



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 17 799 T2** 2008.11.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 539 224 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 17 799.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA03/01359**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 797 125.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/026334**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.09.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.04.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.11.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/47 (2006.01)**

A23K 1/17 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

2404356 18.09.2002 CA

(73) Patentinhaber:

**Neova Technologies Inc., Abbotsford, British
Columbia, CA**

(74) Vertreter:

**MÜLLER FOTTNER STEINECKE Rechtsanwälte
Patentanwälte, 80335 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SMITH, Stephen R., Abbotsford, British Columbia
V3G 1J4, CA; RICHIE, Stuart J., Abbotsford,
British Columbia V4X 2N4, CA; ZHANG, Guopeng,
Langley, British Columbia V1M 1E6, CA**

(54) Bezeichnung: **ANTIMIKROBIELLE ZUSAMMENSETZUNG UND ANWENDUNGSVERFAHREN**

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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Unterdrückung der Mikroorganismenvermehrung im Viehdarm sowie spezieller eine antimikrobielle Zusammensetzung, die Vieh als Zusatz zum Trinkwasser oder Futter verabreicht werden kann, um die Vermehrung pathogener Mikroorganismen im Darm zu unterdrücken.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bakterien verursachen zahlreiche intestinale Krankheiten beim Vieh. Diese Arten von Bakterien gehören in die allgemeine Klasse der pathogenen enteralen Bakterien. Ein solches Bakterium, das intestinale Krankheiten verursacht, ist *Clostridium perfringens*, das nekrotische Enteritis („NE“) bei Geflügel und *Clostridium perfringens*-Enteritis („CPE“) bei Schweinen verursacht. *Escherichia coli*, ein weiteres verbreitetes enterales Pathogen, verursacht Krankheiten bei vielen Tierarten, beispielsweise Durchfallerkrankungen bei Ferkeln. Jedes Jahr erleiden Geflügel- und Schweinezüchter durch NE, CPE und Durchfallerkrankungen erhebliche finanzielle Einbußen. Neben *Cl. perfringens* und *E. coli* verursachen verschiedene Serotypen von *Salmonella* Krankheiten bei Tieren, die durch den Verzehr von tierischen Lebensmitteln auf den Menschen übertragen werden können.

[0003] Fälle von NE und CPE sind in fast allen Teilen der Welt gemeldet worden und spielen eine bedeutende wirtschaftliche Rolle für die Lebensfähigkeit der Geflügel- und Schweinezuchtbranche. Beispielsweise wird der weltweite Verlust aufgrund von NE-Infektionen auf mehr als zwei Milliarden US-Dollar pro Jahr geschätzt.

[0004] NE als Hausgeflügel-Krankheit wurde erstmals 1961 beschrieben. *Clostridium perfringens* kommt von Natur aus im Geflügeldarm vor. Unter günstigen Bedingungen jedoch kann sich *Clostridium perfringens* sehr schnell vermehren und Toxine freisetzen, die makroskopische Läsionen hervorrufen, welche in großflächigen Nekrosen in der Schleimhaut des unteren Dünndarms bestehen. In einigen Fällen können die Bakterien auch Caeca und Leber befallen. Günstige Bedingungen, die zur Ausbreitung von *Clostridium perfringens* führen, können durch Belastungen des Darms geschaffen werden, wie sie etwa durch Risikofaktoren in der Ernährung und andere Faktoren wie Coccidiosis etc. bewirkt werden, die als krankheitsbegünstigende Faktoren wirken. Die klassische Form von NE tritt tendenziell ausbruchförmig auf, betrifft prinzipiell Vögel im Alter zwischen zwei und fünf Wochen und ist gekennzeichnet durch einen akut verlaufenden Appetitverlust, Depression, gesträubte Federn, Durchfall und verminderte Gewichtszunahme, auf die auch der plötzliche Tod folgen kann. Die Mortalitätsrate in unbehandelten Beständen kann 10% oder mehr erreichen. Ähnlich führen bei Schweinen *Clostridium perfringens* Typ A und Typ C zu Durchfall, verminderter Gewichtszunahme sowie in akuten Formen zuweilen zum Tod.

[0005] Die bakterielle Diarrhöe, auch als Durchfallerkrankung bekannt, ist allgemein zu einer für die Viehwirtschaft und spezieller bei Schweinen ökonomisch bedeutsamen Erkrankung geworden, was ein Ergebnis des zunehmend intensiveren Abferkelmanagements ist – eines Trends zu großen Beständen und Frühentwöhnung. Die von dem enterotoxigenen *Escherichia coli* verursachte Durchfallerkrankung ist die häufigste enterale Erkrankung bei neugeborenen Schweinen. Zu Beginn der Erkrankung bildet *Escherichia coli* Kolonien im Darm durch Adhäsion an das Dünndarmepithel. Hat *E. coli* einmal Kolonien gebildet, produzieren die Bakterien Toxine, die gastrointestinale Störungen verursachen. Befallen werden können sowohl neugeborene als auch bereits entwöhnte Ferkel. Die Infektion mit *Escherichia coli* nach der Entwöhnung ist jedoch eine Hauptursache für wirtschaftliche Verluste in der Schweinewirtschaft aufgrund verminderter Wachstumsraten und erhöhter Mortalitätsraten. Eine der häufigsten Ursachen der Nachentwöhnungs-Mortalität in Schweinezuchtbetrieben, der etwa 1,5–2% der entwöhnten Ferkel zum Opfer fallen, sind Durchfallerkrankungen.

[0006] Verschiedene Antibiotika wie etwa Virginiamycin und Bacitracin wurden bisher eingesetzt, um *Clostridium perfringens* und andere verwandte Krankheiten zu kontrollieren und zu verhindern. Diese Antibiotika werden verschiedenen Geflügel- und Schweinebeständen als Zusatz zu ihrem Futter verabreicht. Synergistische Antibakteria werden in EP466244 zusammen mit einem antimykotischen Bestandteil besprochen. Die ständige Entwicklung von Resistenzen gegen Futterantibiotika hat jedoch zu einem Rückschritt in der Vorbeugung und Kontrolle der oben genannten Krankheiten geführt. Ferner hat die Europäische Gemeinschaft im Juli 1999 den Einsatz von Futterantibiotika verboten, darunter auch Virginiamycin und Bacitracin. Ähnliches kann in Kürze im Rest der Welt geschehen, bedingt durch das zunehmende Bewusstsein der Öffentlichkeit über die negativen Folgen des Antibiotikaeinsatzes und seine Auswirkungen auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit.

Eines der bedeutendsten Probleme im Zusammenhang mit der Reduzierung und Eliminierung von Antibiotika für den Einsatz bei Geflügel und Schweinen wird der Anstieg des Auftretens von NE sein, begleitet von einer möglichen Zunahme des Auftretens von CPE und Durchfallerkrankungen. Weiterhin werden andere Bereiche der Tierwirtschaft durch das Überhandnehmen verschiedener Krankheiten nach der Absetzung von Antibiotika unmittelbar gefährdet sein. Eine Absetzung wird außerdem eine verminderte Sicherheit der Lebensmittel nach sich ziehen, die der Mensch in Form tierischer Nahrungsmittel zu sich nimmt. Aus den vorgenannten Gründen besteht ein Bedarf an einer kostengünstigen Alternative zur Reduzierung des Auftretens oder zum Verhindern von gastrointestinalen Erkrankungen wie NE, CPE und Durchfallerkrankungen bei Tieren und spezieller bei Geflügel- und Schweinebeständen. An anderer Stelle wurde der Einsatz von anderen Materialien als traditionellen Antibiotika besprochen, wie etwa aus dem Ei gewonnene Antikörper, beispielsweise gefriergetrocknetes Eigelb oder Flüssigei wie in EP 955061 diskutiert, während JP 62145025 den Einsatz von Eiweiß als Virostatikum behandelt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine verbesserte antimikrobielle Zusammensetzung zur Verabreichung dieser bereitzustellen, um die Kontrolle enteraler pathogener Infektionen beim Vieh und spezieller in Geflügel- und Schweinebeständen zu unterstützen.

[0008] Demzufolge wird gemäß der Erfindung ein neuer Wirkstoff zum Unterdrücken der Vermehrung von enteralen Pathogenen im Viehdarm wie in Anspruch 1 beschrieben bereitgestellt. Speziell beinhaltet die antimikrobielle Zusammensetzung Lysozym in Kombination mit einer antimikrobiellen Substanz und einem Sequestrieremittel, um die Vermehrung von Clostridium perfringens, E. coli und Salmonellen sowie von diesen verursachte Erkrankungen oder epidemiologisch relevante Effekte zu reduzieren und mindestens einen Teil der oben beschriebenen Probleme zu überwinden.

[0009] Die antimikrobielle Zusammensetzung gemäß Ausführungsformen der Erfindung unterdrückt verschiedene Typen von Bakterien, die in vivo im Darm von Geflügel und Schweinen vorhanden sind, welche unter Umständen die Gesundheit der Tiere beeinträchtigen und zu Komplikationen wie verminderter Gewichtszunahme und Tod führen können. Spezieller betreffen die antimikrobielle Zusammensetzung und das Verfahren einen Trinkwasser- oder Futterzusatz, der Vieh verabreicht werden kann, um die Vermehrung von Clostridium perfringens, welches bei Geflügel NE und bei Schweinen CPE verursacht, zu unterbinden. Der Einsatz eines solchen Trinkwasser- oder Futterzusatzes kann auch die Vermehrung von E. coli hemmen, welches bei Schweinen Durchfallerkrankungen verursacht, und hemmt unter Umständen auch die Vermehrung von Salmonella Typhimurium und Salmonella Mbandaka, einschließlich weiterer enteraler Pathogene, wie sie im Darm von Geflügel und Schweinen zu finden sind.

[0010] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird eine antimikrobielle Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend:

- (a) eine zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz;
- (b) eine antimikrobielle Substanz; und
- (c) ein Sequestrieremittel.

[0011] In einem speziellen Fall beträgt das Verhältnis der zellwandlysierenden Substanz oder ihres Salzes, der antimikrobiellen Substanz und des Sequestrieremittels 2:5:3 Gewichtsanteile.

[0012] In Geflügel- und Schweinebeständen schließen bestimmte angesprochene enterale Pathogene Mitglieder der folgenden Familien von Bakterien ein: Clostridium perfringens, Escherichia coli, Salmonella Typhimurium und Salmonella Mbandaka.

[0013] In einem anderen speziellen Fall kann die zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz Lysozym sein.

[0014] In einem anderen speziellen Fall kann die antimikrobielle Substanz getrocknetes Eipulver und/oder Eiweiß sein.

[0015] In einem weiteren speziellen Fall kann das Sequestrieremittel eine organische Säure und/oder ein Metall-Chelatbildner sein und aus Dinatrium-Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat (EDTA), Zitronensäure oder Chitosan ausgewählt werden.

[0016] In einem weiteren speziellen Fall enthält die Zusammensetzung ferner ein Lantibiotikum, welches Ni-

sin sein kann.

[0017] In einem weiteren speziellen Fall liegt die antimikrobielle Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder einer wässrigen Lösung vor.

[0018] In einem weiteren speziellen Fall wird die antimikrobielle Zusammensetzung als Futterzusatz verabreicht.

[0019] Die Verabreichung der antimikrobiellen Zusammensetzung dient zum Unterdrücken des Auftretens oder zur Behandlung von nekrotischer Enteritis, Clostridium-perfringens-Enteritis und Durchfallerkrankungen.

[0020] In einem anderen speziellen Fall kann das getrocknete Eipulver die Vermehrung von weiteren Mikroorganismen wie Schimmelpilzen und Viren im Viehdarm unterdrücken. Ferner kann das getrocknete Eipulver auch weitere Enzyme wie Proteasen und Lipasen im Viehdarm unterdrücken.

[0021] In einem weiteren speziellen Fall kann die antimikrobielle Zusammensetzung in wässriger Form verabreicht werden, indem die antimikrobielle Zusammensetzung dem Trinkwasser für das Vieh beigemischt wird, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung eine Endkonzentration von etwa 100 bis 200 Teilchen pro Million (ppm) haben kann.

[0022] In noch einem weiteren speziellen Fall kann die antimikrobielle Zusammensetzung als Futterzusatz verabreicht werden, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung eine Endkonzentration von etwa 100 bis 200 ppm haben kann.

[0023] Ferner wird ein Verfahren zum Unterdrücken der Vermehrung von enteralen Pathogenen im Viehdarm sowie des Auftretens von damit zusammenhängenden Krankheiten bereitgestellt, wobei das Verfahren beinhaltet, dem Vieh eine antimikrobielle Zusammensetzung zu verabreichen, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung umfasst:

- (a) eine zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz;
- (b) eine antimikrobielle Substanz;
- (c) ein Sequestrieremittel; und
- (d) ein Lantibiotikum

[0024] In einem speziellen Fall beträgt das Verhältnis der zellwandlysierenden Substanz oder ihres Salzes, der antimikrobiellen Substanz, des Sequestrieremittels und des Lantibiotikums ungefähr 50:150:50:20 Gewichtsanteile.

[0025] Ferner wird eine antimikrobielle Zusammensetzung zum Unterdrücken der Vermehrung von enteralen Pathogenen im Viehdarm sowie des Auftretens von damit zusammenhängenden Krankheiten bereitgestellt, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung umfasst:

- (a) eine zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz;
- (b) eine antimikrobielle Substanz;
- (c) ein Sequestrieremittel; und
- (d) ein Lantibiotikum.

[0026] In einem speziellen Fall schließen die angesprochenen enteralen Pathogene Mitglieder der folgenden Familien von Bakterien ein: Clostridium perfringens, Escherichia coli, Salmonella Typhimurium und Salmonella Mbandaka.

[0027] In einem anderen speziellen Fall kann die zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz Lysozym sein.

[0028] In einem anderen speziellen Fall kann die antimikrobielle Substanz getrocknetes Eipulver und/oder Eiweiß sein.

[0029] In einem weiteren speziellen Fall kann das Sequestrieremittel eine organische Säure und/oder ein Metall-Chelatbildner sein und aus Dinatrium-Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat (EDTA), Zitronensäure oder Chitosan ausgewählt werden.

[0030] In einem weiteren speziellen Fall kann das Lantibiotikum Nisin sein.

[0031] In einem weiteren speziellen Fall kann die antimikrobielle Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder einer wässrigen Lösung vorliegen.

[0032] In einem weiteren speziellen Fall kann die antimikrobielle Zusammensetzung ein Futterzusatz sein.

[0033] Weitere Gesichtspunkte und Merkmale der vorliegenden Erfindung werden für den Durchschnittsfachmann anhand der folgenden Beschreibung der Ausführungsformen zusammen mit den beigefügten Zeichnungen ersichtlich.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0034] Die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden verständlicher anhand der folgenden Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen und der beiliegenden Zeichnungen, wobei:

[0035] [Abb. 1](#) die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Lysozym gegen *Cl. perfringens* zeigt;

[0036] [Abb. 2](#) die MHK einer Mischung aus Lysozym, Eiweiß und Zitronensäure in einem Verhältnis 50:100:50 gegen *Cl. perfringens* zeigt;

[0037] [Abb. 3](#) die Hemmung von *Cl. perfringens* durch Lysozym, Dinatrium-EDTA und getrocknetes Eipulver in einem Mischungsverhältnis von 2:3:5 (Inovapure® Plus 532 der Canadian Inovatech Inc., Abbotsford, B.C., Kanada) bei Konzentrationen von 100 und 200 ppm zeigt;

[0038] [Abb. 4](#) die MHK von Inovapure® Plus 532 gegen *E. coli* zeigt;

[0039] [Abb. 5](#) die MHK von Inovapure® Plus 532 gegen *Salmonella Typhimurium* zeigt;

[0040] [Abb. 6](#) die MHK von Inovapure® Plus 532 gegen *Salmonella Mbandaka* zeigt;

[0041] [Abb. 7](#) die fraktionierte Hemmkonzentration (FHK) von Lysozym und Nisin gegen *Cl. perfringens* zeigt; und

[0042] [Abb. 8](#) die Wirkung von Lysozym, Nisin, Zitronensäure und Eiweiß gegen *Cl. perfringens* zeigt.

Beschreibung der Erfindung

[0043] Bei der Kontrolle oder Unterdrückung von Bakterien in für den Menschen bestimmten Nahrungsmitteln ist der Einsatz von zelllysierenden Substanzen zum Aufbrechen der Zellwände der Bakterien bekannt. Beispielsweise kommt das als Lysozym (oder auch EC 3.2.1.17 oder Muramidase) bekannte Enzym in der Natur bei Säugetieren in verschiedenen Sekreten vor, etwa Milch, Speichel- und Tränenflüssigkeit. Industriell wird Lysozym aufgrund der natürlichen Häufigkeit aus dem Eiklar von Hühnereiern gewonnen, das etwa 3% des Proteins enthält. Lysozym ist ein 14,6 kDa Ein-Peptid-Protein, das Bakterienzellen lysieren kann, indem es die $\beta(1-4)$ glykosidische Bindung zwischen N-Acetylmuraminsäure und N-Acetylglucosamin in der Peptidoglykan-Schicht spaltet. Lysozym hat einen extrem hohen isoelektrischen Punkt (> 10) und ist folglich hochgradig kationisch bei einem neutralen oder sauren pH-Wert. Gelöst ist Lysozym relativ stabil bei einem niedrigen pH-Wert. Es ist außerdem aktiv über dem Temperaturbereich von 1°C bis nahe dem Siedepunkt, etwa 100°C.

[0044] Lysozym ist wirksam gegen bestimmte gram-positive Bakterien, zu denen die *Clostridium*-Spezies gehört. Beispielsweise wird Lysozym in der Käseindustrie schon seit über 20 Jahren als biologischer Schutz gegen Verderb durch Buttersäure eingesetzt, welche die Spätblähung in Halbhartkäsen durch *Clostridium tyrobutyricum* verursacht. Für eine Besprechung dieses Themas siehe „Identification of *Clostridium tyrobutyricum* as the causative agent of late blowing in cheese by species-specific PCR amplification“, N. Klijn, F. F. Nieuwenhof, J. D. Hoolwerf, C. B. van der Waals und A. H. Weerkamp, *Appl Environ Microbiol.*, August 1995; 61(8): 2919–2924.

[0045] In einer Ausführungsform der Erfindung kann eine antimikrobielle Zusammensetzung, die Lysozym enthält, auch spezieller als Antibakterium fungieren, um auf enterale pathogene Bakterien zurückgehende Erkrankungen beim Vieh zu kontrollieren und zu verhindern, indem die antimikrobielle Zusammensetzung dem Vieh im Futter verabreicht wird. Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass Lysozym wirksam das pathogene Bakterium *Clostridium perfringens* hemmt. [Abb. 1](#) stellt die Daten dar, die aus den Platten der minimalen Hemmkonzentration

tration („MHK“) für Lysozym gegen Clostridium perfringens gewonnen wurden. Hier zeigt Lysozym Wirksamkeit zur Hemmung von Clostridium perfringens bei einer Dosis zwischen 100 und 200 ppm. Lysozym kann Tierfutter, spezieller Geflügel- und Schweinefutter, in dieser Konzentration beigemischt werden, um die enteralen pathogenen Wirkungen von Clostridium perfringens sowie die Vermehrung anderer Bakterien zu kontrollieren und zu verhindern.

[0046] Aktuell kostet der Antibiotikaeinsatz etwa USD \$3 bis USD \$5 pro metrische Tonne Futter (MTF), um Wirksamkeit zu gewährleisten. Eine gleich hohe Wirksamkeit mit Lysozym bei 200 ppm zu erzielen, würde er etwa USD \$20/MTF kosten. Wenngleich die Kosten von Lysozym unter Umständen die Gesamtkosten der Behandlung von Tieren erhöhen, hat der Einsatz von Lysozym den Vorteil, dass konventionelle Antibiotika nur in geringerem Maße oder überhaupt nicht mehr benötigt werden, sodass etwaige Probleme im Hinblick auf Antibiotikaresistenzen, die in einem gegebenen Bestand auftreten können wie oben beschrieben, überwunden werden können.

[0047] In einer Ausführungsform der Erfindung wird eine antimikrobielle Zusammensetzung aus einer zellwandlyisierenden Substanz, etwa Lysozym, einer antimikrobiellen Substanz, vorzugsweise getrocknetem Eipulver/Eiweiß, und einem Sequestriermittel oder Metall-Chelatbildner Vieh verabreicht, um das Auftreten der oben genannten auf Bakterien zurückgehenden Erkrankungen zu vermindern. Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass durch den Zusatz von getrocknetem Eipulver und eines Sequestriermittels/Metall-Chelatbildners wie beispielsweise Dinatrium-Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat (Dinatrium-EDTA), Zitronensäure oder Chitosan zu Lysozym eine erhöhte Wirksamkeit bei der Hemmung von Clostridium perfringens erzielt wird. Es wird angenommen, dass dies auf synergistische Effekte zwischen Lysozym, getrocknetem Eipulver und dem Sequestriermittel/Metall-Chelatbildner zurückgeht. Versuchsdaten zu den Synergien zwischen Lysozym, Zitronensäure und Eiweiß sind in [Abb. 2](#) dargestellt. [Abb. 2](#) zeigt die MHK-Platten von Clostridium perfringens, die mit einer 100fachen Verdünnung einer Übernachtskultur geimpft wurden. In dieser Pilotstudie enthält die Mischung (Mischung 1) Lysozym, Eiweiß und Zitronensäure im Verhältnis 1:3:1.

[0048] [Abb. 2](#) zeigt, dass eine Wirksamkeit zur Hemmung von Clostridium perfringens bei etwa 50 ppm besteht, wenn die oben beschriebene Mischung 1 auf MHK-Platten angewendet wird. Es ist zu beachten, dass, obwohl der relative Anteil des in der vorliegenden Pilotstudie eingesetzten Lysozyms gegenüber der in der Pilotstudie von [Abb. 1](#) eingesetzten Konzentration geringer ist, die Wirksamkeit der Zusammensetzung erhöht ist. Außerdem wichtig zu beachten ist, dass Lysozym nur einen Bruchteil der Mischung 1 ausmacht, die in der hier beschriebenen Pilotstudie angewendet wird (50 ppm), welche zur Erzeugung der in [Abb. 2](#) dargestellten Daten geführt hat.

[0049] Ein Vorteil dieser Ausführungsform der Erfindung sind die relativ niedrigen Kosten von sowohl Eiweiß als auch Zitronensäure im Vergleich zu Lysozym. Bei den derzeitigen Preisen würde Mischung 1 bei 50 ppm etwa USD \$3/MTF kosten, um Clostridium perfringens wirksam zu kontrollieren.

[0050] Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass das Sequestriermittel/der Metall-Chelatbildner, also Zitronensäure, auch zur Verhinderung der Vermehrung gram-negativer Pathogene wie Escherichia coli und Salmonella beitragen kann. In einer weiteren Pilotstudie mit Mischung 1 wurde eine erhöhte antimikrobielle Aktivität gegen gram-negative Pathogene festgestellt. Als Grund hierfür wurde angenommen, dass in diesen Situationen das Sequestriermittel/der Metall-Chelatbildner als Antioxidans wirkt und mit Lysozym synergistisch ist. Indem im Darm des Einzeltiers, beispielsweise bei Geflügel und Schweinen, eine stärker saure Atmosphäre erzeugt wird, kann die Gesamtwirksamkeit zum Hemmen von Clostridium perfringens und anderen Pathogenen gesteigert werden.

[0051] Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann eine antimikrobielle Zusammensetzung mit Lysozym, Dinatrium-EDTA und getrocknetem Eipulver dem Futter des Viehs und spezieller für Geflügel und/oder Schweine zugesetzt werden, um Bakterien und auf Bakterien zurückgehende Krankheiten zu kontrollieren und zu unterdrücken. In einer weiteren Pilotstudie wurde gezeigt, dass eine Mischung Inovapure® Plus™ 532 der Canadian Inovatech Inc., Abbotsford, B.C., Kanada, synergistisch ist und erfolgreich Clostridium perfringens kontrolliert. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie sind in [Abb. 3](#) dargestellt.

[0052] In dieser Pilotstudie wurde Clostridium perfringens mit 10^5 KBE/ml in LB-Medium ergänzt mit 0,15% NaCl geimpft. Sowohl 100 ppm als auch 200 ppm von Inovapure® Plus 532 hemmten erfolgreich die Vermehrung von Clostridium perfringens. Darüber hinaus zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung durch die Tatsache, dass die 200-ppm-Lösung erfolgreicher war.

[0053] Einer der Vorteile des Einsatzes von Dinatrium-EDTA als Metall-Chelatbildner ist, dass es in sowohl Kanada als auch den Vereinigten Staaten ein für den Einsatz in Tierfuttermitteln zugelassener Bestandteil ist. Darüber hinaus besitzt EDTA selbst antimikrobielle Eigenschaften, da es die Verfügbarkeit von Kationen in einer Lösung einschränkt. Indem es die Kationen in einer Lösung einschränkt, komplexiert EDTA mit den Kationen, die als Elektrolytbrücken zwischen Membran-Makromolekülen wie etwa Lipopolysacchariden fungieren und bewirken, dass die Membran instabil und lysiert wird.

[0054] Bei noch einer anderen Ausführungsform der Erfindung wurden synergistische Effekte zwischen Lysozym und EDTA bei anderen Mikroorganismenarten beobachtet, beispielsweise gram-positiven Bakterien, spezieller *Staphylococcus aureus*, und verschiedenen gram-negativen Bakterien. Außerdem wurde die Wirksamkeit von Lysozym und EDTA bei bestimmten Pilzarten beobachtet. Die [Abb. 4](#), [Abb. 5](#) und [Abb. 6](#) zeigen die MHK von Inovapure® Plus 532 gegen klinische Isolate von *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Mbandaka* und *Escherichia coli*.

[0055] In der Pilotstudie, die den [Abb. 4](#), [Abb. 5](#) und [Abb. 6](#) zugrunde liegt, wurden die MHK-Platten von *E. coli*, *Salmonella Typhimurium* und *Salmonella Mbandaka* mit einer 10.000fachen Verdünnung einer Übernachtskultur geimpft. [Abb. 4](#) zeigt, dass die zur Hemmung von *Escherichia coli* mit Inovapure® Plus 532 wirksame Konzentration etwa 1250 ppm betrug, während die Kulturen von *Salmonella* beide bei etwa 2500 ppm gehemmt wurden.

[0056] Ein weiterer bei dem Einsatz von Lysozym und EDTA erlangter Vorteil ist, dass sowohl Lysozym als auch EDTA bekanntermaßen einen hemmenden Effekt auf die Enzymaktivität von Phospholipase C (oder das Alpha-Toxin, das von *Clostridium perfringens* produziert wird) haben, welche intestinale Läsionen verursacht, ein weiterer Vorteil der Ausführungsform der Erfindung.

[0057] Die Anwendung von getrocknetem Eipulver, das verschiedene Eibestandteile enthält, bietet den zusätzlichen Vorteil, den andere native Bestandteile des Hühnereiklars nachweislich haben. Native Bestandteile des Hühnereiklars wirken nachweislich gut bei der Hemmung zahlreicher Bakterien, Hefepilze, Schimmelpilze und Viren ebenso von Proteasen und Lipasen. Für eine Besprechung der verschiedenen antimikrobiellen Wirkstoffe im Ei siehe beispielsweise „Natural Food Antimicrobial Systems“, Hrsg. A. S. Naidu, S. 211–226, New York: CRC Press Inc., und Lineweaver, H., und C. W. Murray, 1947, „Identification of the trypsin inhibitor of egg with ovomucoid“, *J. Biol. Chem.* 171, 565–581. Darüber hinaus dienen die Synergien der Trockenei-Proteine auch dazu, die Toxine, die von *Clostridium perfringens* produziert werden, zu hemmen. Für eine Besprechung der verschiedenen Effekte einschließlich des Effekts von aus Trockenei-Proteinen gewonnenem Immunoglobulin Y (IgY) siehe beispielsweise Erhard, M. H., Gobel, E., Lewan, B., Losch, U., Stangassinger, M., 1997, „Systemic availability of bovine immunoglobulin G and chicken immunoglobulin Y after feeding colostrum and egg powder to newborn calves“, *Archives of Animal Nutrition*, 50(4), 369–380; Jin, I. Z., Baidoo, S. K., Marquardt, R. R., Frohlich, A. A., 1998, „In vitro inhibition of adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* K88 to piglet intestinal mucus by egg-yolk antibodies“, *Immunology and Medical Microbiology*, 21, 313–321; Marquardt, R. R., 2000, „Control of Intestinal diseases in pigs by feeding specific chicken eggs antibodies“, in: *Egg nutrition and biotechnology*, Sim, J. S., Nakai, S., Guenter, W. (Hrsg.), CABI Publishing, 289–299; O’Farrelly, C., Branton, D., Wanke, C. A., 1992, „Oral ingestion of egg yolk immunoglobulin from hens immunized with an enterotoxigenic *Escherichia coli* strain prevents diarrhea in rabbits challenged with the same strain“, *Infection and Immunity*, 60(7), 2593–2597.

[0058] Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann eine Zusammensetzung, die außerdem ein Lantibiotikum enthält, gebildet werden, um auch die Vermehrung gram-positiver Bakterien und damit zusammenhängende Krankheiten des Viehs und spezieller in Geflügel- und Schweinebeständen zu unterdrücken. In einer weiteren Pilotstudie wurde gezeigt, dass durch Hinzufügen eines Lantibiotikums wie beispielsweise Nisin zu Lysozym aufgrund synergistischer Effekte zwischen Lysozym und dem Lantibiotikum eine erhöhte Wirksamkeit zur Hemmung von *Clostridium perfringens* erzielt wird.

[0059] [Abb. 7](#) zeigt Versuchsdaten zu den Synergien zwischen Nisin und Lysozym, die während dieser Pilotstudie gewonnen wurden. Platten der fraktionierten Hemmkonzentration („FHK“) von *Clostridium perfringens* wurden mit einer 100fachen Verdünnung einer Übernachtskultur geimpft. Es ist zu beachten, dass Lysozym allein in dieser Studie bei etwa 120 ppm wirksam war. Durch Erhöhung der Menge von Nisin in der Pilotstudie auf 3 ppm waren nur 8 ppm Lysozym notwendig, um einen bakteriziden Effekt auf *Clostridium perfringens* zu erzielen.

[0060] Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann eine antimikrobielle Zusammensetzung mit Ly-

sozym, Eipulver und/oder Eiweiß, einem Sequestriermittel/Metall-Chelatbildner und einem Lantibiotikum an Vieh verabreicht werden, um Bakterienvermehrung und bakterienbezogene Krankheiten beim Vieh und spezieller in Geflügel- und Schweinebeständen zu unterdrücken. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung dem Trinkwasser oder Futter eines Geflügel- und/oder Schweinebestandes beigemischt, um enterale auf Bakterien zurückgehende Erkrankungen zu verhindern. In einer weiteren Pilotstudie wurde festgestellt, dass eine Zusammensetzung mit einem Lantibiotikum, beispielsweise Nisin, Lysozym, Eiweiß und einem Sequestriermittel/Metall-Chelatbildner, etwa Zitronensäure, aufgrund der Synergien zwischen Lysozym, Nisin, Eiweiß und Zitronensäure eine hohe Wirksamkeit für die Hemmung von *Clostridium perfringens* besitzt.

[0061] [Abb. 8](#) zeigt Versuchsdaten zu den Synergien zwischen Nisin, Lysozym, Zitronensäure und Eiweiß, die aus der Studie gewonnen wurden. [Abb. 8](#) zeigt MHK-Platten von *Clostridium perfringens* geimpft mit einer 100fachen Verdünnung einer Übernachtskultur. In der Pilotstudie wurden zwei Mischungen der antimikrobiellen Zusammensetzung eingesetzt (Mischung 2 und Mischung 3). Mischung 2 und Mischung 3 enthielten Lysozym, Nisin, Zitronensäure und Eiweiß im Verhältnis 33:17:50:150 bzw. 50:20:50:150 (Inovapure[®] Plus). [Abb. 8](#) zeigt, dass die wirksame Dosis der Zusammensetzung von Mischung 3 gegen *Clostridium perfringens* etwa 20 ppm beträgt. Somit hat sich durch die Zugabe von Nisin die wirksame Dosis von etwa 50 ppm (wie in Mischung 1 [Abb. 2](#)) auf 20 ppm verringert. Wieder stellt der Anteil an Lysozym in der Mixtur lediglich einen Teil der gesamten antimikrobiellen Zusammensetzung dar.

[0062] Ein zusätzlicher Vorteil dieser Ausführungsform der Erfindung ist, dass eine Mischung aus Lysozym, Nisin, Zitronensäure und Eiweiß zur Wahrung der Wirksamkeit durch Hemmen von *Clostridium perfringens* bei 20 ppm derzeit weniger als etwa USD \$1/MTF kostet.

[0063] Für eine jüngere Studie in Käfighaltung wurden Broiler eines homogenen Bestands eingesetzt. Vierhundert Vögel wurden in der Studie eingesetzt, die binnen 27 Tagen durchgeführt wurde. Alle in der Studie eingesetzten Vögel erhielten in der Brüterei eine Routineimpfung in ovo. Während der Pilotstudie erfolgte keinerlei Begleitmedikation. Die Studie basierte auf ganzen Blöcken mit zufälliger Zuteilung. Acht Käfige wurden pro Behandlung eingesetzt und in jedem Block wurden fünf Behandlungen verabreicht.

[0064] Die Behandlungen sahen folgendermaßen aus:

- 1 keine Medikation, nicht provoziert
- 2 keine Medikation, provoziert
- 3 Inovapure[™] Plus 50 mg/kg
- 4 Inovapure[™] Plus 100 mg/kg
- 5 BMD (Bacitracin Methylen Disalicylat) 50 g/t

[0065] Die Mischung der antimikrobiellen Zusammensetzung in Behandlung 3 und 4 war Inovapure[™] Plus wie oben beschrieben.

[0066] Am fünften Tag der Tests wurden die Vögel in Gruppen eingeteilt. Das Gewicht pro Käfig für jede Gruppe wurde so gleichmäßig wie möglich gehalten. Zusätzlich wurde jeder Vogel jeder Gruppe am Tag 14 und 27 der Pilotstudie gewogen.

[0067] Die Kadaver der während der Untersuchung verendeten Vögel wurden zur Beurteilung der Läsionen mittels Nekropsie einem Prüfer übergeben. Ziel der Nekropsie war, die wahrscheinlichste Todes- oder Morbiditätsursache zu bestimmen. NE wurde als Mortalitätsursache diagnostiziert, wenn intestinale Läsionen festgestellt wurden.

[0068] Das Futter, das den Vögeln während der Studie verabreicht wurde, war ein Starter- und Grover-Grundfutter ohne Medikation. Die Ernährungspläne wurden aufgestellt als Starter (Tag 0 bis 18) und Grover (Tag 18 bis 27). Diese Zeitachsen wurden als repräsentativ für die Ernährungspläne der örtlichen Industrie angesehen. Zusätzlich wurde der Futterverbrauch der Vögel überwacht.

[0069] An Tag 14 wurden alle Vögel mit Ausnahme derjenigen in Behandlung 1 oral mit einem gemischten Inokulum von *E. acervulina*- und *E. maxima*-Oozyten geimpft. Die Oozyten bewirkten eine leichte Kokzidien-Provokation, um die Ausbreitung von *Clostridium* im Darm und den Eingeweiden der Vögel anzuregen. Ab Tag 18 wurde allen Vögeln außer Behandlung 1 über eine Schlundsonde eine Bouillonkultur von *C. perfringens* mit etwa 10⁸ KBE/ml verabreicht. Danach wurde den Vögeln an den Tagen 18, 19 und 20 drei Tage lang täglich eine frische Bouillonkultur verabreicht.

[0070] An Tag 22 wurden aus jedem Käfig zwei Vögel beliebig ausgewählt, geschlachtet und auf das Vorhandensein von NE-Läsionen untersucht. Wenn Läsionen vorhanden waren, wurden sie bewertet. Die Bewertung basierte auf einer Skala von 0 bis 3, wobei 0 für normal und 3 für am schwersten stand. An Tag 27 wurden die verbleibenden Vögel geschlachtet und die Läsionen bewertet.

[0071] Die nachstehende Tabelle legt die Ergebnisse der Studie in Käfighaltung dar:

	Behandlung	Futter- verbr.	Futter- verw.	Gew. zunahme (kg)			NE-Mor- t.	Bew. Läsionen (0-3)	
				T5-T14	T5-T27	T14-T27		Tag 22	Tag 27
1.	keine Medikation, nicht provoziert	15,769	1,633	0,247	1,048	0,800	0	0,0	0,0
2.	keine Medikation, provoziert	13,670	1,775	0,254	0,882	0,629	10	0,2	0,7
3.	Inovapure® Plus 50 mg/kg	13,667	1,656	0,252	0,941	0,689	5	0,1	0,4
4.	Inovapure® Plus 100 mg/kg	13,765	1,636	0,251	0,965	0,714	4	0,1	0,2
5.	BMD 50 g/t	14,000	1,659	0,252	0,946	0,694	2	0,0	0,3

[0072] Aus der obigen Studie in Käfighaltung können mehrere signifikante Erkenntnisse abgeleitet werden. Zunächst gab es einen erheblichen Rückgang der Mortalitätsrate der Vögel, denen die antimikrobielle Zusammensetzung verabreicht wurde. Zusätzlich zeigte sich bei den Vögeln in den beiden Behandlungen 3 und 4 eine deutlich verringerte Entwicklung von intestinalen Läsionen. Auch ergab sich eine dosisabhängige Wirkung bei den Versuchstieren, wie beim Vergleich von Behandlung 3 und 4 zu beobachten ist. Außerdem war bei beiden Behandlungen, in denen die antimikrobielle Zusammensetzung verabreicht wurde, eine erkennbare Gewichtszunahme zu verzeichnen. Neben der von den Vögeln erfahrenen Gewichtszunahme gab es eine deutliche Senkung der Futterverwertungsrate (FCR) [die durchschnittliche Futteraufnahme/das durchschnittliche Gewicht des Vogels]. Vor diesem Hintergrund hat die antimikrobielle Zusammensetzung eine ähnliche antimikrobielle/wachstumsfördernde Wirkung wie die des Antibiotikums BMD.

[0073] Eine weitere Studie in Bodenhaltung wurde durchgeführt, in der eine antimikrobielle Zusammensetzung verabreicht wurde, die Inovapure® Plus 532 enthält. Die Anmelderin führte die Pilotstudie zu dem Zweck durch, die Wirkung von mit der Nahrung aufgenommenem Inovapure® Plus 532 bei 100 und 200 ppm auf die Leistung von Broilern zu beurteilen, die in Bodenhaltung aufgezogen und mit Clostridium perfringens Typ A provoziert wurden.

[0074] Die Parameter des Experiments waren im Wesentlichen gleich denen der obigen Studie in Käfighaltung. Diese Studie in Bodenhaltung wurde in ganzen Blöcken mit zufälliger Zuteilung an einem einzigen Bestandstyp durchgeführt, die Standardimpfungen wurden in der Brüterei in ovo verabreicht und die Nahrung der Vögel enthielt keinerlei Kokzidiostatikum oder Antibiotikum als die in dem Experimentaufbau beschriebenen. Die Studie wurde binnen 41 Tage durchgeführt.

[0075] Die antimikrobielle Zusammensetzung wie oben beschrieben wurde den Vögeln während der gesamten Wachstumsphase verfüttert. Die antimikrobielle Zusammensetzung wurde mit einem Vollfutter unter Beigabe von 0, 100 oder 200 ppm gemischt. Die antimikrobielle Zusammensetzung wurde in einer Vormischung hergestellt, indem die pro Tonne erforderliche Gesamtmenge zu 5 kg eines Hauptbestandteils, beispielsweise Weizen, hinzugegeben und von Hand gründlich durchmischt wurde. Anschließend wurde die Vormischung der Gesamtmischung hinzugefügt und damit vermengt.

[0076] Eine Kokken-Provokation wurde den Hühnern verabreicht, um die Ausbreitung von Clostridium im Darm der Vögel zu stimulieren.

[0077] Folgende Ergebnisse wurden in der Pilotstudie erzielt:

Tabelle 1 Wirkung der antimikrobiellen Zusammensetzung auf die Gesamt-Mortalität

Behandlung	Mittelwert
0 ppm	9,89%
100 ppm	7,89%
200 ppm	7,18%

Tabelle 2 Wirkung der antimikrobiellen Zusammensetzung auf die Mortalität bei nekrotischer Enteritis

Behandlung	Mittelwert
0 ppm	5,85%
100 ppm	3,89%
200 ppm	2,99%

Tabelle 3 Wichtigste Auswirkungen der Behandlung auf Wachstums- und Futteraufnahmeleistung

Manifestationsvariable	Antimikrobielle Dosis		
	0 ppm	100 ppm	200 ppm
Mittleres Gewicht – Grower (kg)	1,66	1,67	1,69
Mittlere Futteraufnahme – Grower (kg)	2,59	2,61	2,58
Mittlere FCR* – Grower	1,56	1,56	1,53
Mittleres Gewicht – Finisher (kg)	2,12	2,12	2,15
Mittlere Futteraufnahme – Finisher (kg)	3,44	3,45	3,47
Mittlere FCR* – Finisher	1,63	1,63	1,61

[0078] Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, sank die durchschnittliche Gesamt-Mortalitätsrate, wenn den Versuchstieren die antimikrobielle Zusammensetzung verabreicht wurde. Auch eine dosisabhängige Wirkung der Zusammensetzung konnte bezüglich der Mortalitätsrate abgelesen werden. In der Pilotstudie lag außerdem eine signifikante NE-Menge vor, die einen Teil der gesamten Mortalitätsrate ausmachte. Tabelle 2 veranschaulicht, dass durch Verabreichung der antimikrobiellen Zusammensetzung die auf NE zurückgehende Mortalität beträchtlich verringert wurde. Wieder war eine dosisabhängige Wirkung zu beobachten.

[0079] Zusätzlich zu dem Vorgenannten wurden in der Pilotstudie der Futterverbrauch und das Gewicht der Vögel sorgfältig überwacht, woraus sich die Daten in Tabelle 3 ergaben.

[0080] Tabelle 3 zeigt überall dort, wo die antimikrobielle Zusammensetzung verabreicht wurde, eine Abnahme der Futterverwertungsrate. Sowohl in der Grower-Klasse als auch in der Finisher-Klasse der Vögel war zudem eine Steigerung der Gewichtszunahme zu beobachten.

[0081] Das Verfahren der Verabreichung der antimikrobiellen Zusammensetzung an Vieh, sowohl Geflügel als auch Schweinebestände, sieht vorzugsweise die orale Aufnahme mit dem Trinkwasser oder Futter vor. Um die antimikrobielle Zusammensetzung in wässriger Form, beispielsweise im Trinkwasser, zu verabreichen, kann die Zusammensetzung in Pulverform hergestellt und dann in Trinkwasser aufgelöst werden, um eine Endkonzentration von etwa 100 bis 200 ppm zu erzielen. Um die optimale Auflösung zu erzielen, sollten die aktiven

Bestandteile so gewählt werden, dass sie gut löslich sind. Für die Verabreichung mit dem Futter wird die antimikrobielle Zusammensetzung vorzugsweise einer Teilmenge des Grundfuttermittels zugesetzt, um eine Vormischung mit einer ca. 1–2%igen Konzentration herzustellen. Die Vormischung kann anschließend mit etwa 100 bis 200 ppm in das Endfutter gemischt werden. Die Mischung sollte in Starter-, Grower- und Finisher-Futter eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Ein Wirkstoff zum Unterdrücken des Wachstums von enteralen Pathogenen im Viehdarm, wobei der Wirkstoff zur Verfügung gestellt wird als eine antimikrobielle Zusammensetzung umfassend:

- (a) eine zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz;
- (b) mindestens eines von getrocknetem Eipulver und Eiweiß; und
- (c) ein Sequestriermittel.

2. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff auch zum Verhüten und Behandeln einer gastrointestinalen Infektion im Vieh vorgesehen ist.

3. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die enteralen Pathogene Mitglieder der folgenden Familien von Bakterien einschließen: Clostridium perfringens, Escherichia coli, Salmonella Typhimurium und Salmonella Mbandaka.

4. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die zellwandlysierende Substanz oder ihr Salz Lysozym ist.

5. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung sowohl getrocknetes Eipulver als auch Eiweiß enthält.

6. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Sequestriermittel eine organische Säure ist.

7. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Sequestriermittel ein Metall-Chelator ist.

8. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Sequestriermittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: (a) Dinatrium Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat (EDTA); (b) Zitronensäure; (c) Chitosan.

9. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, ferner einschließend ein Lantibiotikum.

10. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das Lantibiotikum Nisin ist.

11. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das Verhältnis von zellwandlysierender Substanz oder ihrem Salz, dem mindesten einem an getrocknetem Eipulver und Eiweiß, dem Sequestriermittel und dem Lantibiotikum 50:150:50:20 Gewichtsanteile beträgt.

12. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung in Pulverform vorliegt.

13. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung als wässrige Lösung vorliegt.

14. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 13, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung wasserlöslich ist, um es zu erlauben, dass die antimikrobielle Zusammensetzung mit Trinkwasser gemischt wird zur Verabreichung an das Vieh.

15. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung ein Futterzusatz ist.

16. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei die gastrointestinalen Infektionen nekrotische Enteritis, Clostridium perfringens Enteritis und Durchfallerkrankung einschließen.

17. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von zellwandlysender Substanz oder ihrem Salz, dem mindestens einem von getrockneten Eipulver und Eiweiß und dem Sequestriermittel 2:5:3 Gewichtsanteile beträgt.

18. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung getrocknetes Eipulver einschließt und das getrocknete Eipulver in der Lage ist, zusätzliche Mikroben in dem Viehdarm zu unterdrücken.

19. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei die zusätzlichen Mikroben Schimmelpilze und Viren einschließen.

20. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei die antimikrobielle Zusammensetzung getrocknetes Eipulver ist und das getrocknete Eipulver in der Lage ist, zusätzliche Enzyme im Viehdarm zu unterdrücken.

21. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach Anspruch 20, wobei die zusätzlichen Enzyme Proteasen und Lipasen einschließen.

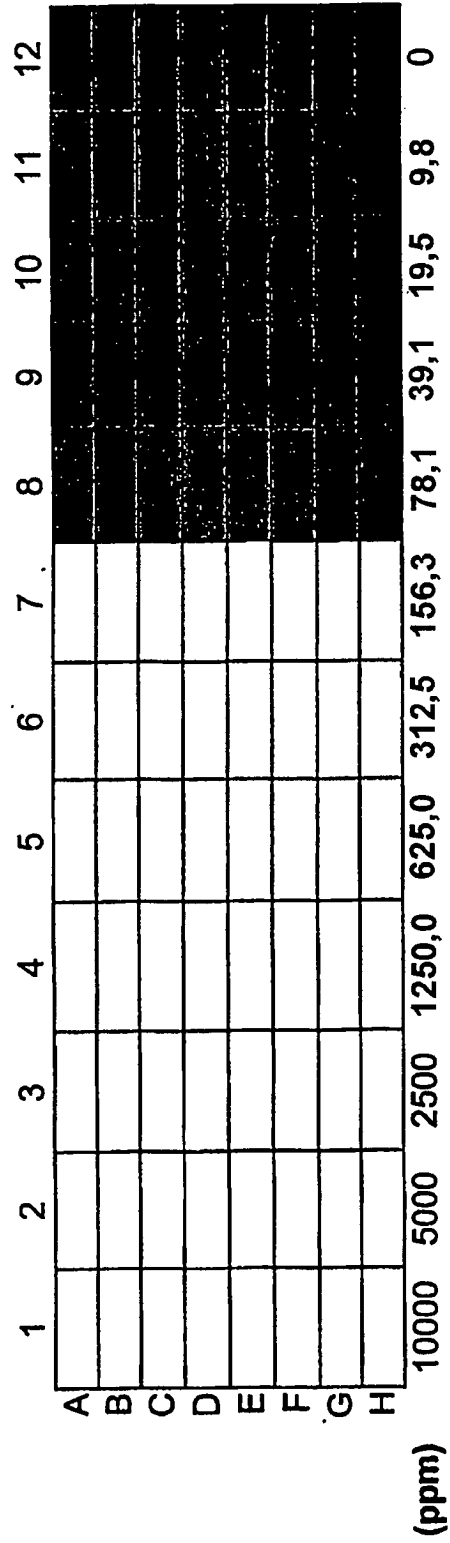
22. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung weiter ein Lantibiotikum enthält.

23. Die antimikrobielle Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Verhältnis von zellwandlysender Substanz oder ihrem Salz, dem mindestens einem von getrockneten Eipulver und Eiweiß und dem Sequestriermittel 2:5:3 Gewichtsanteile beträgt.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1
MHK-Platte



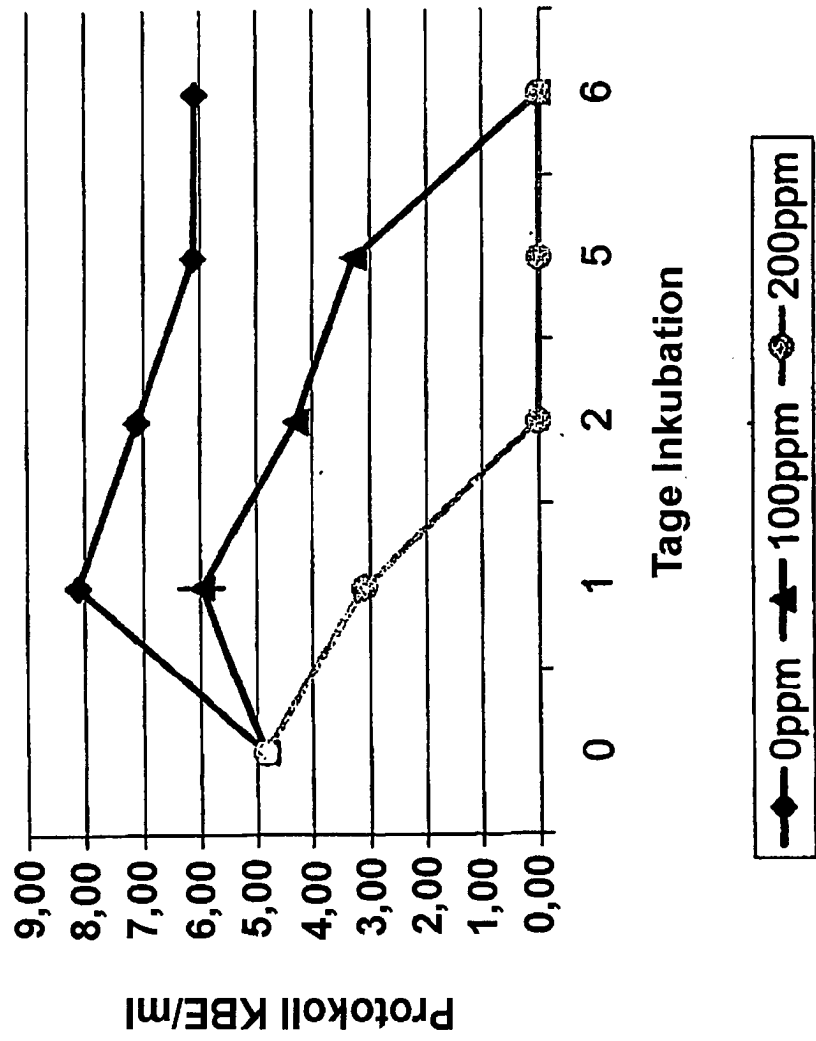
Figur 2.

MHK-Platte

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												
	10000	5000	2500	1250,0	625,0	312,5	156,3	78,1	39,1	19,5	9,8	0

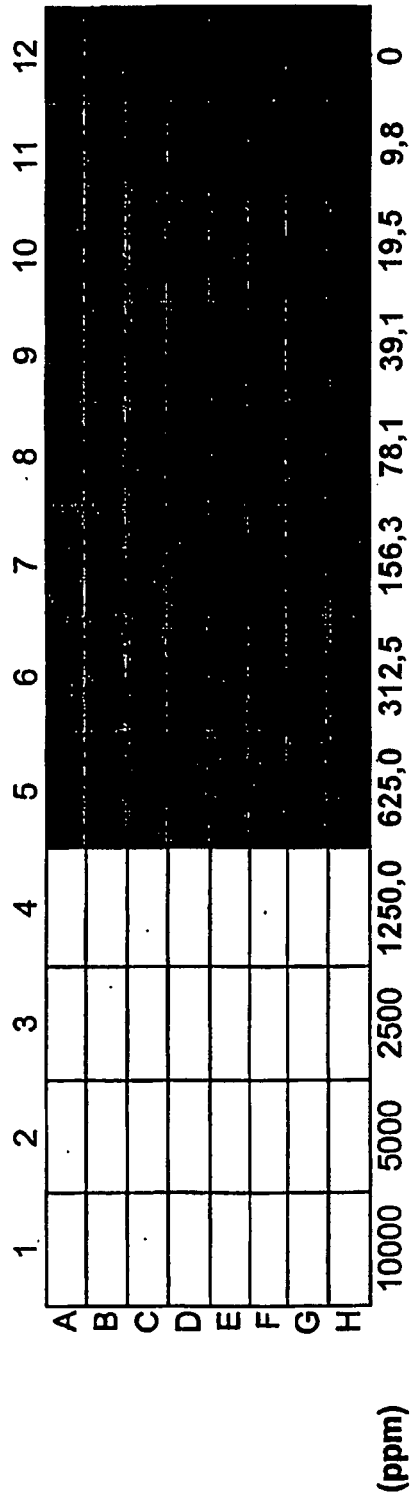
keine Impfung
keine Impfung
(ppm)

Figur 3.



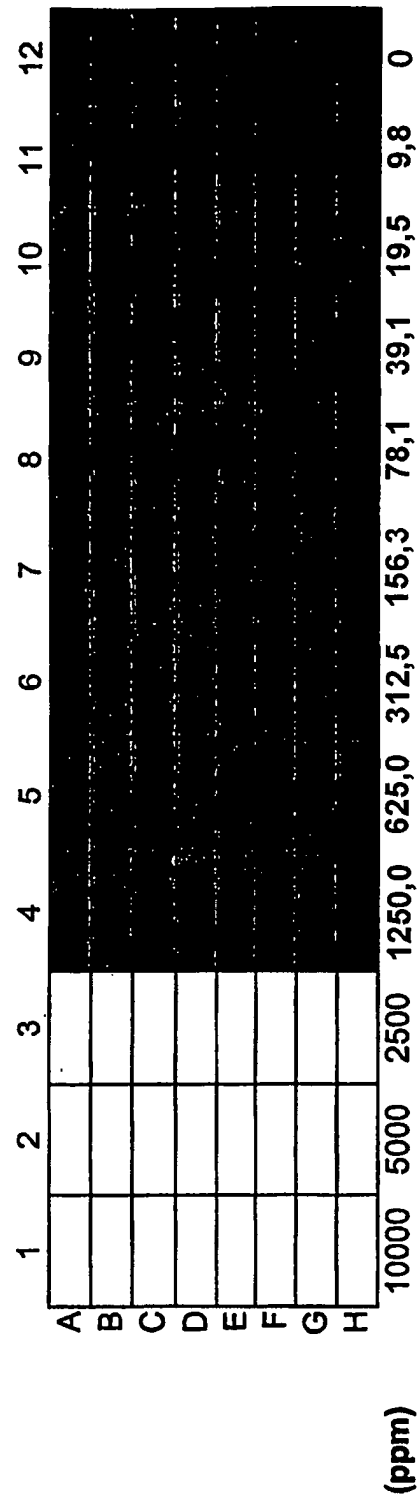
Figur 4.

MHK-Platte

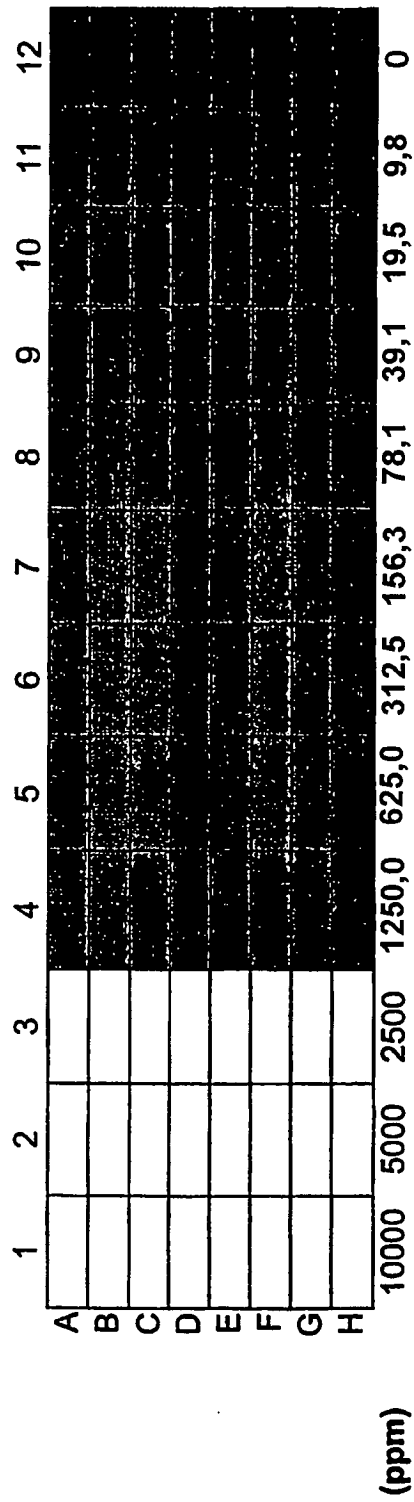


Figur 5.

MHK-Platte

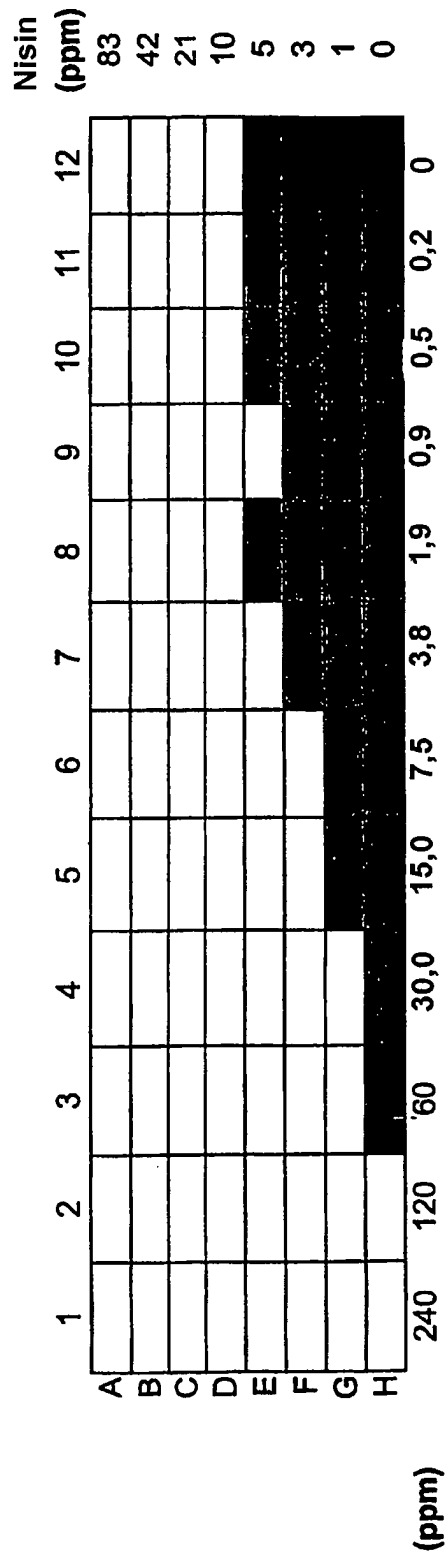


Figur 6.
MHK-Platte



Figur 7.

FHK-Platte



Figur 8.

MHK-Platte

