



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0804911-4 B1

(22) Data do Depósito: 27/06/2008

(45) Data de Concessão: 08/08/2017



(54) Título: USO DE ÁCIDO BENZOICO EM COMBINAÇÃO COM UMA MISTURA DE COMPOSTOS ATIVOS CONSISTINDO EM TIMOL, EUGENOL E PIPERINA

(51) Int.Cl.: A23K 1/16; A23K 1/175; A23K 1/18

(30) Prioridade Unionista: 29/06/2007 EP 07012784.0

(73) Titular(es): DSM IP ASSETS B.V.

(72) Inventor(es): MARCO FREHNER; MARTIN GADIENT; CHRISTOPHE PAULUS; PETRA PHILIPPS

USO DE ÁCIDO BENZOICO EM COMBINAÇÃO COM UMA MISTURA DE COMPOSTOS ATIVOS CONSISTINDO EM TIMOL, EUGENOL E PIPERINA

[001] A presente invenção se refere ao emprego do ácido benzoico, derivados ou metabólitos do mesmo, em combinação com uma mistura de pelo menos dois compostos de óleo essencial selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina para o aperfeiçoamento da taxa de conversão de alimento e/ou ganho de peso e/ou modulação da flora intestinal e para um estado de saúde melhor dos animais.

[002] A presente invenção também se refere a uma nova composição alimentícia para animais, especialmente aves domésticas, compreendendo como ingrediente ativo um ácido orgânico, preferivelmente ácido benzoico, derivados ou metabólitos do mesmo, em combinação com pelo menos um composto de óleo essencial, preferivelmente com uma mistura de pelo menos dois compostos de óleo essencial selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina.

[003] Mais especificamente, essa invenção se refere ao emprego de uma composição conforme definido acima, como um componente de alimento para animal ou água para beber ou aditivos para alimentos ou para água para beber, bem como para composições, aditivos para alimentos, água para beber e alimentos contendo os mesmos.

[004] O ácido benzoico se encontra comercialmente disponível (por exemplo como VevoVital®[®], fornecido pela DSM Nutritional Products, Kaiseraugst, Suíça) ou pode ser facilmente preparado por um versado na técnica empregando os processos e métodos bem conhecidos na técnica anterior.

[005] Os compostos de óleo essencial de acordo com a

invenção se encontram comercialmente disponíveis ou podem ser facilmente preparados por um versado na técnica, empregando processos e métodos bem conhecidos na técnica.

[006] Os compostos de óleo essencial podem ser empregados em formulações altamente purificadas em misturas ou na forma de natural extratos de planta disponíveis ou misturas de extratos.

[007] O termo "extrato" conforme empregado aqui inclui composições obtidas por extração com solvente (também conhecido como "óleos extraídos"), destilação em vapor (que são também conhecidos como "óleos essenciais") ou outros métodos conhecidos de um versado na técnica. Os solventes de extração apropriados incluem álcoois, tais como, etanol.

[008] A expressão "natural" nesse contexto é entendida como uma substância que consiste nos compostos ocorrendo na natureza e obtidos de produtos naturais ou através de síntese. A substância natural pode conter, preferivelmente, pelo menos dois dos compostos conforme definidos acima como ingrediente principal e adicionalmente outros compostos de óleo essencial, como por exemplo, capsaicina, tanina ou carvacrol.

[009] O termo alimento ou composição alimentícia significa qualquer composto, preparação, mistura, ou composição adequada ou destinada à ingestão por um animal.

[010] O termo animal inclui todos os animais incluindo os seres humanos. Exemplos de animais são os ruminantes e não ruminantes. Os animais ruminantes incluem, por exemplo, animais tais como, carneiro, cabra e gado, por exemplo, vacas tais como, de gado para corte e vacas leiteiras. Em uma concretização específica, o animal é um animal não

ruminante. Os animais não ruminantes incluem cavalos, coelhos, porcos ou suínos (incluindo, porém não limitado aos porquinhos, porcos em crescimento e porcas) e aves, tais como, perus, patos e galinhas (incluindo, porém não limitado aos pintinhos que serão destinados ao corte, aves podeiras).

[011] É sabido da EP-A-0 683 985 que as composições alimentícias para animais compreendendo ácido benzoico ou sais do mesmo podem ser empregadas para minimizar a emissão de amônia odorífera dos resíduos orgânicos das fazendas de porcos, especialmente excrementos animais e esterco. É sabido também que a adição de ácido benzoico à dieta dos porquinhos aperfeiçoa o desempenho zootécnico dos animais.

[012] A desvantagem do Uso de ácido benzoico no alimento animal é que o ácido benzoico não pode ser usado em dosagens superiores a 10.000 mg/kg de alimento para porcos e em dosagens superiores a 5.000 mg/kg de alimento para aves domésticas em razão dos efeitos adversos indesejados.

[013] Foi verificado, surpreendentemente que as faixas de dosagem do ácido benzoico e sais do mesmo no alimento para animais final podem ser reduzidas sem perder a eficácia quando o mesmo é combinado com uma mistura de compostos ativos conforme definido acima.

[014] Adicionalmente, os inventores verificaram que além da função acima, o ácido benzoico, um derivado ou metabólito do mesmo pode ser empregado como um promotor do crescimento em potencial quando for combinado com uma mistura de pelo menos dois compostos ativos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina.

Especificamente, os inventores são capazes de demonstrar que uma mistura desses compostos químicos, presente em diferentes partes das plantas, usada em sinergia e em combinação com uma quantidade apropriada de ácido benzoico, exibe, total e inesperadamente, os efeitos buscados pela presente invenção de aperfeiçoamento da capacidade de digestão do alimentos para aves domésticas ou do desempenho zootécnico dos animais.

[015] Portanto, essa invenção se refere ao emprego do ácido benzoico, derivados ou metabólitos do mesmo, em combinação com uma mistura de pelo menos dois compostos ativos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina para o aperfeiçoamento da taxa de conversão de alimento ou ganho de peso, por exemplo, ganho de peso diário (DWG) nos animais. Esse aspecto engloba, também, um método de co-alimentação de um animal com uma composição compreendendo, como ingrediente principal, ácido benzoico em conjunto com uma composição compreendendo uma mistura de pelo menos dois compostos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina.

[016] O termo taxa de conversão de alimento é determinado com base em um experimento de crescimento compreendendo um primeiro tratamento, no qual a composição de acordo com a invenção é adicionada ao alimento para animais em uma concentração apropriada por quilo de alimento, e um segundo tratamento (controle) sem adição da composição ao alimento para animais.

[017] Como é conhecido de modo geral, uma FCR aperfeiçoada é inferior aquela FCR do controle. Nas concretizações específicas, a FCR é aperfeiçoada (isto é,

reduzida) quando comparada ao controle em pelo menos 1,0% ou 5%.

[018] Um segundo aspecto da presente invenção se refere ao emprego das composições compreendendo ácido benzoico, um derivado ou um metabólito do mesmo e uma mistura de pelo menos dois compostos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina, preferivelmente para o aperfeiçoamento da taxa de conversão de alimento nos animais ou DWG.

[019] Os presentes inventores verificaram, surpreendentemente, que uma composição alimentícia compreendendo ácido benzoico e uma mistura de pelo menos dois compostos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina possui também atividade antimicrobiana inesperada e adicionalmente o potencial de modular a flora intestinal do animal.

[020] Portanto, é um terceiro objetivo da presente invenção prover o Uso de ácido benzoico, derivados ou metabólitos do mesmo em combinação com uma mistura de pelo menos dois compostos ativos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina para modulação da flora intestinal do animal e como agente antimicrobiano.

[021] O termo "intestino" conforme empregado aqui designa o trato gastrintestinal ou digestivo (também referido como o canal alimentar) e se refere ao sistema de órgãos dentro dos animais multicelulares, que recebe o alimento, digere o mesmo para extrair energia e nutrientes e expele o resíduo remanescente.

[022] O termo "microflora" intestinal conforme empregado aqui, se refere às culturas microbianas naturais

residentes no intestino e manutenção da saúde por auxílio na digestão apropriada e/ou sustentando a função do sistema imune.

[023] O termo "modula" conforme empregado aqui, em conexão com a microflora intestinal significa, de modo geral, mudar, manipular, alterar ou ajustar a função ou estado do mesmo em um animal com funcionamento saudável e normal, isto é, um emprego não terapêutico. A modulação é uma resposta às composições da invenção.

[024] A atividade microbiana pode, por exemplo, ser bactericida, bacteriostática, fungicida, fungistática e/ou virucida. O termo "bactericida" deve ser entendido como sendo capaz de exterminar as células bacterianas; o termo "bacteriostático" como sendo capaz de inibir o crescimento bacteriano, isto é, inibir o crescimento das células bacterianas; o termo "fungicida" como capaz de exterminar as células de fungos; o termo "fungistático" como capaz de inibir o crescimento de fungos, isto é, inibir o crescimento das células de fungo; e o termo "virucida" deve ser entendido como sendo capaz de inativar os vírus.

[025] O que se segue são exemplos específicos não limitantes do efeito de modulação da microflora intestinal obtido pela composição de acordo com a invenção (alterações como comparadas a um controle, sem a composição da invenção):

(i) uma diminuição na frequência, com a qual *Salmonella spp* e/ou *Clostridium perfringens* ocorrem *in vivo*, por exemplo em porquinhos ou nas galinhas de corte;

(ii) uma diminuição no número de *Escherichia coli* e/ou *Enterococcus faecalis* e/ou *Lactobacillus spp.* e/ou

Campylobacter spp in vivo, por exemplo em porquinhos e/ou galinhas de corte.

[026] Ainda adicionalmente, também em relação ao efeito de modulação da microflora intestinal, a composição da invenção, preferivelmente:

(iii) influencia substancialmente, por exemplo, reduz o crescimento *in vitro* de microorganismos prejudiciais, tais como, bactérias, por exemplo, quando isoladas do conteúdo intestinal dos porquinhos e/ou galinhas de corte.

[027] Um quarto aspecto da invenção se refere a uma composição alimentícia para animal ou a um aditivo ou uma pré-mistura que compreende ácido benzoico, um derivado ou um metabólito do mesmo e uma mistura de pelo menos dois compostos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina. A quantidade de ácido benzoico ou de um derivado do mesmo administrada ao animal está na faixa de 0,001 - 5% com base no peso total de cada alimentação oferecida ao animal. Essa quantidade pode, contudo, ser superior se a função do ácido benzoico ou um derivado do mesmo for também a de controlar o pH do alimento excretado pelo animal em tal dieta, a fim de suprimir a emissão de amônia dos excrementos. Tais quantidades maiores são apropriadamente limitadas a um máximo de cerca de 10% com base na composição de alimento total do animal.

[028] Em uma concretização preferida do conceito de alimento para aves domésticas, o ácido benzoico ou um derivado do ácido benzoico que é usado em uma quantidade suficiente para prover uma dose diária de 5 mg por quilo de peso corpóreo a cerca de 80 mg por quilo de peso corpóreo, preferivelmente 10 mg por quilo de peso corpóreo a cerca de

40 mg por quilo de peso corpóreo, do indivíduo ao qual deve ser administrada.

[029] A quantidade de ácido benzoico ou de um derivado do mesmo no alimento para animais final está na faixa de 50 a 1.000 mg/kg de alimento, preferivelmente na faixa de 100 a 500, mais preferivelmente na faixa de 200 a 250 mg/kg de alimento.

[030] É contemplado, no presente, que os três compostos ativos, o timol, eugenol e piperina são administrados em quantidades (faixas de dosagem) de 0,1 a 20 mg de por quilo de alimento (ppm), preferivelmente na faixa de 0,3 a 10 mg de por quilo de alimento.

[031] Exemplos de dosagens especificamente preferidas dos três compostos no alimento para aves domésticas final são independentemente um do outro nas seguintes faixas:

timol entre 1 e 20 ppm, preferivelmente entre 1 e 10 ppm;

eugenol entre 1 e 5 ppm, por exemplo 2 ppm;

piperina até 1 ppm, preferivelmente entre 0,3 e 0,5 ppm.

[032] A composição de aditivos alimentícios preferida, inclui opcionalmente, outros compostos químicos, por exemplo, pelo menos um composto encontrado nas plantas e selecionado do grupo que se segue, como, por kg de alimento, até cerca de 1 mg de propilideno, butilideno, ftalidas, gingerol, óleo de lavanda;

até cerca de 2 mg de deca-, undeca-, dodecalactonas, iononas, irona, resorcinol, eucalipto, mentol, óleo de hortelão, alfa-pineno;

até cerca de 3 mg de limoneno, guajacol, anetol,

linalool, diidrojasmonato de metila;

até cerca de 4 mg de carvacrol, ácido propiônico, acético ou butírico, óleo de alecrim, óleo de cravo, geraniol, terpineol, citronelol;

até cerca de 5 mg de salicilato de amila e/ou benzila, cinamaldeído, vanilina, um polifenol de planta (tanino);

e até cerca de 5 mg de um pó de turmérico ou de um extrato de cúrcuma.

[033] Todos esses compostos adicionais podem ser usados em combinação com uma gente tensoativo emulsificante.

[034] O agente emulsificante pode ser selecionado vantajosamente daqueles de natureza preferivelmente hidrófila, por exemplo entre ésteres de poliglicerol de ácidos graxos, tais como ácido ricinoléico esterificado ou éteres de propileno glicol de ácidos graxos, sacaro-ésteres ou sacaro-glicerídeos, polietileno glicol, lecitinas, etc.

[035] Em uma concretização preferida de um conceito de alimento para aves domésticas, o aditivo alimentício inclui ácido benzoico e uma mistura de timol, eugenol e piperina; onde esses três compostos sendo usados em quantidades suficientes para prover uma dosagem diária de 0,1 mg a cerca de 1 mg de timol e eugenol e de 0,02 mg a cerca de 0,06 mg de piperina por kg de peso corpóreo do indivíduo ao qual ele é administrado.

[036] A incorporação da composição de aditivo alimentício, conforme exemplificada aqui acima aos alimentos para aves domésticas é realizada, na prática, usando um concentrado ou uma pré-mistura. Uma pré-mistura designa uma mistura preferivelmente uniforme de um ou mais

microingredientes com diluente e/ou veículo. Pré-misturas são usadas para facilitar a dispersão uniforme de microingredientes em uma mistura maior. Uma pré-mistura, de acordo com a invenção, pode ser adicionada aos ingredientes alimentícios ou à água de beber como sólidos (por exemplo, como pó solúvel em água) ou líquidos.

[037] Uma parte da mistura do composto da invenção, aditivos alimentícios para animais da invenção contém pelo menos uma vitamina solúvel em gordura, e/ou pelo menos uma vitamina solúvel em água, e/ou pelo menos traços de um mineral, e/ou pelo menos um macromineral.

[038] Adicionalmente, ingredientes de aditivos alimentícios opcionais são agentes corantes, por exemplo, carotenóides, tais como, beta-caroteno, astaxantina, cantaxantina, apoéster e luteína; compostos aromatizantes; estabilizantes; peptídeos antimicrobianos; ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs); espécies de geração de oxigênio reativo; e/ou pelo menos uma enzima selecionada dentre ftase (EC 3.1.3.8 ou 3.1.3.26); xilanase (EC 3.2.1.8); galactanase (EC 3.2.1.89); alfa-galactosidase (EC 3.2.1.22); protease (EC 3.4., fosfolipase A1 (EC 3.1.1.32); fosfolipase A2 (EC 3.1.1.4); lisofosfolipase (EC 3.1.1.5); fosfolipase C (EC 3.1.4.3); fosfolipase D (EC 3.1.4.4); amilase, tal como, por exemplo, alfa-amilase (EC 3.2.1.1); e/ou beta-glicanase (EC 3.2.1.4 ou EC 3.2.1.6).

[039] Exemplos de peptídeos antimicrobianos (AMP's) são CAP18, Leucocina A, Protegrina-1, Tanatina, Defensina, Lactoferrina, Lactoferricina e Ovispirina, tais como, Novispirina (Robert Lehrer, 2000), Plectasinas e Estatinas.

[040] Exemplos de ácidos graxos poliinsaturados são

ácidos graxos poliinsaturados C18, C20 e C22, tais como, ácido araquidônico, ácido docosohexanóico, ácido eicosapentenoico e ácido gama-linoléico.

[041] Exemplos de espécies de geração de oxigênio reativo são substâncias químicas, tais como, perborato, persulfato ou percarbonato; e enzimas, tais como, uma oxidase, uma oxigenase ou uma sintetase.

[042] Geralmente, as vitaminas solúveis em gordura e água, bem como minerais de traço fazem parte de uma assim chamada, pré-mistura, destinada à adição ao alimento, considerando-se que os macrominerais são geralmente adicionados separadamente ao alimento.

[043] O que se segue é uma lista não exclusiva de exemplos desses componentes:

- Exemplos de vitaminas solúveis em gordura são vitamina A, vitamina D3, vitamina E e vitamina K, por exemplo vitamina K3.

- Exemplos de vitaminas solúveis em água são vitamina B12, biotina e colina, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, niacina, ácido fólico e pantotenato, por exemplo Ca-D-pantotenato.

- Exemplos de minerais de traço são manganês, zinco, ferro, cobre, iodo, selênio e cobalto.

- Exemplos de macrominerais são cálcio, fósforo e sódio.

[044] Uma pré-mistura pode conter, por exemplo, por tonelada de alimento para aves domésticas, 50 a 200 g de uma solução de propileno glicol da mistura dos compostos ativos, 20 a 1.000 g de um agente emulsionante, 50 a 900 g de cereais e subprodutos, 20 a 100 g de um suporte

proteínico (leite em pó, caseína, etc.) e 50 a 300 g de um componente mineral (sílica expandida, cal de qualidade alimentícia, bi-fosfato de cálcio, etc.).

[045] Finalmente, os inventores verificaram, surpreendentemente, que uma composição de aditivo alimentício compreendendo um ácido orgânico, preferivelmente ácido benzoico, em combinação com compostos de óleo essencial mostra boas propriedades com relação a estabilidade, uniformidade do conteúdo, tolerância e utilização do gênero alimentício, se os compostos de óleo essencial forem absorvidos em um veículo mineral e combinados com um agente de aderência e o ácido orgânico.

[046] É portanto, um quinto aspecto da invenção para prover uma composição de aditivo alimentício compreendendo um ácido orgânico, um derivado ou um metabólito do mesmo em combinação com pelo menos dois compostos de óleo essencial, onde o(s) composto(s) de óleo essencial é/são absorvidos em um veículo mineral e combinados com um agente aderente e o ácido orgânico.

[047] Um aspecto importante da composição de aditivo alimentício, de acordo com a invenção é que o óleo essencial presente na composição é absorvido em um veículo mineral, onde o veículo mineral preferivelmente pertence ao grupo consistindo em dióxido de silício, silicatos de alumínio e magnésio e Diatomito.

[048] Outro aspecto importante da composição de aditivo alimentício é que um agente aderente está presente na composição que é responsável pela absorção dos compostos de óleo essencial nas partículas de ácido orgânico, onde o agente aderente preferivelmente pertence ao grupo

consistindo em óleos vegetais, tais como, óleo de soja, ceras, melado, polietileno glicol, pectina e derivados de celulose.

[049] Também outro aspecto importante da invenção é que os compostos de óleo essencial que são absorvidos em um veículo mineral são finalmente absorvidos via o agente aderente na superfície das partículas de ácido orgânico.

[050] Preferivelmente, pelo menos um composto de óleo essencial é selecionado do grupo consistindo em timol, eugenol, eucalipto, mentol, guajacol, carvacrol, geraniol, vanilina cinamaldeído, tanina e piperina e presente na composição em uma quantidade entre 2% e 50% em peso da composição. O ácido orgânico é derivado, por exemplo, de citrato, succinato, benzoato, fumarato, L-asparato ou L-malato e presente na composição em uma quantidade entre 50% e 95% em peso.

[051] Um exemplo preferido de tal composição de aditivo alimentício compreende uma mistura de pelo menos dois compostos selecionados do grupo consistindo em timol, eugenol e piperina, que são absorvidos no veículo mineral, preferivelmente em um silicato. A composição é adicionalmente combinada com um óleo vegetal, um ácido benzoico.

[052] Em outra concretização preferida da invenção, os compostos de óleo essencial podem ser combinados com um agente tensoativo emulsificante antes da absorção no veículo mineral acontecer. O agente emulsificante pode ser selecionado vantajosamente daqueles preferivelmente de natureza hidrófila, por exemplo ésteres de poliglicerol de ácidos graxos, tais como ácido ricinoléico esterificado ou

ésteres de propileno glicol de ácidos graxos, sacaro-ésteres ou sacaro-glicerídeos, polietileno glicol, lecitinas, etc.

[053] Em outra concretização preferida da invenção, o pelo menos um composto de óleo essencial ou extrato está presente em uma quantidade entre 5% a 20%, mais preferivelmente entre 5 e 10% em peso da composição e o ácido orgânico, preferivelmente ácido benzoico, está presente na composição em uma quantidade entre 80% a 90%, mais preferivelmente entre 80 e 85% em peso da composição.

[054] Conforme mencionado anteriormente, timol, eugenol e piperina estão disponíveis comercialmente ou podem ser facilmente preparados por um versado na arte usando processos e métodos bem conhecidos na arte e podem ser usados em formulações altamente purificadas em misturas ou na forma de extratos de planta disponíveis naturalmente ou misturas de extrato. Esse é também o caso para todos os outros compostos de óleo essencial mencionados acima.

[055] Ácidos cítrico, fumárico e málico são geralmente encontrados na natureza e são um intermediário do ciclo de ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs). O ciclo de Krebs é uma via para degradação dos carboidratos e geração de energia nos seres humanos e animais. Esses ácidos orgânicos são também associados ao crescimento de bactérias ruminais proeminentes.

[056] O ácido aspártico é um aminoácido não essencial e pode ser fabricado de outros aminoácidos no fígado. O aspartato é necessário para o crescimento do microorganismo no rúmen e ceco. O ácido aspártico é também muito importante no ciclo da uréia para a eliminação apropriada

dos produtos residuais da proteína da dieta.

[057] No escopo da composição de aditivo alimentício definida aqui acima, deve ser observado que os óleos essenciais e ácidos orgânicos listados acima são representativos dos tipos preferidos de compostos a serem usados no aditivo alimentício, porém a composição pode ser composta de outros tipos de óleos essenciais e ácidos orgânicos, à medida que os óleos essenciais e ácidos orgânicos promovem o crescimento e/ou aperfeiçoam a conversão do alimento dos animais que consomem o aditivo alimentício.

[058] Finalmente, a incorporação da composição de aditivo alimentício ao alimento para animais é na prática realizada usando um concentrado ou uma pré-mistura conforme descrito aqui anteriormente.

[059] A invenção descrita e reivindicada aqui não está limitada pelas concretizações específicas descritas aqui, uma vez que essas concretizações são destinadas a ilustração dos vários aspectos da invenção. Quaisquer concretizações equivalentes se encontram dentro do escopo dessa invenção. Na realidade, várias modificações da invenção, além das mostradas e descritas aqui ficarão claras aos versados na técnica a partir da descrição precedente. Tais modificações também se encontram dentro do escopo das reivindicações apenas.

[060] Os exemplos que se seguem ilustram adicionalmente a invenção.

Exemplo 1:

[061] Um alimento para galinhas de corte ("partida") contendo uma mistura de compostos de acordo com a invenção

pode ser preparado por mistura dos ingredientes que se seguem em conjunto, empregando um aparelho para mistura convencional a temperatura ambiente.

Ingrediente	Quantidade (kg)
Carne de soja	34,50
Milho	20,00
Trigo	37,80
Óleo de soja	3,13
Minerais	2,90
Pré-mistura de aminoácidos sintéticos	0,17
Vitaminas e pré-mistura de elementos de traço	1,00
timol	5 mg
eugenol	2 mg
piperina	0,35 mg
pó turmérico	3 mg
ácido benzoico	250 mg

Exemplo 2:

[062] Um alimento para galinhas de corte ("para crescimento") contendo uma mistura de compostos de acordo com a invenção pode ser preparado, por mistura dos ingredientes que se seguem em conjunto, empregando um aparelho para mistura convencional a temperatura ambiente.

Ingredientes	Quantidade (kg)
Carne de soja	31,2
Milho	20,0
Trigo	41,3
Óleo de soja	3,4
Minerais	2,5
Pré-mistura de aminoácidos sintéticos	0,1
Vitaminas e pré-mistura de elementos de traço	1,0

timol	5 mg
eugenol	2 mg
piperina	0,35 mg
salicilato de benzila	5 mg
pó turmérico	3 mg
ácido benzoico	250 mg

Exemplo 3: Avaliação dos efeitos das diferentes combinações de uma composição compreendendo pelo menos uma mistura de timol, eugenol e piperina com ácido benzoico (VevoVital1) no desempenho do crescimento de galinhas de corte por três semanas

[063] Um experimento de desempenho de crescimento com galinhas de corte foi realizado a partir do dia 8 ao dia 29. As galinhas foram alojadas em gaiolas com piso de arame. A partir do dia do nascimento até o dia 8, as galinhas foram alimentadas com uma dieta pré-experimental à base de trigo, milho e carne de soja. No período experimental (dia 8 ao 29) as galinhas receberam dietas à base de trigo, centeio e carne de soja (vide composição na Tabela 1). Grupos de aves foram pesados nos dias 8, 15, 22 e 29. O consumo de alimentos para os períodos intermediários foi determinado e o ganho de peso corpóreo e taxa de conversão do alimento foram calculados.

[064] Além de um tratamento de controle não suplementado e um controle positivo contendo 10 mg de antibiótico Avilamicina por quilo de alimento, ácido benzoico (VevoVital1) foi incluído em 500 mg por quilo de alimento. Além de por quilo de alimento, combinações de 250 mg de ácido benzoico e 50 mg da composição compreendendo timol, eugenol e piperina (abreviada aqui como TEP), bem

como tanto quanto 500 mg de ácido benzoico e 25 mg de TEP ou 500 mg de ácido benzoico e 50 mg de TEP foram testados, respectivamente.

[065] Em uma combinação de 250 mg de ácido benzoico com 50 mg de TEP por quilo de alimento, o ganho de peso foi aperfeiçoado em 4,2% em comparação ao controle. VevoVital1 sozinho, em uma dose de 500 mg/kg aperfeiçoou o ganho de peso em 3% em comparação ao controle. Uma combinação de 500 mg de ácido benzoico e 25 mg de TEP por quilo de alimento resultou em +4,8% ganho de peso. Os maiores aperfeiçoamentos em ganho de peso foram encontrados para o antibiótico Avilamicina (+8,7%) e para uma combinação de 500 mg de ácido benzoico e 50 mg de TEP (+11,2%) (Tabela 2). Para a conversão do alimento (FCR), os efeitos positivos da combinação de 250 mg de ácido benzoico com 50 mg de TEP estavam na mesma faixa que aqueles do controle positivo suplementado com o antibiótico Avilamicina (4,3% em comparação ao controle negativo). O aperfeiçoamento maior da FCR foi encontrado para o tratamento suplementado com 500 mg de ácido benzoico mais 50 mg de TEP (10,2%).

[066] Os resultados do presente experimento demonstram que combinações diferentes de ácido benzoico e TEP foram eficazes no aperfeiçoamento do desempenho de crescimento das galinhas alimentadas com dieta à base de trigo, centeio e carne de soja por três semanas.

Plano Experimental

Experimento

de crescimento: dia 8 ao dia 29
(período pré-experimental a partir
do dia 1 ao dia 8)

Dietas: dieta de trigo/centeiro/SBM48 (vide composição alimentícia)

Carga: péletes a vontade

Tratamentos: Controle
 Avilamicina (10 mg/kg)
 Composição de ácido benzoico (250 mg/kg)+ TEP (50 mg/kg)
 Ácido benzoico (500 mg/kg)
 Composição de ácido benzoico (500 mg/kg)+ TEP (25 mg/kg)
 Composição de ácido benzoico (500 mg/kg)+ TEP (50 mg/kg)

Réplicas: 6 grupos de 6 galos (ROSS PM3) por tratamento

Alojamento: gaiolas com piso de arame controladas ambientalmente

Produtos: Avilamicina, Maxus G 200
 Ácido benzoico, VevoVitall, DSM Nutritional Products AG

A composição TEP compreende como ingredientes principais os seguintes compostos, onde esses compostos são combinados em um veículo vegetal e mineral compreendendo fibra de madeira, semolina de trigo, dióxido de silício e carbonato de cálcio:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (peso/peso)</u>
Timol	10
Pó turmérico	3
Eugenol	4

Badiane	0,8
Piperina	0,7

Tabela 1: Composição alimentícia da dieta experimental

Ingredientes (%) :	Período pré-experimental	Experimento de crescimento
Milho	37,10	--
Trigo	20,00	27,30
Centeio	--	30,00
SBM 48	36,20	34,20
Óleo de soja	2,80	4,50
DL-Metionina	0,20	0,20
DCP	1,80	2,00
Calcário	0,80	0,70
Sal	0,10	0,10
Pré-mistura	1,00	1,00

Tabela 2: Desempenho das galinhas de corte em relação ao ciclo de crescimento (dia 8 ao dia 29)

Produto	Controle	Avilaminicina	Composição		Composição	
			VevoVital1 + TEP	VevoVital1	VevoVital1+ TEP	
Dose (mg/kg)	-	10	250 + 50	500	500 + 25	500 + 50
Gaiolas x aves	6 x 6	6 x 6	6 x 6	6 x 6	6 x 6	6 x 6
Dias 8-29						
Ganho de peso (g/ave)	1.160	1.261	1.209	1.196	1.216	1.291
	± 63,6	± 76,8	± 101,4	± 103,0	± 119,9	± 40,3
	100,0	108,7	104,2	103,1	104,8	111,2

Ingestão de alimento (g/ave)	2433 ±233,1	2533 ± 199,6	2417 ± 237,1	2538 ± 309,6	2559 ±382,0	2432 ±120,4
	100,0	104,1	99,4	104,3	105,2	100,0
Conversão do alimento (g de alimento/g de ganho de peso)	2,099 ± 0,197	2,008 ± 0,052	2,006 ± 0,187	2,117 ± 0,093	2,106 ± 0,262	1,885 ± 0,083
	100,0	95,7	95,6	100,8	100,3	89,8

Exemplo 4: Avaliação da atividade antimicrobiana das composições de acordo com a invenção

[067] Partindo de um estoque de glicerol, uma pré-cultura de *E.coli* e *Clostridium perfringens* foi realizada em 10 mL de Caldo de Soja Triptico (TSB, Merck) a 37°C, agitando 250 rpm por toda a noite. Essas pré-culturas foram diluídas em TBS para obter uma suspensão bacteriana com aproximadamente 4×10^4 cfu/mL. VevoVitall e a composição TEP, conforme especificado no Exemplo 3, foram dissolvidos e adicionados à suspensão bacteriana.

[068] No tempo zero o OD_{595 nm} foi medido levando-se em consideração qualquer turbidez devida aos compostos precipitados. As placas foram então incubadas por toda a noite a 37°C, em uma atmosfera úmida e agitadas a 200 rpm em anaerobiose. Após 24 horas, o OD_{595 nm} foi medido para calcular a porcentagem de inibição.

[069] Os resultados são mostrados na figura 1 (*Clostridium perfringens*) e 2 (*Escherichia coli*), onde o eixo vertical de ambas as figura mostra "Inibição do

Crescimento (% de controle)" e o eixo horizontal de ambas as figuras mostra o "Teor do composto indicado como teor equivalente ao da mistura total da invenção".

Exemplo 5: Preparação de um aditivo alimentício seco

[070] 50 g de Diatomito são adicionados a um béquer e 10 g de eugenol e 1 g de óleo de alecrim são lentamente gotejados sobre o mineral e agitados lentamente. 500 g de ácido benzoico são adicionados a um misturador Tubula e 10 g de óleo de palma endurecimento aquecidos a 60°C são aspergidos sobre o ácido e lentamente misturados por 5 minutos. 50 g de mineral contendo óleo essencial são então adicionados e combinados por 10 minutos, de modo a obter um pó seco uniforme.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de ácido benzoico em combinação com uma mistura de compostos ativos consistindo em timol, eugenol e piperina, **caracterizado** pelo fato de ser na produção de uma composição alimentícia para o aperfeiçoamento da taxa de conversão de alimento e/ou ganho de peso diário e/ou para a modulação da flora intestinal em animais, em que o animal é selecionado a partir de aves de corte e podeiras, perus e patos.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a dita mistura compreende pelo menos um composto químico adicional selecionado do grupo consistindo em propilideno, butilideno, ftalidas, gingerol, óleo de lavanda, deca-, undeca-, dodecalactonas, iononas, irona, resorcinol, eucalipto, mentol, óleo de hortelã, alfa-pineno, limoneno, guajacol, anetol, linalool, diidrojasmonato de metila, carvacrol, ácido propiônico, acético ou butírico, óleo de alecrim, óleo de cravo, geraniol, terpineol, citronelol, salicilato de amila e/ou benzila, cinamaldeído, vanilina, polifenol de planta, pó de turmérico, extrato de cúrcuma.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o dito ácido benzoico é usado em uma quantidade suficiente para fornecer uma dosagem diária de 5 mg por kg de peso corpóreo a 80 mg por kg de peso corpóreo do indivíduo ao qual ele deve ser administrado.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que timol, eugenol e piperina são usados em quantidades suficientes para

fornecer uma dosagem diária de 0,5 mg a 1 mg de timol e eugenol e de 0,02 mg a 0,06 mg de piperina por kg de peso corpóreo do indivíduo ao qual eles devem ser administrados.

FIGURA 1

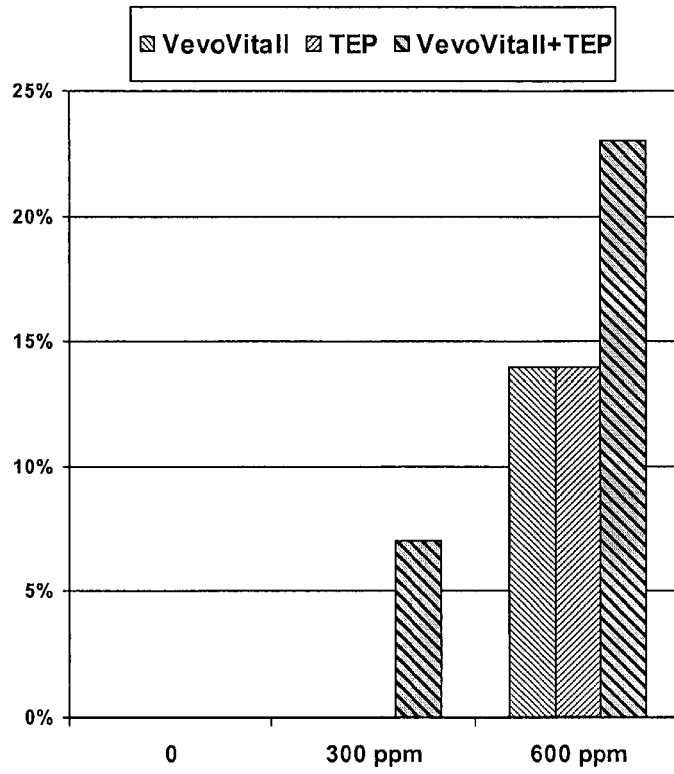


FIGURA 2

