



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 00 423 T2** 2005.05.19

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 391 155 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 00 423.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 425 703.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **15.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.05.2005**

(51) Int Cl.7: **A23K 1/16**

**A23K 1/18, A23L 3/34, A23P 1/04**

(30) Unionspriorität:

**MI20021427 28.06.2002 IT**

(73) Patentinhaber:

**Vetagro S.r.l., Reggio Emilia, IT**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLÉ, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**Piva, Andrea, Bologna, IT; Tedeschi, Maurizio, Reggio Emilia, IT**

(54) Bezeichnung: **Eine in Futter verwendbare und eine Matrix mit verzögerter Freisetzung enthaltende Zusammensetzung, Verfahren zur Herstellung derselben und ihre Verwendung**

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**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Verwendung bei tierischer Fütterung umfassend eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung und ein Verfahren zur Herstellung dieser Zusammensetzung.

**[0002]** Weiter betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung dieser Zusammensetzung zur Konservierung und Säuerung von Futter für monogastrische Tiere, einschließlich Schweine, Schafe, Kaninchen, Geflügel, Pferde, Haustiere und Menschen.

**[0003]** Es ist bekannt, daß Schweinchen (und auch andere Tierarten) eine niedrige gastrische Sekretion von Chlorwasserstoff aufweisen.

**[0004]** Das niedrige Gehalt von Chlorwasserstoff ermöglicht jedenfalls die Verdauung von Milchproteinen, es genügt aber nicht zu einer vollen Verdauung von Proteinen verschiedenen Ursprungs (z. B. Soja-, Kartoffel- und Fischproteinen).

**[0005]** Deshalb ist die Sekretionskraft der Schweinchen für Milchfütterung geeignet, sie ist aber ungenügend, wenn die Zuchttechniken und Fütterungsverordnungen ein frühes Absetzen vorsehen.

**[0006]** Bei der Vor-Absetzensstufe stellt die Fermentation von in Milch vorliegender Laktose, bedingt durch die autochthone Flora, den besten Schutz gegen ungewünschte Mikroflora dar.

**[0007]** Durch das Absetzen verringert sich stark die Einbringung von Laktose und Tiere sollten andere Schutzmechanismen entwickeln, um die Wucherung von Enterobakterien zu behindern.

**[0008]** Die zunehmende Sekretion von gastrischem Chlorwasserstoff, die sich nach dem Absetzen langsam entwickelt, bildet eine ungünstige Umgebung für den Zugang von pathogenen Mikroorganismen in den Darmabschnitt.

**[0009]** Es ist auch bekannt, daß der pH-Wert im Magen-Darm-System von dem jeweiligen Abschnitt abhängt.

**[0010]** Nämlich hat der Magen einen pH-Wert von 2.0–5.0; das Duodenum hat einen pH-Wert von 4 bis 6; der Leerdarm hat einen pH-Wert von 6.0 bis 7.0; der Blinddarm hat einen pH-Wert von 6.0 bis 6.5; und letztlich hat der Grimmdarm einen pH-Wert von 6.5 bis 7.0.

**[0011]** Bekannt ist die „Sperrwirkung“ der sauren Umgebung im Magensystem als Schutz gegen Bakterien zur Begrenzung der Wucherung von pathogenen Bakterien in Tieren.

**[0012]** Im allgemeinen behindert die saure Umgebung den Wuchs von Bakterien- und Pilzzellen und einige Säurenarten können auch der Keimung und dem Wuchs von Bakteriensporen entgegenwirken. Bekannt sind nämlich gekapselte Säuren zur Konservierung von Nahrungsmitteln, wie es z. B. in US 3 692 534, JP 54 080 439 und JP 54 157 821 beschrieben ist.

**[0013]** Jedoch kann sich ein mikrobieller Widerstand gegen weiche organische Säuren bilden, der mit verschiedenen Mechanismen verbunden ist.

**[0014]** Bei Bakterien sind deren intrinsischen Mechanismen von veranlassbarem Widerstand gegen diese Verbindungen gut bekannt.

**[0015]** Konservierungsmittel können einfach bis in die Zellen von gram-positiven Bakterien hineinreichen, deren intrinsische Widerstand verhältnismäßig klein für viele ist. Eine Ausnahme stellen säurenbeständige Bakterien (z. B. Milchsäure-Erzeuger) dar, die einen gut wirkenden Stoffwechsel auch mit verhältnismäßig niedrigen zellplasmatischen pH-Werten beibehalten, wobei sie dann die Speicherung von organischen Säuren innerhalb der Zelle tolerieren.

**[0016]** Bei gram-negativen Bakterien sind die Widerstandsmechanismen komplexer.

**[0017]** In den letzten Zeiten sind die Widerstandsmechanismen, die in Mikroorganismen veranlassen werden können, ausführlich untersucht worden.

**[0018]** Es ist bekannt, daß bakterielle Zellen viele Faktoren, die zu einer virtuellen Belastung führen können, in ihrer natürlichen Umgebung treffen, wie z. B. einen sehr niedrigen pH-Wert im Magen oder das physiologische Vorliegen von großen Mengen weicher organischer Säuren (flüchtiger Fettsäuren) im Darm.

**[0019]** Tatsächlich können einige pathogene Organismen eine Säurentoleranzantwort entwickeln, die aus einem komplexen Verteidigungssystem besteht, bei dem die Zellen bei sinkenden pH-Werten bis 3 leben können. Weiter hat man auch beobachtet, daß eine Toleranzantwort zu weichen organischen Säuren nach einem Aussetzen bei einem pH-Wert unter 3 vorliegt.

**[0020]** Eine solche Situation kann auftreten und u. a. zu einer Zunahme des pathogenen Charakters (minimaler Infektionsdosis) einiger Enterobacteriaceae.

**[0021]** Weiter können einige Bakterien, wie z. B. *Salmonella typhimurium*, eine Toleranzantwort zu Säuren mit pH-Wert von 3 nach einem vorherigen Aussetzen zu einer weichen Säure mit pH-Wert von 5.

**[0022]** Deshalb erfordert man eine Zusammensetzung, die die Entwicklung und Wucherung von pathogenen Bakterien und Pilzen im Futter und im tierischen Magen-Darm-System behindern kann.

**[0023]** Insbesondere erfordert man eine Zusammensetzung zur Fütterung von monogastrischen Tieren, umfassend eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung und eine ausgewählte Mischung von Wirkstoffen, die die Entwicklung von ungewünschter Mikroflora im Futter behindern kann.

**[0024]** Weiter erfordert man eine Zusammensetzung zur Verwendung im zootecnischen und tierärztlichen Bereich, umfassend eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung und eine ausgewählte Mischung von Wirkstoffen, die das Gehalt von Mikroben im Darm regeln kann, um die Wucherung von ungewünschter Darm-Mikroflora in Tieren zu behindern.

**[0025]** Ein Hauptziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Zusammensetzung zur Fütterung von monogastrischen Tieren bereitzustellen, umfassend eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung und eine ausgewählte Mischung von Wirkstoffen.

**[0026]** Ein anderes Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Vorbereitung dieser Zusammensetzung bereitzustellen.

**[0027]** Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine besondere Matrix bereitzustellen, die die Bestandteile der ausgewählten Mischung von Wirkstoffen im Magen-Darm-Abschnitt von Tieren, einschließlich Menschen, tragen und gesteuert freisetzen kann.

**[0028]** Letztlich besteht ein noch weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung darin, die Verwendung einer Matrix bereitzustellen, die eine ausgewählte Mischung von Wirkstoffen zur Vorbereitung einer Zusammensetzung zur Behandlung von Darm-Dysmikrobismus tragen und freisetzen kann.

**[0029]** Diese und andere Ziele, die aus der folgenden ausführlichen Beschreibung ergeben, sind von dem Anmelder erreicht worden, der eine Zusammensetzung zur Fütterung von monogastrischen Tieren vorbereitet hat.

**[0030]** Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Zusammensetzung zur Fütterung von monogastrischen Tieren, umfassend eine Fettmatrix mit gesteuerter Freisetzung und eine ausgewählte Mischung von Wirkstoffen, wie sie in Anspruch 1 definiert ist.

**[0031]** Bevorzugt liegt die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung in mikrokapselnder Form vor.

**[0032]** Vorteilhaft weist die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung ein breites Wirkungsspektrum zur Regelung des bakteriellen Stoffwechsels und zur Freisetzung der Wirkstoffen im tierischen Magen-Darm-Abschnitt auf. Weiter weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine zeitlich konstante Aktivität auf, die sich auch nach Futtereinnahme durch das Tier fortsetzt.

**[0033]** Ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Vorbereitung dieser Zusammensetzung, dessen Merkmale in den beiliegenden Ansprüchen aufgeführt sind.

- [0034]** Der Anmelder hat eine besondere Fettmatrix mit langsamer Freisetzung verbessert.
- [0035]** Die Fettmatrix gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst mindestens ein hydriertes pflanzliches Triglyzerid.
- [0036]** Die Fettmatrix gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst tierische Triglyceride oder deren Mischungen.
- [0037]** Die hydrierten pflanzlichen Triglyceride sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend: Palmbutter, Sonnenblumenöl, Maisöl, Rüböl, Erdnussöl und Sojaöl.
- [0038]** Alternativ können Mischungen von hydrierten Triglyceriden in veränderbaren Verhältnissen der einzelnen Bestandteile eingesetzt werden.
- [0039]** Die tierischen Triglyceride sind ausgewählt aus: Rindertalg und Schweinfett.
- [0040]** Die Matrix umfasst auch besondere Zusatzmittel. Diese Zusatzmittel sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend:  
pyrogene Kieselsäure, Kalziumstearat, Magnesiumstearat, Kalziumsulfat.
- [0041]** Die verwendeten Zusatzmittel führen zu einer Zunahme der Viskosität dieser Matrix und zu einer Verringerung ihrer Permeabilität.
- [0042]** Bevorzugt umfasst die Fettmatrix diese Zusatzmittel in einer Menge von 0.1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht dieser Fettmatrix; z. B. von 1 bis 20%.
- [0043]** Die Fettmatrix mit gesteuerter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung, in die eine besondere Mischung von Wirkstoffen zur Vorbereitung einer Zusammensetzung zur Verwendung im zootecnischen und tierärztlichen Bereich dispergiert wird, weist einige Vorteile auf.
- [0044]** Ein erster Vorteil besteht darin, daß aufgrund der funktionellen Stabilität zum Druck, dem diese Zusammensetzung während ihrer Verwendung zur Vorbereitung von Vormischungen oder Futterzusätzen oder Fertigfutter ausgesetzt wird, verbesserte rheologische Eigenschaften erreicht werden.
- [0045]** Die Eigenschaften von Wirkstoffen-Freisetzung werden optimiert, denn das Lösen dieser Matrix innerhalb den verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten entwickelt sich stufenweise.
- [0046]** Durch den Angriff der Verdauungsekretionen ermöglicht die Matrix gemäß der vorliegenden Erfindung, eine langsame und graduelle zeitabhängige Freisetzung der Wirkstoffe zu erreichen.
- [0047]** Zum Beispiel sieht ein Verfahren zur Vorbereitung der Matrix mit gesteuerter Freisetzung vor, daß diese Fettmatrix in einen mit Heizungs- und Mischvorrichtungen vorgesehenen Behälter vorgelegt wird. Die Temperatur des Behälters wird dann zu 80 bis 120°C gebracht und die Matrix wird unter Rühren bis zur Schmelzung gehalten.
- [0048]** Der geschmolzene Matrix werden dann die Zusatzmittel zugesetzt. Die Rühren- und Temperaturbedingungen werden gehalten, bis eine homogene Mischung erreicht wird. Während dieser Stufe können Emulgiermittel zur homogenen Mischung zugesetzt werden.
- [0049]** Der Anmelder hat eine mikrogekapselte Zusammensetzung verbessert. Diese Zusammensetzung liegt in der physikalischen Form von Kugeln mit einem Diameter von 100 bis 2000 Mikron vor, wobei in jeder Kugel die Wirkstoffe innerhalb der Matrix und dann getrennt vom Außen gekapselt sind.
- [0050]** Diese Zusammensetzung umfasst eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung, in die eine ausgewählte Mischung von Wirkstoffen dispergiert wird.
- [0051]** Die natürlichen oder naturähnlichen Aromastoffe sind z. B. ausgewählt aus Kräutermischungen und Pflanzenextrakten, Ölharzen, ätherischen Ölen oder (Generally Recognized As Safe – GRAS) Würzmitteln und Duffen wie natürlichen Zusatzmitteln, z. B. Knoblauch (*Allium sativum*), Origanum, und den Hauptbestandteilen seiner ätherischen Öle, wie Carvacrol, p-Cymen, γ-Terpinen. Ätherische Öle sind reich an aromatischen

Verbindungen, die aus Pflanzen durch verschiedene Vorgänge extrahiert werden, wie z. B. Wasser- oder Dampfdestillation, Extraktionen mit Lösungsmitteln oder hyperkritische Extraktionen. Sie können aus Blumen, Saatgut, Laub, Wurzeln oder aus der ganzen Pflanze extrahiert werden.

**[0052]** Wenn diese Produkte extrahiert und dann konzentriert werden, sollte man auf die Reinheit der zu extrahierenden Pflanze beachten, um die Extraktion und Konzentration auch von Mykotoxinen, die durch epiphytische Pilze oder Alkaloide von tierschädlichen Pflanzen erzeugt werden, zu vermeiden.

**[0053]** Die chemische Zusammensetzung von ätherischen Ölen kann sehr komplex sein und auch Terpenoide, Phenolsäuren und Flavonoide mit Antioxidations- und Antimikrobeneigenschaften umfassen. Die Flavonoide können auch als Chelationsmittel für Metalle, wie Kupfer und Eisen, die bekannte Oxidationsmittel sind, dienen.

**[0054]** Andere Beispiele sind Salbei, Rosmarin und Vanille.

**[0055]** Neben den natürlichen Aromastoffen können naturähnliche Stoffe verwendet werden, die durch ihren Reinheitswert eine höhere Formulationsbeständigkeit ermöglichen.

**[0056]** Die Mikroapsulation dieser Stoffe führt zu einer Begrenzung der Verlust der flüchtigste Bestandteile bei der Futtermittelvorbereitung und -lagerung und zu einer Regelung der Freisetzung von Düften und Aromastoffen, um dem Tier einen stabilisierten und appetitanregenden Futter zu liefern und eine langsame Freisetzung dieser Aromastoffe im Magen-Darm-Abschnitt zu erlauben.

**[0057]** Die Mischung mit 5% von natürlichen oder naturähnlichen Aromastoffen liegt in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-% vor, bezogen auf das Gesamtgewicht der Endzusammensetzung; bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-%.

**[0058]** Bevorzugt kann die Mischung von Säuren noch weitere für Tiere physiologisch nützlichen Nahrungsbestandteile enthalten.

**[0059]** Bevorzugt umfasst die Zusammensetzung die Matrix mit gesteuerter Freisetzung in einer Menge von 40 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

**[0060]** Bevorzugt umfasst die Zusammensetzung die Mischung von organischen und/oder anorganischen Säuren in einer Menge von 30 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

**[0061]** Die Mischung von Wirkstoffen umfasst organische und anorganische Säuren aus der Gruppe umfassend: Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Äpfelsäure und Sorbinsäure.

**[0062]** Ameisensäure ist in der Mischung von Säuren in einer Menge von 0.1 bis 50 Gew.-% enthalten; bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-%; und deren Salze z. B. Kalziumformiat in einer Menge von 5 bis 15 Gew.-%.

**[0063]** Milchsäure (auf 50% Kieselgel absorbiert) ist in der Mischung von Säuren in einer Menge von 0.1 bis 50 Gew.-% enthalten; bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-%.

**[0064]** Zitronensäure ist in der Mischung von Säuren in einer Menge von 0.1 bis 60 Gew.-% enthalten; bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-%.

**[0065]** Fumarsäure ist in der Mischung von Säuren in einer Menge von 0.1 bis 60 Gew.-% enthalten; bevorzugt von 5 bis 20 Gew.-%.

**[0066]** Äpfelsäure ist in der Mischung von Säuren in einer Menge von 0.1 bis 60 Gew.-% enthalten; bevorzugt von 5 bis 15 Gew.-%.

**[0067]** Sorbinsäure ist in der Mischung von Säuren in einer Menge von 0.1 bis 60 Gew.-% enthalten; bevorzugt von 5 bis 20 Gew.-%; und deren Salze z. B. Kaliumsorbat in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%.

**[0068]** Nun werden einige Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung nur als Beispiele aufgeführt:

1. 12,5% Ameisensäure, 37,5 Milchsäure und 50% Matrix.
2. 10% Zitronensäure, 20% Fumarsäure, 10% Äpfelsäure, 1% Sorbinsäure, 15% Orthophosphorsäure und

44% Matrix.

3. 8% Zitronensäure, 8% Äpfelsäure, 18% Fumarsäure, 10% Sorbinsäure, 8% Orthophosphorsäure, 4% Mischung von natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoffen und 44% Matrix.

4. 35% Kalziumformiat, 10% Fumarsäure, 10% Sorbinsäure und 45% Matrix.

5. 14% Kalziumformiat, 7% Kalziumpropionat, 23% Fumarsäure, 5% Kaliumsorbat und 51% Matrix.

6. 32% Kalziumformiat, 5% Kalziumpropionat, 8% Kaliumsorbat, 5% Mischung von natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoffen und 50% Matrix.

7. 20% Fumarsäure, 10% Äpfelsäure, 10% Zitronensäure, 10% Orthophosphorsäure und 50% Matrix.

8. 34% Kalziumformiat, 1% Kalziumpropionat, 15% Kaliumsorbat und 50% Matrix.

**[0069]** Die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung weist einige Vorteile auf.

**[0070]** Ein Vorteil besteht in einer langsamer Freisetzung der in der Matrix dispergierten Stoffe im Magen-Darm-Abschnitt der verschiedenen Tiere, für die sie hergestellt sind.

**[0071]** Versuche haben gezeigt, daß keine unmittelbare Freisetzung im Magensystem aufgrund der Änderung von pH-Wert (bei sehr sauren pH-Werten) stattfindet, sondern eine graduelle Freisetzung im Leerdarm aufgrund der Wirkung von Verdauungsenzymen.

**[0072]** Ein anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Vorbereitung der Zusammensetzung umfassend eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung, bei dem der wie vorher beschrieben vorbereiteten Matrix die Wirkstoffen zugesetzt werden. Es wird bei einer Temperatur von 55 bis 70°C homogenisiert. Dann wird die Suspension im Kühlraum bei einer Temperatur unter 15°C gesprüht.

**[0073]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung dieser Zusammensetzung als solche oder bei der Vorbereitung von Futtern und/oder Vormischungen zur Verwendung im zootecnischen und tierärztlichen Bereich zum Füttern von Geflügel, Schweinen und jungen Kalben (deren Vormagen noch nicht arbeitet).

**[0074]** Praktisch ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung in der Lage, die darin dispergierten Wirkstoffe zu schützen und tragen. Zum Beispiel umfassen diese Wirkstoffe Arzneimittel wie: Antibiotika, Impfstoffe, entzündungshemmende Mittel und Antihistaminika.

**[0075]** Diese Wirkstoffe und/oder Arzneimittel werden im Darm freigesetzt.

**[0076]** Eine bevorzugte Ausgestaltung betrifft die Verwendung dieser Zusammensetzung umfassend Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten in Intensivzuchtstätten.

#### Versuche

**[0077]** Die Untersuchung bezweckt die in-vivo Überprüfung der Wirkung des Schutzes der Zusammensetzung umfassend eine Matrix mit gesteuerter Freisetzung auf die Entwicklung der Freisetzung von geschützten Molekülen, z. B. Sorbinsäure und ätherischen Ölen, in den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Systems, wobei gleichzeitig die möglichen Interferenzen dieser freigesetzten Moleküle auf der Entwicklung der durch Mikroorganismen erzeugten Fermentationen kontrolliert werden.

**[0078]** Die Kontrolle des Gehaltes aus den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Systems hat es erlaubt, die betroffenen Moleküle in mikrogekapselter Form (Sorbinsäure und ätherische Öle) in Konzentrationen zu finden, die stufenweise von Magen bis zu Grimmdarm für Sorbinsäure und bis zu Leerdarm für ätherische Öle abnehmen.

**[0079]** Sorbinsäure weist eine Reduktion ihrer Konzentration von proximalem Leerdarm bis zu Grimmdarm auf, während die Schutzwirkung für ätherisches Öl bis zu distalem Leerdarm stattfindet.

**[0080]** Bei derselbe Zusammensetzung mit Sorbinsäure und ätherischen Ölen in nicht-mikrogekapselter Form konnte die vorgenannten Moleküle nur bis zu Pfortner ermittelt werden.

**[0081]** Die verwendete Schutzart führt zu einer präzisen Spätwirkung, weil sie die Verfügbarkeit dieser geschützten Moleküle, Sorbinsäure und ätherischer Öle, in den verschiedenen kontrollierten Magen-Darm-Abschnitten verändert. Die Entwicklung der Fermentationen wird natürlich von den Behandlungen beeinflusst.

**[0082]** Das folgende Versuchsmodell war verwendet:

1. Kontrollgruppe: Tiere mit einer konventionellen Nahrung ohne Zusatz von Arzneimitteln oder von den betroffenen Stoffen. Am Ende der Versuchszeit wurden fünf Tiere mit einem lebenden Gewicht entsprechend dem Durchschnitt ihrer Gruppe zum Töten ausgewählt. Von den gerade getöteten Tieren wurden verschiedene Magen-Darm-Abschnitte (Magen, proximaler und distaler Leerdarm, Krummdarm, Blinddarm, Sigma-Grimmdarm) entnommen.
2. Gruppe behandelt mit einer mikrogekapselten Zusammensetzung mit gesteuerter Freisetzung gemäß der vorliegenden Erfindung: Tiere mit einer konventionellen Nahrung, deren Zusammensetzung dieselbe wie die Kontrollgruppe war, mit dem Zusatz einer Menge von 0.5% für 0–15 Versuchstage. Am Ende der Versuchszeit wurden fünf Tiere mit einem lebenden Gewicht entsprechend dem Durchschnitt ihrer Gruppe zum Töten ausgewählt. Von den gerade getöteten Tieren wurden verschiedene Magen-Darm-Abschnitte (Magen, proximaler und distaler Leerdarm, Krummdarm, Blinddarm, Sigma-Grimmdarm) entnommen.
3. Gruppe behandelt mit einer (nicht-mikrogekapselten) Mischung, die die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wiedergibt: Tiere mit einer konventionellen Nahrung, deren Zusammensetzung dieselbe wie die Kontrollgruppe war, mit dem Zusatz einer Menge von 0.5% für 0–15 Versuchstage. Am Ende der Versuchszeit wurden fünf Tiere mit einem lebenden Gewicht entsprechend dem Durchschnitt ihrer Gruppe zum Töten ausgewählt. Von den gerade getöteten Tieren wurden verschiedene Magen-Darm-Abschnitte (Magen, proximaler und distaler Leerdarm, Krummdarm, Blinddarm, Sigma-Grimmdarm) entnommen.

**[0083]** Während der ganzen Versuchszeit konnten die Tiere beliebig fressen und trinken.

#### Analyse

**[0084]** Die Analyse an Tierfutter wurden gemäß der Richtlinien der Untersuchungsmethoden für zootechnisches Futter durchgeführt.

**[0085]** Das Magen-Darm-Gehalt wurde an Feuchtigkeit, flüchtigen Fettsäuren, Ammoniak, ätherischem Öl und Sorbinsäure bestimmt.

**[0086]** Die Bestimmung an Feuchtigkeit wurde in einem 80°C warmen Ofen durchgeführt, bis ein konstantes Gewicht der Probe erhalten wurde (ca. 20 Stunden). Die Bestimmung an Fettsäuren und flüchtigen Verbindungen wurde nach dem Verfahren durchgeführt, das von Fussel R. J. und Mc Cailey D. V. (Analist, 112, 1213–1216; 1987) beschrieben war. Die Bestimmung an ätherischem Öl und Sorbinsäure wurde gemäß den folgenden Verfahren durchgeführt:

In indirektem Licht arbeiten.

In einem Zentrifugenröhrchen 50 ml von Probe wiegen, 5 ml von 5% Trichloressigsäure zusetzen, 10 min bei 11000 U/min bei 4°C zentrifugieren, dann auf Papierfilter filtrieren.

20 ml von Filtrat in ein Kjedahl Destillationsproberohr einlegen, 10 ml von HCl 3 N zusetzen, in Dampfstrom 12 min destillieren und das Destillatvolumen messen. Ca. 1 ml des Destillats mit 0.45 Mikron Filtern filtrieren und 30 µl in HPLC einspritzen.

RP-18 Säule (Merck) Eluiermischung H<sub>2</sub>O : CH<sub>3</sub>OH = 75 : 25 bei 1 ml/min Strom, UV-Detektor 1575 (Jasco) bei 245 Nanometer; Spitzenausgang ca. 7.4 min. Bestimmbarkeitsbegrenzung für Sorbinsäure: 0.05 mg/Kg, bezogen auf Anfangsprobe. Wiedererlangung 96.1 ± 2.4%. Alle während des Versuchs gesammelten Daten wurden statistisch verarbeitet.

**[0087]** Eine Varianzuntersuchung wurde unter Verwendung von Anova-Methode mit Wartler-Test und mit Newman-Post-Test durchgeführt. Die Unterschiede wurden bei P < 0.05 als bedeutend betrachtet.

#### Ergebnisse

Beurteilung der Untersuchungsdaten bezogen auf die Kontrollen des Magen-Darm-Gehaltes der verschiedenen Gruppen

**[0088]** Sorbinsäure ist in den aus der Kontrollgruppe entnommenen Proben abwesend, während sie kann in den verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten der mit der Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung und mit der die (nicht-mikrogekapselte) Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wiedergebenden Mischung behandelten Gruppe bestimmt werden.

**[0089]** Das Gehalt an Sorbinsäure ist hoch in den Magenproben, mit ähnlichen Werten in den Gruppen, die

mit der Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung und mit der die (nicht-mikrogekapselte) Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wiedergebenden Mischung behandelt wurden, während ein großer Unterschied ab dem ersten Darm-Abschnitt (proximalen Leerdarm) beobachtbar ist.

**[0090]** Bei der mit der Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung behandelten Gruppe nimmt das Gehalt von Sorbinsäure in den verschiedenen Darm-Abschnitten sehr langsam ab, und eine kleine Menge davon liegt noch im Grimmdarm; bei den Darm-Abschnitten der mit der die (nicht-mikrogekapselte) Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wiedergebenden Mischung behandelten Gruppe liegt Sorbinsäure in kleinen Mengen nur im ersten Darm-Abschnitt (proximalen Leerdarm) vor. Ätherisches Öl wurde in einer bedeutenden Menge und mit kleiner Änderbarkeit in den Magenproben der mit der Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung und mit der die (nicht-mikrogekapselte) Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wiedergebenden Mischung behandelten Gruppe bestimmt, während es ist in allen Proben aus Tieren der Kontrollgruppe abwesend.

**[0091]** Bei der mit der Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung behandelte Gruppe kann ätherisches Öl in proximalem und distalem Leerdarm bestimmt werden, aber es ist in den folgenden Darm-Abschnitten abwesend. Dagegen bei der mit der die (nicht-mikrogekapselte) Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung wiedergebenden Mischung behandelten Gruppe liegt ätherisches Öl nur in Magenproben vor (mit ähnlichen Konzentrationen wie in der mit der Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung behandelten Gruppe).

#### Schlussfolgerungen der Versuche

**[0092]** Die verwendete Schutzart führt zu einer präzisen Spätwirkung, weil sie die analytische Bestimmbarkeit, und deshalb die Verfügbarkeit, der geschützten Moleküle, besonders Sorbinsäure und ätherischen Öl, in den verschiedenen kontrollierten Magen-Darm-Abschnitten verändert.

**[0093]** Deshalb beeinflussen die verschiedenen Mikroorganismen, die in den verschiedenen Abschnitten des MagenDarm-Systems vorliegen, die Entwicklung der Fermentationsvorgänge.

Tabelle 1: analytische Eigenschaften von Nahrungen in der Periode 0–15 Tage (Daten in Prozent von Trockensubstanz)

		Kontroll- gruppe	Mikroge- kapselte Zusam- mensetz.	NICHT- mikroge- kaps. Zu- sammens.
Trockensubstanz	%	90.49	90.59	90.47
Rohe Proteine	%	18.32	17.94	18.27
Rohe Fette	%	6.61	6.69	6.49
Rohes Ballaststoff	%	3.81	4.03	3.01
Aschen	%	6.66	6.59	6.76
Stärke	%	45.64	44.40	44.46
Verdaubare Energie <sup>1</sup>	kcal/kg	3848	3846	3854
Reinenergie <sup>2</sup>	kcal/kg	2755	2755	2753

<sup>1</sup>Whittemore (1980);<sup>2</sup> Gemäß Noblet (1994)

[0094] [Fig. 1](#): Konzentration von Sorbinsäure als Mikromolen/Gram Trockensubstanz in verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten;

[0095] [Fig. 2](#): Konzentration von ätherischem Öl als Nanomolen/Gram Trockensubstanz in verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten;

[0096] [Fig. 3](#): Konzentration von Milchsäurebakterien in Leerdarm als log CFU/g Kot in den drei verwendeten Gruppen;

[0097] [Fig. 4](#): Konzentration von Milchsäurebakterien in Blinddarm als log CFU/g Kot in den drei verwendeten Gruppen;

[0098] [Fig. 5](#): Konzentration von Coli spp. in Leerdarm als log CFU/g Kot in den drei verwendeten Gruppen;

[0099] [Fig. 6](#): Konzentration von Coli spp. in Blinddarm als log CFU/g Kot in den drei verwendeten Gruppen;

[0100] [Fig. 7](#): pH-Wert-Entwicklung in den verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten der drei verwendeten Gruppen; und

[0101] [Fig. 8](#): Konzentration von Milchsäure als Nanomolen/Gram Trockensubstanz in verschiedenen Magen-Darm-Abschnitten.

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Fütterung von monogastrischen Tieren, umfassend eine Fettmatrix mit gesteuerter Freisetzung und eine Mischung von Wirkstoffen, wobei  
– die Fettmatrix mit gesteuerter Freisetzung mindestens ein hydriertes pflanzliches Triglycerid umfasst;

**dadurch gekennzeichnet**, daß:

– die Mischung von Wirkstoffen aus mindestens einer organischen Säure oder einem Salt dieser organischen Säure und mindestens einem natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoff besteht, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend:

- Ameisensäure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- Milchsäure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- Zitronensäure in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- Fumarsäure in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- Äpfelsäure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- Sorbinsäure in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- das Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend: Kräutermischungen, Pflanzenextrakte, Ölharze, Würzmittel oder natürliche Dufte.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettmatrix tierische Triglyceride oder Mischungen von hydrierten pflanzlichen und tierischen Triglyceriden umfasst.

3. Zusammensetzung nach Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die hydrierten pflanzlichen Triglyceride ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend: hydriertes Palmbutter, hydriertes Sonnenblumenöl, hydriertes Maisöl, hydriertes Rüböl, hydriertes Erdnussöl und hydriertes Sojaöl.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die tierischen Triglyceride ausgewählt sind aus Rindertalg und/oder Schweinfett.

5. Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Zusatzmittel weiter umfasst, das ausgewählt ist aus: pyrogener Kieselsäure, Kalziumstearat, Magnesiumstearat und Kalziumsulfat.

6. Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung mikrokapselt ist und als Kugeln mit einem Diameter von 100 bis 2.000 Mikron vorliegt, wobei in den Kugeln die Wirkstoffe in der Matrix getrennt vom Außen gekapselt sind.

7. Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Orthophosphorsäure weiter umfasst, bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.

8. Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mischungen von organischen Säuren und Salzen dieser organischen Säuren enthält.

9. Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze organischer Säuren ausgewählt sind aus:

- Kalziumformiat, bevorzugt in einer Menge von 5 bis 35 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
- Kaliumsorbat, bevorzugt in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.

10. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 9, umfassend die folgenden Schritte:

- Vorlegen einer homogenen Masse umfassend eine geschmolzene Fettmatrix und Zusatzmittel in einen Behälter, wobei diese Zusatzmittel ausgewählt sind aus pyrogener Kieselsäure, Kalziumstearat, Magnesiumstearat und Kalziumsulfat;
- Dispergieren in der homogenen Masse einer Mischung von Wirkstoffen, die aus mindestens einer organischen Säure und/oder deren Salzen und mindestens einem Aromastoff besteht, und
- Besprühen der aus dem vorherigen Schritt erhaltenen Masse in einem kalten Raum.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die die geschmolzene Fettmatrix enthaltende homogene Masse unter Rühren bei einer Temperatur von 80 bis 120°C gehalten ist.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung von Wirkstoffen in der homogenen Masse dispergiert wird, wobei die letztere unter Rühren bei einer Temperatur von 55 bis 70°C gehalten ist.

13. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der kalte Raum bei einer Temperatur unterhalb 15°C liegt.
14. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettmatrix tierische Triglyceride oder Mischungen von hydrierten pflanzlichen und tierischen Triglyceriden umfasst.
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die pflanzlichen Triglyceride hydriert sind, wobei sie bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend: Palmbutter, Sonnenblumenöl, Maisöl, Rüböl, Erdnussöl und Sojaöl.
16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die tierischen Triglyceride ausgewählt sind aus Rindertalg und/oder Schweinfett.
17. Verfahren nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung mikrogekapselt ist und als Kugeln mit einem Durchmesser von 100 bis 2.000 Mikron vorliegt, wobei in den Kugeln die Wirkstoffe in der Matrix getrennt vom Außen gekapselt sind.
18. Verfahren nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 10 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Säure Orthophosphorsäure ist, bevorzugt in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.
19. Verfahren nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 10 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus:
- Ameisensäure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
  - Milchsäure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
  - Zitronensäure in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
  - Fumarsäure in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
  - Äpfelsäure in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
  - Sorbinsäure in einer Menge von 0,1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.
20. Verfahren nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 10 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Salze organischer Säuren ausgewählt sind aus:
- Kalziumformiat, bevorzugt in einer Menge von 5 bis 35 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung;
  - Kaliumsorbat, bevorzugt in einer Menge von 5 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Zusammensetzung.
21. Verfahren nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 10 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoffe ausgewählt sind aus: Kräutermischungen, Pflanzenextrakten, Ölharzen, Würzmitteln oder natürlichen Düften.
22. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend eine Fettmatrix mit gesteuerter Feisetzung und eine Mischung von Wirkstoffen, wobei:
- die Mischung von Wirkstoffen aus mindestens einer organischen Säure oder einem Salt dieser organischen Säure und mindestens einem natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoff besteht, wobei das Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend: Kräutermischungen, Pflanzenextrakte, Ölharze, ätherische Öle, Würzmittel oder natürliche Düfte
- zur Verminderung oder Behinderung der Entwicklung und/oder Wucherung von Bakterien und pathogenen Pilzen in Futtern und/oder in Vormischungen zur Fütterung von monogastrischen Tieren.
23. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend eine Fettmatrix mit gesteuerter Feisetzung und eine Mischung von Wirkstoffen, wobei:
- die Mischung von Wirkstoffen aus mindestens einer organischen Säure oder einem Salt dieser organischen Säure und mindestens einem natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoff besteht, wobei das Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend: Kräutermischungen, Pflanzenextrakte, Ölharze, ätherische Öle, Würzmittel oder natürliche Düfte
- zur Vorbereitung eines Futters zur Verwendung im zotechnischen und tierärztlichen Bereich zur Verminderung und Behinderung der Entwicklung und/oder Wucherung von Bakterien und pathogenen Pilzen im tierischen Magen-Darm-System.

24. Verwendung einer Zusammensetzung umfassend eine Fettmatrix mit gesteuerter Freisetzung und eine Mischung von Wirkstoffen, wobei:

– die Mischung von Wirkstoffen aus mindestens einer organischen Säure oder einem Salt dieser organischen Säure und mindestens einem natürlichen und/oder naturähnlichen Aromastoff besteht, wobei das Aromastoff ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend: Kräutermischungen, Pflanzenextrakte, Ölharze, ätherische Öle, Würzmittel oder natürliche Düfte

zur Vorbereitung eines Futters zur Fütterung von monogastrischen Tieren, das das Gehalt von Mikroben im Darm regeln kann, um die Wucherung von ungewünschter Darm-Mikroflora in Tieren zu behindern.

25. Verwendung einer Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 22 bis 24, wobei die Fettmatrix mit gesteuerter Freisetzung mindestens ein hydriertes pflanzliches Triglycerid umfasst.

26. Verwendung einer Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 9 zur Verminderung oder Behinderung der Entwicklung und/oder Wucherung von Bakterien und pathogenen Pilzen in Futtern und/oder in Vormischungen zur Fütterung von monogastrischen Tieren.

27. Verwendung einer Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 9 zur Vorbereitung eines Futters zur Verwendung im zootecnischen und tierärztlichen Bereich zur Verminderung und Behinderung der Entwicklung und/oder Wucherung von Bakterien und pathogenen Pilzen im tierischen Magen-Darm-System.

28. Verwendung einer Zusammensetzung nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 9 zur Vorbereitung eines Futters zur Fütterung von monogastrischen Tieren, das das Gehalt von Mikroben im Darm regeln kann, um die Wucherung von ungewünschter Darm-Mikroflora in Tieren zu behindern.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Sorbinsäure

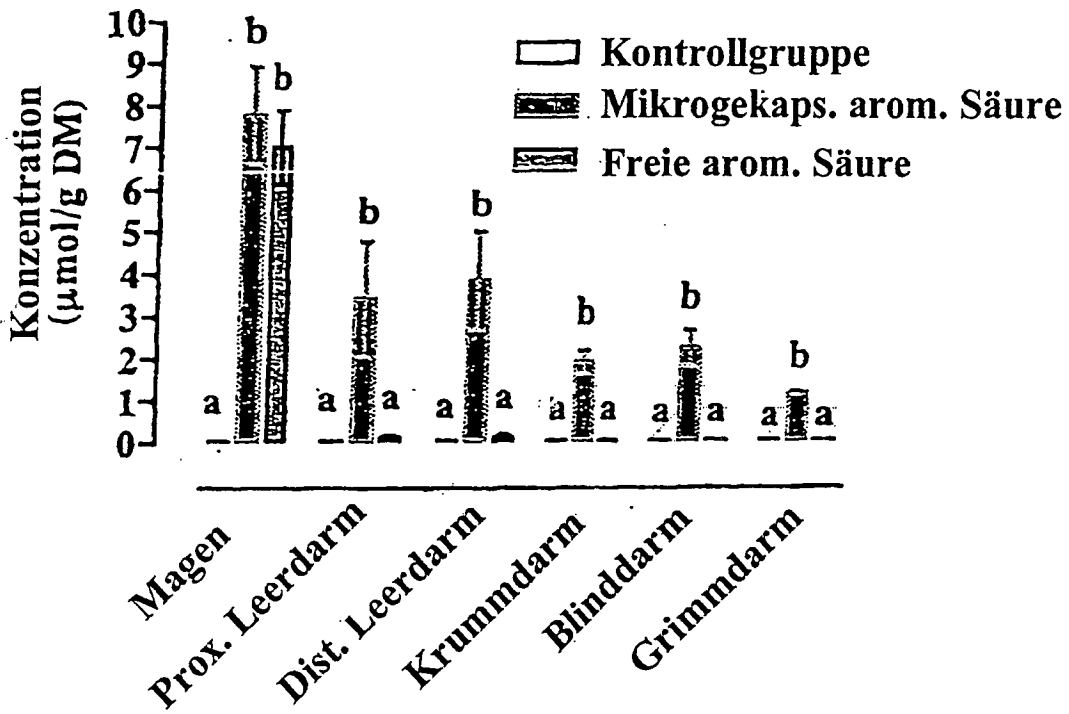


FIG. 1

Ätherisches Öl

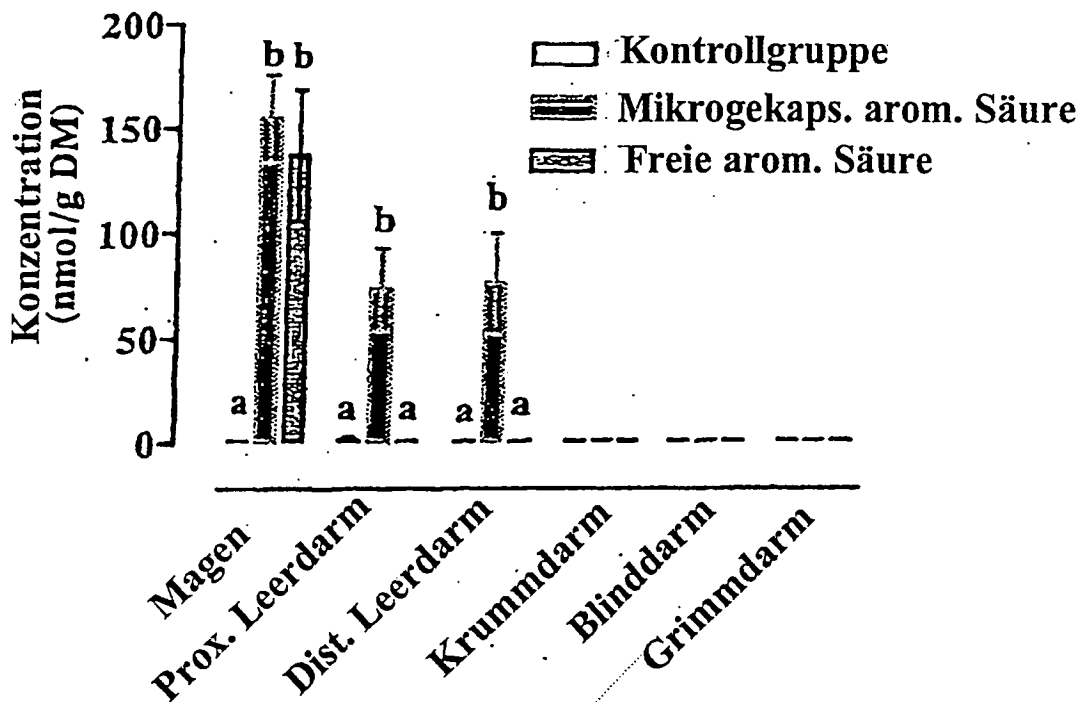


FIG. 2

### Milchsäurenbakterien in Leerdarm

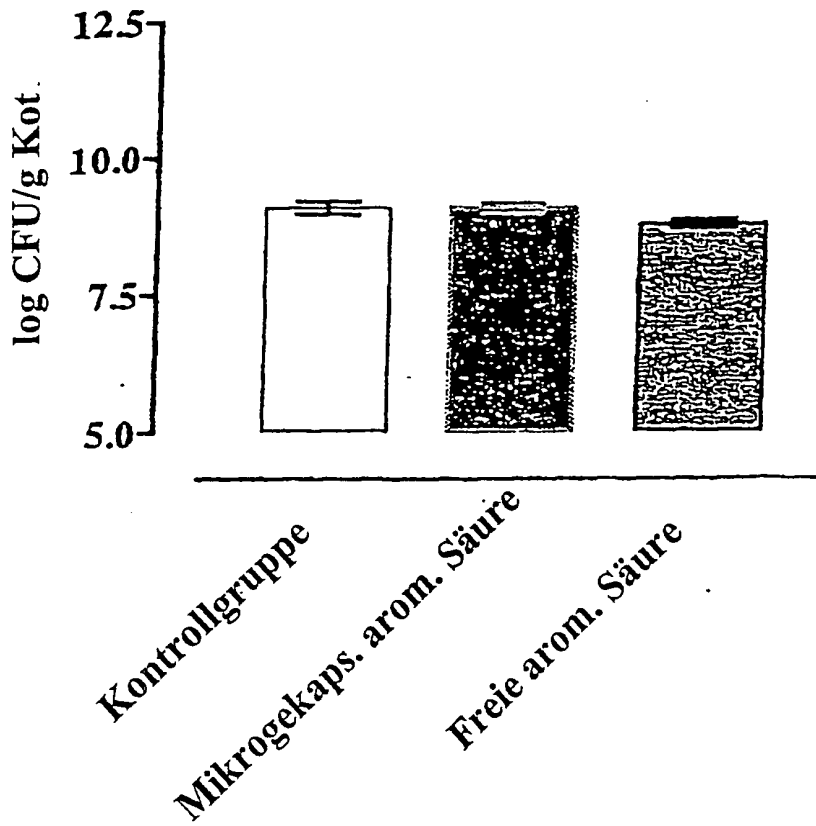


FIG. 3

### Milchsäurenbakterien in Blinddarm

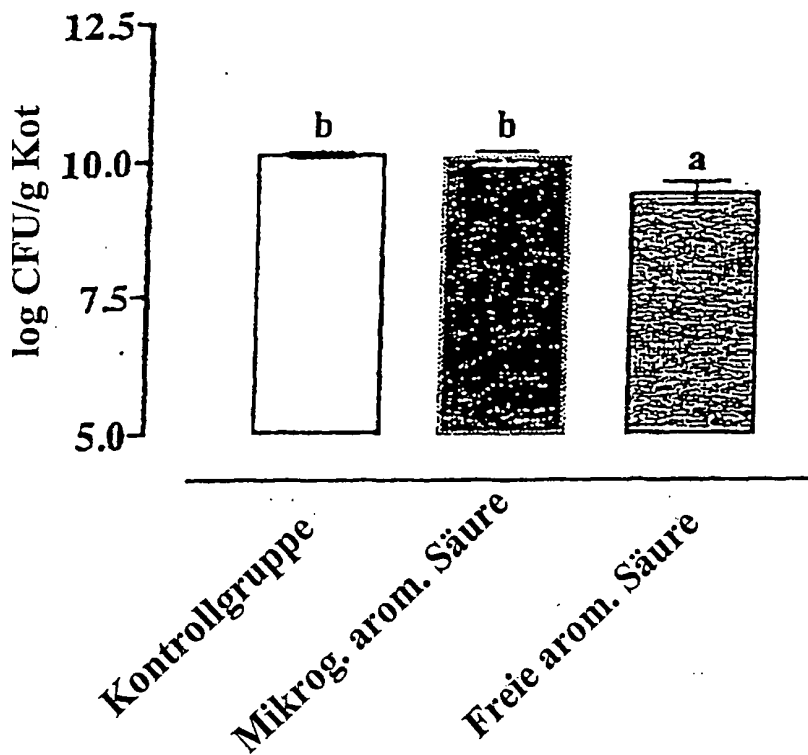


FIG. 4

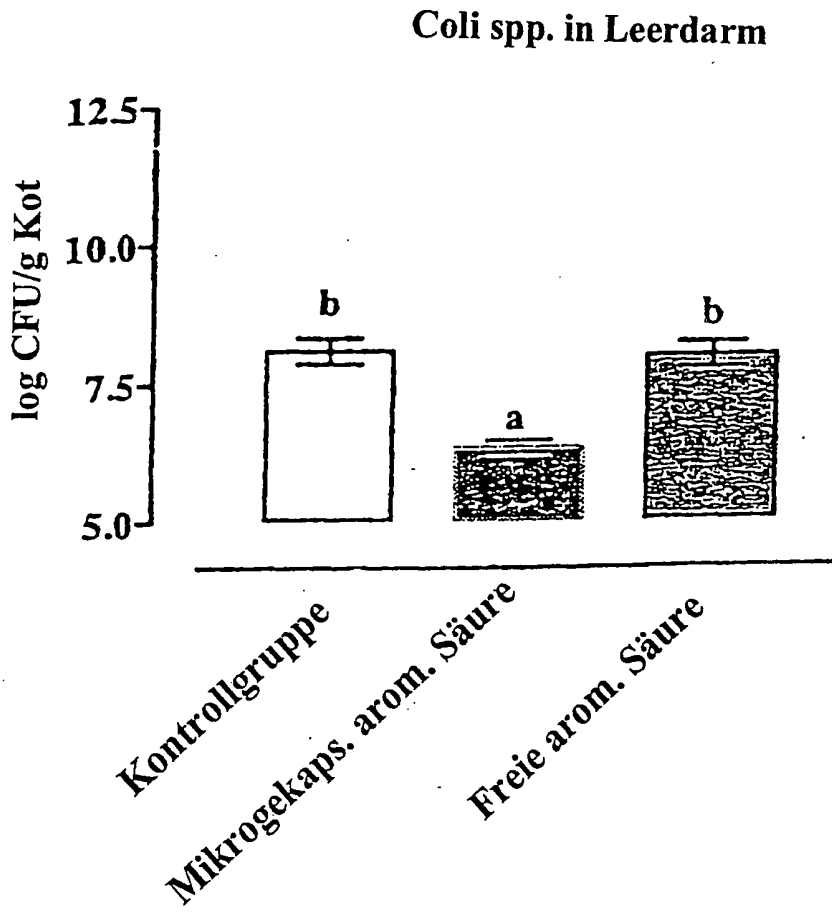


FIG. 5

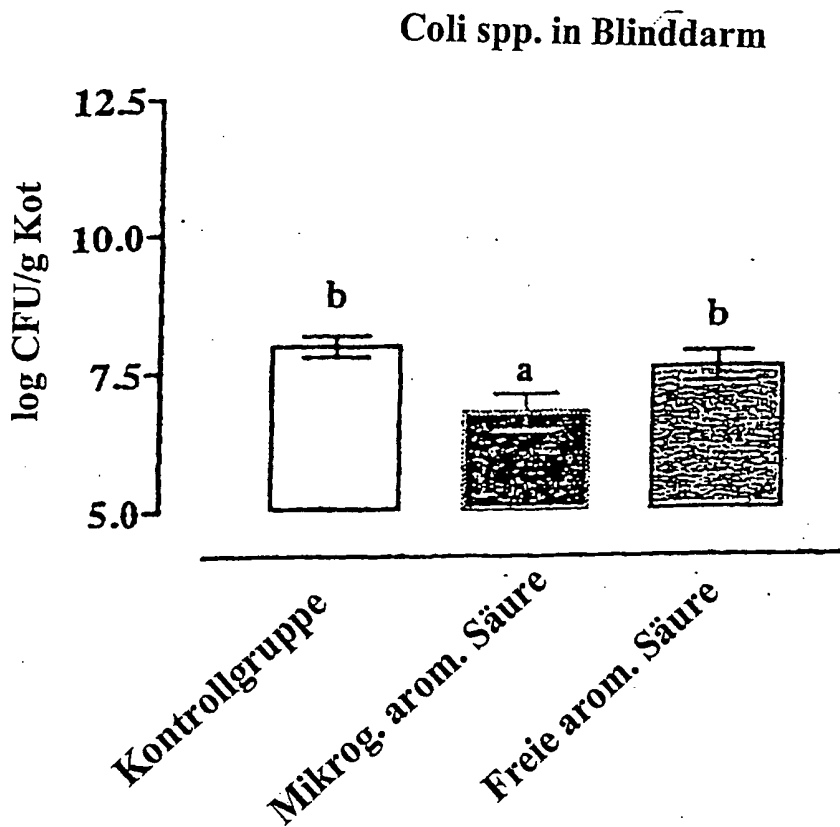


FIG. 6

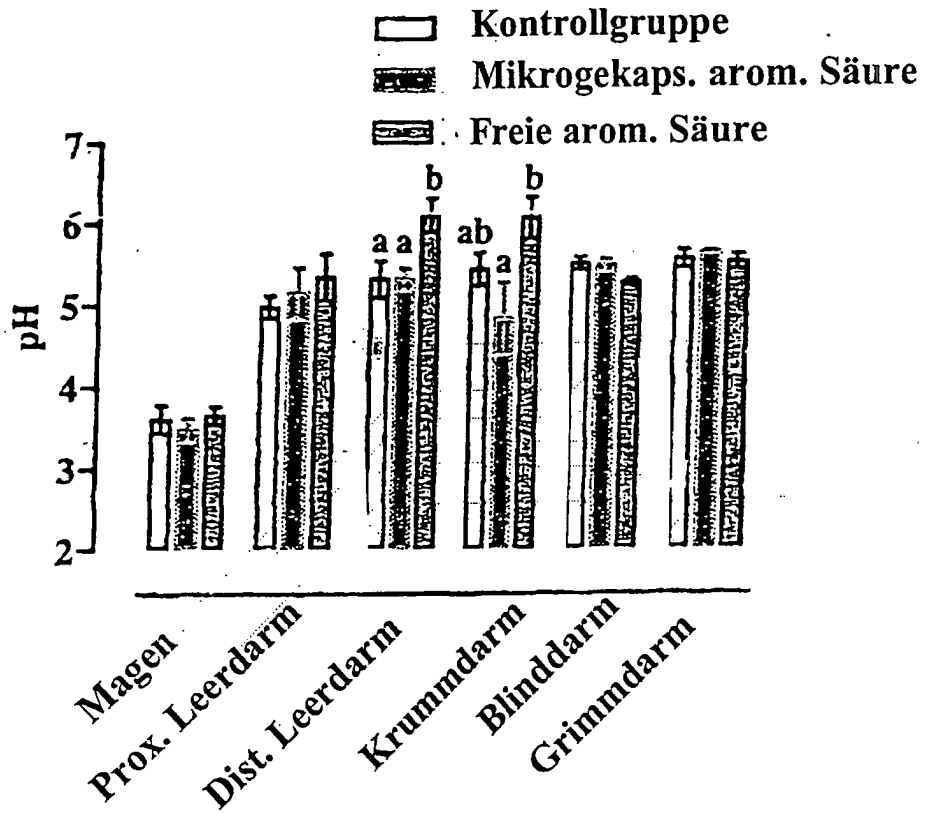


FIG. 7

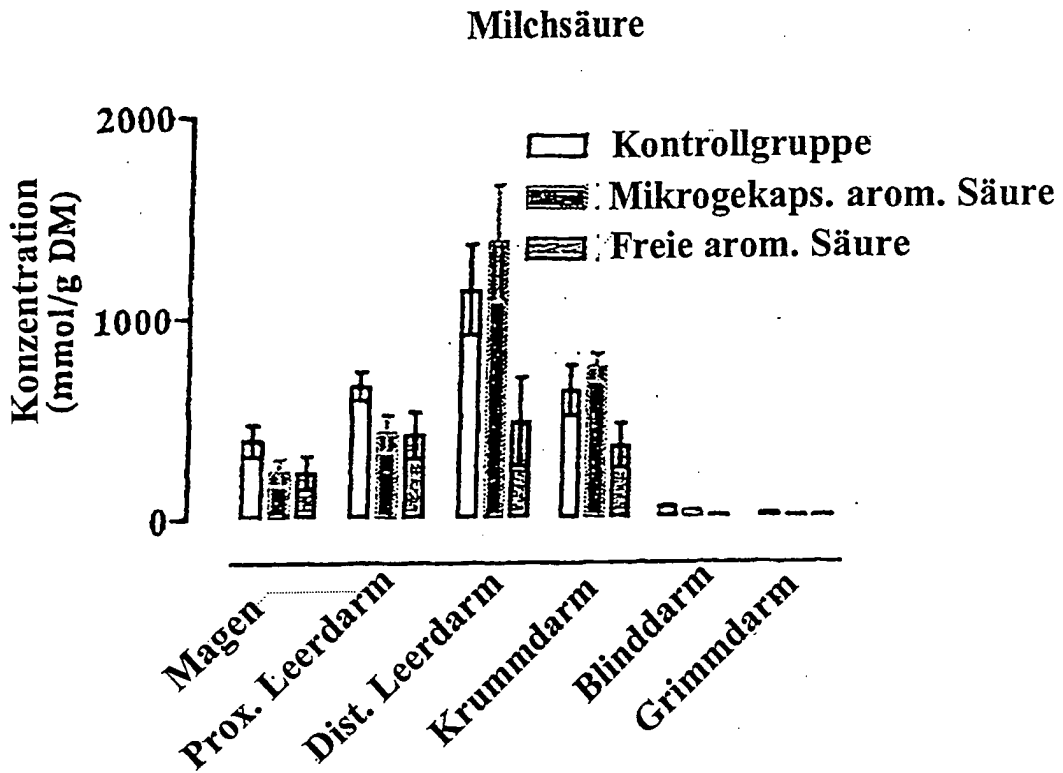


FIG. 8