppe	Testgruppe I	Testgruppe II	Testgruppe III	Kontrollgruppe
Vordem Experiment	1097,4 ± 1070,2[a]	803 ± 1113,4[ab]	126,9 ± 87,1[abc]	99,9 ± 136,5[abcd]
Abschnitt 1				
1. bis 20. Tag	296,25 ± 452,33[a]	727,63 ± 917,02[ab]	395,50 ± 643,44[abc]	129,63 ± 152,56[acd]
21. bis 37. Tag	360,25 ± 479,59[a]	613,38 ± 556,70[ab]	220,00 ± 348,65[abc]	525,5 ± 917,59[abcd]
Durchschnitt: 1. bis 37. Tag	328,25 ± 451,56[a]	670,50 ± 735,22[ab]	307,75 ± 508,08[ac]	327,56 ± 667,51[acd]
Abschnitt 2	322,9 ± 413,5[a]	385,00 ± 304,9[ab]	187,1 ± 203,6[abc]	224,4 ± 319,2[abcd]
Abschnitt 3	399,30 ± 560,40[a]		335,50 ± 334,00[ab]	

(Anmerkung: In der Tabelle bedeuten gleiche Buchstaben in einer Reihe, dass der Unterschied ihrer Werte nicht signifikant ist, d. h. $p > 0,05$, unterschiedliche Buchstaben in derselben Reihe bedeuten, dass der Unterschied ihrer Werte signifikant $p < 0,05$ ist; ein unterschiedliches Buchstabenformat in einer Spalte bedeutet ihre Werte sind signifikant, d. h. $p < 0,01$)

[0103] Die oben stehende Tabelle 24 zeigt, dass in der Testgruppe I von Kühen die Anzahl somatischer Zellen in der Milch signifikant abnahm. Eine gleichwertige Abnahme wurde in der von den Testgruppe II-Kühen produzierten Milch beobachtet. Die Anzahl somatischer Zellen in der von der Kontrollgruppe von Kühen produzierten Milch dagegen nahm zu. Da die Anzahl somatischer Zellen in der Milch grundsätzlich ein Anzeichen für die Gesamtgesundheit der Tiere ist, zeigen die oben stehenden Daten, dass sich die Gesamtgesundheit der Cysteamin-verabreichten milchgebenden Tiere verbessern wird.

[0104] Die vorstehenden Versuchsergebnisse zeigen, dass eine Cysteamin-Mischung gemäß der vorliegenden Erfindung für die Laktationsförderung von laktierenden Tieren wirksam ist.

Patentansprüche

1. Verwendung einer laktationsfördernden Mischung zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren, wobei die Mischung umfasst,
(i) 1 bis 95 Gew.-% Cysteamin oder ein Salz davon,
(ii) einen Wirtsmaterial-Stabilisator für Einschlussverbindungen zum Schutz des Cysteamin oder eines Salzes davon in der Mischung vor Licht, Wärme, Luft und Feuchtigkeit aus der Umgebung und
(iii) einen beschichteten Trägerstoff
und
wobei die Verwendung nicht therapeutisch ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines laktationsfördernden Futters oder Futtermaterials.

3. Verwendung einer Mischung, enthaltend Cysteamin oder ein Salz davon, zur Herstellung laktationsfördernder Arzneimittel für laktierende Tiere, wobei die Mischung einen Wirtsmaterial-Stabilisator für Einschlussverbindungen zum Schutz des Cysteamin oder eines Salzes davon in der Mischung vor Licht, Wärme, Luft and Feuchtigkeit aus der Umgebung, sowie ferner einen beschichteten Trägerstoff umfasst.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, wobei die sich verbessernde Laktation eine Zunahme der Milchausbeuten darstellt.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die sich verbessernde Laktation eine Zunahme der Ausbeuten an fettkorrigierter Milch darstellt.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die sich verbessernde Laktation eine Zunahme an enthaltenem Milchfettgehalt darstellt.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die sich verbessernde Laktation eine Zunahme an enthaltenem Milchproteingehalt darstellt.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Mischung 1 bis 80 Gew.-% des Stabilisators, vorzugsweise 10 Gew.-% des Stabilisators, umfasst.

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Stabilisator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cyclodextrin, ein Derivat davon und eine Kombination davon.

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Cysteamin die chemische Formel NH_2-CH_2-CH_2-SH hat oder ein Salz davon ist, wobei die Mischung vorzugsweise 30 Gew.-% an Cysteamin umfasst.

11. Verwendung nach Anspruch 3 oder einem der Ansprüche 4 bis 7, der auf Anspruch 3 rückbezogen ist, wobei die Mischung 1 bis 95 Gew.-% des Cysteamin oder eines Salzes davon umfasst.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei das Cysteamin die chemische Formel NH_2-CH_2-CH_2-SH hat oder ein Salz davon ist, wobei die Mischung vorzugsweise 30 Gew.-% an Cysteamin umfasst.

13. Verwendung nach einem Ansprüche 1 bis 3, wobei der beschichtete Trägerstoff ein fester Trägerstoff ist.

14. Verwendung nach einem Ansprüche 1 bis 3, wobei die Mischung ferner einen Füllstoff und/oder ein Desintegrationsmittel umfasst.

15. Verwendung nach einem Ansprüche 3, 13 oder 14, wobei der Trägerstoff eine Beschichtung hat, die im Intestinalbereich der Tiere löslich ist.

16. Verwendung nach einem Ansprüche 3 oder 13 bis 15, wobei der Trägerstoff in der Mischung einen mehrschichtigen Aufbau aufweist.

17. Verwendung nach einem Ansprüche 3 oder 13 bis 16, wobei der Trägerstoff geeignet ist bei einem pH von 1,5 bis 3,5 ungelöst zu bleiben.

18. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die laktierenden Tiere Milchkühe sind.

19. Verwendung nach Anspruch 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 13, der auf Anspruch 2 rückbezogen ist, wobei das Futter 400 bis 1000 ppm der Mischung, oder im Trockenzustand 1000 bis 2174 ppm der Mischung umfasst.

20. Verwendung nach Anspruch 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 13, der auf Anspruch 2 rückbezogen ist, wobei das Futter 120 bis 300 ppm des Cysteamin oder eines Salzes davon, oder im Trockenzustand 200 bis 650 ppm des Cysteamin oder eines Salzes davon umfasst.

21. Verwendung nach Anspruch 2 oder einem der Ansprüche 4 bis 13, der auf Anspruch 2 rückbezogen ist, wobei das Futter weitere Nahrungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus normale Vormischung, Maismehl, Baumwollsamen, Gluten, Mais-Rüben-Silage, Zuckerrübenpulp, Apfelpulp, Raigras, Schwingel, Alfalfa, Futterkonzentrat und Nahrungsmittelzusatz, umfasst.

22. Verfahren zur Verbesserung der Laktation von laktierenden Tieren, umfassend die Schritte:
a) Produzieren eines fertigen Futters durch Mischen einer Mischung, enthaltend (i) Cysteamin oder ein Salz davon, (ii) einen Wirtsmaterial-Stabilisator für Einschlussverbindungen zum Schutz des Cysteamin oder Salzes davon vor Licht, Wärme, Luft and Feuchtigkeit aus der Umgebung, und (iii) einen beschichteten Trägerstoff, mit einem für die Tiere geeigneten Basisfutter und
b) Füttern der Tiere mit dem Fertigfutter,
wobei das Verfahren nicht therapeutisch ist.

23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das Mischen in Schritt a) ein direktes Mischen der Mischung mit dem Basisfutter umfasst.

24. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das Mischen in Schritt a) zunächst das Bereitstellen einer Vormischung, enthaltend das Cysteamin oder ein Salz davon oder die Mischung, und anschließend das Mischen der Vormischung mit dem Basisfutter umfasst.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die Vormischung bereitgestellt wird indem das Cysteamin oder ein Salz davon oder die Mischung mit einem Nahrungsmittelmaterial, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Maismehl, vermischt wird.

26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, wobei die Vormischung 5 bis 25 Gew.-% der Mischung umfasst.

27. Verfahren nach Anspruch 24, 25 und 26, wobei die Vormischung 10 bis 20 Gew.-% der Mischung umfasst.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 27, umfassend das Füttern der Tiere mit 5,64 bis 12,71 g des Cysteamin oder eines Salzes davon, oder mit 18,79 bis 42,36 g der Mischung, pro Tier pro Tag.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 28, wobei das Futtermaterial weitere Nahrungsmittel, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend normale Vormischung, Maismehl, Baumwollsamen, Gluten, Mais-Rüben-Silage, Zuckerrübenpulp, Apfelpulp, Raigras, Schwingel, Alfalfa, Futterkonzentrat, und/oder Futterzusatz, umfasst.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 29, wobei das Futtermaterial 120 bis 300 ppm des Cysteamin, eines Salzes oder einer Kombination davon oder vorzugsweise 200 bis 650 ppm des Cysteamin, eines Salzes oder einer Kombination davon im Trockenzustand umfasst.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 22 bis 29, wobei das Futtermaterial im Wesentlichen 400 bis 1000 ppm der Mischung oder 1000 bis 2174 ppm in ihrem Trockenzustand, umfasst.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

