

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/197

A61P 3/00 A61P 43/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815204.2

[43] 公开日 2004年10月20日

[11] 公开号 CN 1538839A

[22] 申请日 2002.7.23 [21] 申请号 02815204.2

[30] 优先权

[32] 2001.7.31 [33] JP [31] 231351/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/007443 2002.7.23

[87] 国际公布 WO2003/011275 日 2003.2.13

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.2

[71] 申请人 克斯莫石油株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 押田敏雄 田中彻

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书1页 说明书7页

[54] 发明名称 猪生长促进剂和猪生长促进方法

[57] 摘要

本发明提供了一种猪生长促进剂，该生长促进剂包含作为活性成分的选自5-氨基乙酰丙酸、其衍生物和它们的盐的至少一种化合物。本发明还提供了一种猪生长促进方法，其特征在于对猪施用所述的生长促进剂。

ISSN 1008-4274

- 
1. 猪生长促进剂，该生长促进剂包含作为活性成分的选自 5-氨基乙酰丙酸、其衍生物和它们的盐的至少一种化合物。
  - 5 2. 如权利要求 1 所述的猪生长促进剂，该生长促进剂还包含铁组分。
  3. 猪生长促进方法，其包括对猪施用如权利要求 1 或 2 所述的生长促进剂的步骤。

## 猪生长促进剂和猪生长促进方法

### 5 技术领域

本发明涉及猪生长促进剂和采用该生长促进剂的猪生长促进方法。

### 背景技术

猪是被饲养用来提供食用肉的有用家畜，该家畜可快速生长，并具有较高的由谷类转化成肉的转化率。但是，在快速生长的同时特别是在其生长早期，它们表现出例如生理性贫血等症状，并且经常导致生长抑制和疾病发作。作为对策，可施用药物(铁制剂)和施用各种营养剂，但收效有限。特别地，在生长初期，为了改善生理性贫血症状，可注射铁-葡聚糖和口服硫酸铁和富马酸铁。

15 但是，虽然施用铁制剂在改善生理性贫血和预防疾病方面具有一定的作用，但其在促进生长方面效果不足。此外，口服铁组分的问题在于铁组分的肠内吸收较差，而且铁组分破坏了饲料的味道，而另一方面，注射的问题在于需要对猪施加应力，与口服相比，需要花费较多的时间。

已知 5-氨基乙酰丙酸具有除草作用(JP-A-61-502814 和 JP-A-4-9360)、杀虫作用(JP-A-2-138201)、对于癌症光动力疗法的敏化作用、植物生长促进作用(日本专利第 2,613,136 号)等，但其促进猪生长的可能性尚属未知。

### 发明内容

25 本发明旨在提供一种猪生长促进剂以及猪生长促进方法，该猪生长促进剂具有优异的生长促进效果，甚至在口服时也表现出良好的吸收，而且不会破坏饲料的味道。

本发明涉及以下(1)至(3)。

(1) 猪生长促进剂，该生长促进剂包含作为活性成分的选自 5-氨基乙酰丙酸、其衍生物和它们的盐的至少一种化合物。

(2) 如(1)所述的猪生长促进剂, 该生长促进剂还包含铁组分。

(3) 猪生长促进方法, 其包括对猪施用如(1)或(2)所述的生长促进剂的步骤。

## 5 具体实施方式

作为本发明的猪生长促进剂的活性成分, 5-氨基乙酰丙酸、其衍生物和它们的盐均为已知化合物。其中, 5-氨基乙酰丙酸的衍生物的例子包括5-氨基乙酰丙酸酯、N-酰基-5-氨基乙酰丙酸和 N-酰基-5-氨基乙酰丙酸酯等。

10 5-氨基乙酰丙酸酯的例子包括具有含 1 至 24 个碳原子的烷基的烷基酯, 该烷基为可具有一个取代基的直链、支化链或环状结构。由所述烷基拥有的取代基的例子包括羟基、烷氧基和苯基等。可具有一个所述取代基的所述烷基的优选例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正戊基、正己基、环己基、正庚基、正辛基、正壬基、正十二烷基、正十六烷基、  
15 苄基、苯乙基、3-苯基丙基、羟乙基和乙氧乙基等。

N-酰基-5-氨基乙酰丙酸的例子包括由 5-氨基乙酰丙酸的氨基与例如具有 1 至 24 个碳原子的酰基如烷酰基、芳酰基或苄氧基羰基等发生酰基化反应而产生的化合物。优选的酰基的例子包括乙酰基、正丙酰基、正丁酰基、正戊酰基、正己酰基、正壬酰基和苄氧基羰基等。

20 N-酰基-5-氨基乙酰丙酸酯的例子包括具有以上酯基和酰基的 5-氨基乙酰丙酸衍生物。优选是甲酯基与甲酰基的结合、甲酯基与乙酰基的结合、甲酯基与正丙酰基的结合、甲酯基与正丁酰基的结合、乙酯基与甲酰基的结合、乙酯基与乙酰基的结合、乙酯基与正丙酰基的结合以及乙酯基与正丁酰基的结合。

25 5-氨基乙酰丙酸的盐类或其衍生物的盐类的例子包括酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲苯磺酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐和苹果酸盐; 金属盐, 例如钠盐、钾盐和钙盐; 铵盐; 烷基铵盐; 等等。同样地, 这些盐使用时可作为水溶液或粉末来使用, 而且其

活性与 5-氨基乙酰丙酸一致。

以上的 5-氨基乙酰丙酸、其衍生物和它们的盐类可以是水合物或溶剂化物形式，而且它们中的任一种均可单独使用或选择性地将它们中的两种或两种以上物质合用。

5 5-氨基乙酰丙酸或其盐可由化学合成法、微生物制造法和酶制造法中的任一种方法制得。同样地，以上的 5-氨基乙酰丙酸衍生物或其盐可由例如 JP-A-4-9360 等文献中所述的公知化学合成法制得。由微生物或酶得到的产物和由化学合成法得到的粗产物可直接使用而无需进行分离和纯化，其前提条件是它们不含对猪的生长有毒性的物质。

10 本发明的猪生长促进剂可通过进一步与铁组分配制来协同改善其促进生长的效果。可将含铁且对猪生长无不良影响的任何原料用作所述的铁组分。其例子包括金属铁和铁化合物，如氯化铁、硝酸铁、硫酸铁、草酸铁、琥珀酸铁、富马酸铁、柠檬酸铁、柠檬酸铁铵、EDTA 铁、葡聚糖铁、糊精铁、氧化铁、血红素铁、葡庚糖酐铁、柠檬酸胆碱铁、肽铁、  
15 DL-苏氨酸铁和酒石酸铁，而且这些铁组分可单独使用或者将两种或两种以上的铁组分结合使用。

如果需要的话，可将例如其他药效组分或营养剂等其他组分或载体加入到本发明的生长促进剂中。

20 本发明的生长促进剂的剂型可以是粉剂或溶液剂，而且可根据常用方式选择性地使用溶剂、分散介质和赋形剂等进行制备。

当本发明的生长促进剂作为水溶液来制备时，必须注意的是所述水溶液不应呈碱性，以便防止作为活性成分的 5-氨基乙酰丙酸、其衍生物和它们的盐发生降解。在其呈碱性的情况下，可通过除氧来防止所述活性成分的降解。

25 只要通过对猪施用所述制剂以促进其生长，本发明的猪生长促进法即可发挥作用，虽然所述制剂的使用方法不受特别的限制，但其优选实施方案如下所述。

通过采用所述制剂的生长促进法进行处理的猪的品种不受特别的限制，其优选例子包括兰德瑞斯猪、大约克夏猪(Large Yorkshire)、杜洛克

猪、巴克夏猪(Berkshire)和梅山猪(Umeyama pig)等。

所述制剂可在任何生长阶段使用，但就小猪而言，在处于生理性贫血状态下的较早的生长阶段是有效的。此外，将其施用于妊娠母猪可有效地对该母猪进行健康管理，而且可有效地促进孕育小猪的生长。

5 虽然对猪施用本发明的生长促进剂的方法不受特别的限制例如可采用口服和注射给药，但其中优选口服。

虽然通过一次给药所述制剂即可表现出足够的效果，但为了进一步增强效果，也可将所述制剂施用两次或两次以上。所提供的每次制剂所带来的效果好于进行两次或两次以上给药所带来的效果，高效的使用方  
10 法是通过将其添加到饲料、饮用水和牛奶等中以便每日少量施用。

对于每 1 kg 猪体重，所述制剂以 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐计的单剂量优选为 1  $\mu\text{g}$  至 1 g，更优选 1  $\mu\text{g}$  至 100 mg，特别优选 1  $\mu\text{g}$  至 50 mg。有关所述制剂的剂量，在生长进入旺盛阶段时有必要采用大剂量而降低施用频率。其施用量不应超过适当范围，因为这是不经济的，并且还有可  
15 能导致猪受日光伤害。

当合用铁制剂时，可将其同时使用或分别使用。其使用方法可与普通铁制剂的使用方法相同。

据认为存在如下的反应机理：其中作为所述制剂的活性成分的 5-氨基乙酰丙酸在活体内转化为血红素，由此增强了血红蛋白并缓解了生理  
20 性贫血的症状，该反应机理是所述制剂具有猪生长促进效果的原因之一，但是仅仅由于此原因是无法解释血清中蛋白质浓度的增大和显著的生长促进作用的。

### 实施例

25 下面，将引用实施例来对本发明作详细的解释，但本发明并不限于这些实施例。

#### 实施例 1

使用在 2000 年 9 月至 10 月期间出生的大约克夏种小猪，在其出生后第三天，以每 1 kg 体重 50mg 5-氨基乙酰丙酸盐酸盐溶于 2 ml 蒸馏水，

并将其经口服施用于“ALA区”，将常规的铁-葡聚糖(武田药品工业社出品)经肌肉注射施用于“铁区”，并在“ALA+铁区”一起实施这两种处理。此外，在“未处理区”，不对其进行给药。

之后，进行通常的管理，在出生后第14天开始喂食，并在出生后第5 21天测定体重并采集血样，以便按常用方法进行检查。同样地，在约6个月后出栏时测定体重，并计算达到出栏体重标准110 kg的天数(即达到110 kg所需天数)。采用每区12头动物进行测试，排除因疾病等原因离开测试的猪，由这些数值算得各区的平均值。

在出生后第21天实施的检查的结果示于表1，在出生后约6个月实施的检查的结果示于表2。

表1

	RBC	Hb	Ht	TP	Fe	B <sub>12</sub>	体重
未处理区	4.25	7.5	27.4	5.2	46	201	221
铁区	4.72	8.4	31.4	6.0	149	226	234
ALA区	4.37	8.5	30.5	5.8	44	240	233
ALA+铁区	5.76	9.2	35.5	5.9	153	272	289

注：

RBC: 全血样品中红细胞数量( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )

Hb: 全血样品中血红蛋白浓度(g/dl)

15 Ht: 全血样品中血细胞体积比(%)

TP: 血清中的血清蛋白总浓度(g/dl)

Fe: 血清中的血清铁浓度( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )

B<sub>12</sub>: 血清中的维生素 B<sub>12</sub> 浓度(pg/ml)

体重: 将出生后第3天测试开始时记为100的相对值(%)

20 由表1显而易见，可以理解的是ALA的施用有效地改善了小猪的生长和血液指标如生理性贫血。它对血红蛋白浓度、血细胞体积比、血清蛋白总浓度和维生素 B<sub>12</sub> 是有效的，并且对维生素 B<sub>12</sub> 特别有效。铁制剂的合用进一步提升了效果，特别是对于增加体重的效果。

表中没有显示的是，一直到出生后第21天，因疾病等原因离开测试

区的猪，在未处理区有 2 头，在铁区有 1 头，但是在 ALA 区和 ALA+铁区则没有。可以认为这是由于施用 ALA 对小猪的健康有增强作用。

表 2

	达到 110 kg 所需天数*	发病频率
未处理区	199	3
铁区	192	2
ALA 区	183	0
ALA+铁 区	175	0

\*: 达到出栏体重标准 110 kg 的天数。这是根据以下公式计算的。

5 DG(日增重; 千克/天)=出栏体重(kg)÷饲养天数(天)

达到 110 kg 所需天数(天)=110(kg)÷DG(kg/day)

由表 2 显而易见，ALA 的施用促进了生长，而且将其与铁制剂结合施用将更有效，并将大大缩短出栏所需天数。此外，在第 21 天及之后未处理区和铁区各有 1 头猪因生病而离开测试系统，但是在 ALA 区和 ALA+铁区没有猪生病。

#### 10 实施例 2

使用在 2000 年 10 月至 11 月间出生的小猪，在其出生后的第 14 天开始喂食。在以下三个区域内观察其生长状况：普通饲料喂食区；以每 1 kg 饲料添加 10 mg 药剂的形式将 5-氨基乙酰丙酸盐添加到普通饲料中的区域(ALA 区)；以及每 1 kg 以上饲料再添加 10 mg 柠檬酸铁铵的区域(ALA+铁 区)，从而得到达到 110 kg 所需的天数，其结果如表 3 所示。

在本实施例中，采用每区 10 头动物进行测试，并计算其平均值。

表 3

	达到 110 kg 所需天数
未处理区	198
ALA 区	172
ALA+铁 区	171

由表 3 显而易见的是，在 ALA 区和 ALA+铁区，小猪的生长均得到显著地增强，表现出了有效的成果。在这方面，实施例 2 中没有发现因

病而离开测试的猪。

#### 工业实用性

5 因为通过采用本发明的猪生长促进剂以及采用所述生长促进剂的猪生长促进法，可使猪保持健康并促进其生长，因而对于肉猪饲养者而言具有极大的经济效应。