



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006146983/13, 07.06.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.06.2005

(30) Конвенционный приоритет:
09.06.2004 DE 102004028193.9
11.12.2004 DE 102004059761.8

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2008

(45) Опубликовано: 27.12.2008 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: K.KESHAVERZ et al. Relationship of
Arginine and Metionine to Creatine Formation
in Chicks, The Journal of Nutrition, 1971
101, p.855-862. US 3089771, 14.05.1963. DD
206735, 08.02.1984.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.01.2007

(86) Заявка РСТ:
EP 2005/006110 (07.06.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/120246 (22.12.2005)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.И.Емельянову

(72) Автор(ы):

ГАСТНЕР Томас (DE),
КРИММЕР Ханс-Петер (DE)

(73) Патентообладатель(и):

АльцХем Тростберг ГмбХ (DE)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ГУАНИДИНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
кормопроизводства. Изобретение заключается в
применении гуанидинуксусной кислоты и/или ее
солей в качестве кормовой добавки для племенных
и откормочных животных в преимущественно
вегетарианских диетах в количестве от 1,0 до 5,0
г на 1 кг корма. Гуанидинуксусную кислоту и/или
ее соли применяют в качестве кормовой добавки

в сухих и влажных кормах для собак и кошек,
причем в количестве от 1,0 до 5,0 г на 1 кг
корма. Применение гуанидинуксусной кислоты
и/или ее солей позволяет улучшить усвоение
корма, повышает результат откорма, способствует
образованию мышечной ткани, улучшает качество
мяса и/или повышает репродуктивность. 2 н. и 5
з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006146983/13, 07.06.2005**

(24) Effective date for property rights: **07.06.2005**

(30) Priority:
09.06.2004 DE 102004028193.9
11.12.2004 DE 102004059761.8

(43) Application published: **20.07.2008**

(45) Date of publication: **27.12.2008 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **09.01.2007**

(86) PCT application:
EP 2005/006110 (07.06.2005)

(87) PCT publication:
WO 2005/120246 (22.12.2005)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.I.Emel'janovu

(72) Inventor(s):
GASTNER Tomas (DE),
KRIMMER Khans-Peter (DE)

(73) Proprietor(s):
Al'tsKhem Trostberg GmbH (DE)

(54) **APPLICATION GUANIDINOACETIC ACID AS FODDER ADDITIVE**

(57) Abstract:

FIELD: agriculture.

SUBSTANCE: apply the guanidinoacetic acid and-or its salts as the fodder additive for breeding and feeding animals in mainly vegetarian diets in quantity from 1.0 to 5.0 g on 1kg of forage. The guanidinoacetic acid and-or its salts are applied as the fodder additive in dry and wet forages for

dogs and cats, and in amount from 1.0 to 5.0 g on 1 kg of forage.

EFFECT: improvement of forage fixation, increase of fattening result, increase of formation of muscular tissue, improvement of quality of meat and reproductive property increase.

7 cl, 1 ex

Предметом настоящего изобретения является применение гуанидинуксусной кислоты или солей гуанидинуксусной кислоты в качестве кормовой добавки.

Гуанидинуксусная кислота является встречающейся у животных, а также у человека аутогенной субстанцией, которая играет центральную роль при биосинтезе креатина.

5 Креатин может как поступать с пищей, так и образовываться эндогенно. Биосинтез исходит из глицина и L-аргинина. У млекопитающих, прежде всего в почках, а также в печени и поджелудочной железе, ферментом аминотрансферазой отщепляется гуанидиновая группа L-аргинина, а группа N-C-N переносится на глицин. При этом L-аргинин превращается в L-орнитин. Образованная таким путем гуанидинуксусная кислота на следующем этапе (у позвоночных это происходит исключительно в печени) посредством фермента трансметилаза превращается в креатин. При этом S-аденозилметионин служит донором метильных групп. Наконец, креатин проникает в кровеносную систему и таким образом переносится к намеченному органу. Транспорт через клеточную мембрану в клетки происходит при этом посредством особого переносчика креатина.

15 О гуанидинуксусной кислоте известно, кроме того, что она обладает противомикробным действием и в опытах на животных успешно применялась против бактериальных инфекций (*Staphylococcus aureus*)(Preparation for protecting mammals against infection (Stanley Drug Products Inc., USA). *Neth. Appl.* (1976), 7 pp.NL 7411216).

К. Keshavarz и H. L. Fuller описали в *Journal of Nutrition*, 101:855-862 (1971) влияние аргинина и метионина на образование креатина у цыплят. К применявшемуся в связи с этим основному корму добавляли, помимо прочего, также 1,112% гуанидинуксусной кислоты (глюкоциамин), что впоследствии, также в комбинации с метионином, приводило к заметному уменьшению прибавки в весе и усвоения корма.

С другой стороны, в отношении передозировки метионина известно, что связанные с этим отрицательные эффекты могут быть смягчены приемом гуанидинуксусной кислоты (Interrelations of choline and methionine in growth and the action of betaine in replacing them. McKittrick, D. S. Univ. of California, Berkeley, *Archives of Biochemistry* (1947), 15 133-55).

Уже упомянутый креатин играет важную роль в энергетическом метаболизме клетки, причем он как богатый энергией фосфокреатин представляет собой наряду с аденозинтрифосфатом (АТФ) существенный энергоресурс мышц. В состоянии мышечного покоя АТФ может переносить на креатин фосфатную группу, причем образуется фосфокреатин, который в этом случае находится в прямом равновесии с АТФ. Для мышечной работы чрезвычайно важно как можно быстрее снова пополнить запасы АТФ. Для этого в первые секунды в распоряжении имеется максимальная мышечная доза фосфокреатина. Он может путем очень быстрой реакции посредством фермента креатинкиназа переносить фосфатную группу на дифосфат аденозина и тем самым снова образовывать АТФ. Это называется также реакцией Ломана.

Креатин давно известен как подходящая добавка в пищу и корм. При сильной и 40 продолжающейся в течение длительного времени мышечной работе имеющиеся в теле естественные запасы креатина быстро исчерпываются. По этой причине, в частности, у спортсменов целенаправленный прием креатина положительно влияет на выносливость и работоспособность, причем нежелательные процессы накопления в теле или вредные продукты распада неизвестны. Причину этого следует видеть в том, что креатин при 45 чрезмерном поступлении выделяется из тела в виде креатинина.

Кроме того, известно, что добавка креатина ведет к повышению массы тела. Вначале это следует приписать повышенному поглощению воды в мышцах. Однако, если рассматривать длительный прием, креатин косвенно, через усиленный синтез белка или сниженный катаболизм белка в миофибриллах, приводит к повышению мышечной массы 50 (Int J Sports Med 21 (2000), 139-145). В результате этого получают повышенную массу тела без жира.

Кроме самого креатина, то есть моногидрата креатина, подходящими пищевыми добавками показали себя также многочисленные соли креатина, как сорбат, цитрат,

пируват креатина и другие. В качестве уровня техники следует назвать европейский патент EP894083 и немецкое выложенное описание DE 19707694 A1.

Доказанное для людей положительное действие креатина проявляется также у животных, поэтому его применение достаточно широко описано также для различных
5 кормов. Так, в международной публикации WO 00/67590 описано применение креатина или солей креатина в качестве кормовой добавки для племенных и откормочных животных, как замена мясной муки, рыбной муки и/или средства повышения противомикробного действия, гормонов роста, а также анаболиков. В документе GB 2300103 указывается на применение креатина в форме печенья для собак, для чего моногидрат креатина предлагается вместе
10 с мясом в виде экструдированной массы. Так как моногидрат креатина из-за своей плохой растворимости биологически доступен в недостаточной степени, рекомендуется его применять вместе с другими физиологически активными соединениями, предпочтительно в виде соли. Объектом немецкой выкладки DE 19836450 A1 является применение стабильных солей пировиноградной кислоты и, в частности, пирувата креатина в
15 препаратах, которые подходят для питания животных.

Объектом документа DE 10003835 A1 являются препараты для приема при состояниях обезвоживания, которые встречаются обычно у пожилых людей и, в частности, людей с ограниченной подвижностью. В этом случае креатин действует как транспортирующая среда для воды, чтобы при таких проявлениях обезвоживания подвести влагу к наиболее
20 сильно пораженным тканям.

Помимо своих неоспоримых положительных физиологических свойств, креатин имеет, однако, тот недостаток, что он как моногидрат креатина в соответствующих водных растворах не обладает выраженной стабильностью, причем спустя длительное время он превращается в креатинин. Это является проблемой, прежде всего в кислых растворах, и
25 тем самым имеет также значение для перорального приема и биодоступности креатина. Значение pH в желудке, равное от 1 до 2, может в зависимости от длительности воздействия привести к заметному разложению креатина в креатинин. Так, для людей было показано, что после перорального приема мускулатурой может быть поглощено всего от 15 до 30% креатина (Greenhaff, P.L.: Factors Modifying Creatine Accumulation in Human
30 Skeletal Muscle. In: Creatine. From Basic Science to Clinical Application. Medical Science Symposia Series Volume 14, 2000, 75-82).

В заключение следует еще указать на статью John W. Poutsiaka (Department of Biology Fordham University New York; в: American Journal of Physiology). В этой статье, опубликованной в 1956 году, описано влияние фолатина, витамина B₁₂ и метилирующих
35 соединений в присутствии также гуанидинуксусной кислоты на рост и уровень креатина в мышцах у молодых крыс. В отношении роста гуанидинуксусной кислоте в этой статье приписано ингибирующее действие. Гуанидинуксусная кислота не оказывает никакого влияния на уровень креатина в мышцах, если она принимается в комбинации с фолатином и витамином B₁₂. В случае дополнительного приема метионина повышается содержание
40 креатина в скелетной мускулатуре и в сердечной мышце. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что гуанидинуксусная кислота в теле образуется из аргинина и глицина, оба из которых как аминокислоты ответственны в первую очередь за поддерживаемый метионином рост.

Исходя из недостатков уровня техники, выявленных в отношении креатина, перед
45 настоящим изобретением стоит задача - найти соединения, которые могут применяться в качестве корма или кормовой добавки для племенных и откормочных животных и положительно влияют на улучшение усвоения корма, повышение результатов откорма, повышение выхода мышечного мяса, качество мяса и/или репродуктивность. Соединения должны быть как можно менее нестабильными, в частности, в водном растворе и
50 предпочтительно превращаться в креатин только после приема или физиологического усвоения креатина. Применяемый корм или кормовая добавка сами не должны проявлять физиологически вредных действий и быть легко обнаруживаемыми. С коммерческой точки зрения, для веществ, применяемых согласно изобретению, на первом плане стоит то,

чтобы их можно было получить экономически выгодным способом.

Эта задача была решена путем применения гуанидинуксусной кислоты и/или солей гуанидинуксусной кислоты в качестве кормовой добавки для племенных и откормочных животных в преимущественно вегетарианских диетах для улучшения усвоения корма, для

5 повышения результатов откорма, образования мышечного мяса, качества мяса и/или репродуктивности.

Применяющееся здесь понятие "преимущественно вегетарианская диета" описывает диету, которая в соответствии с указаниями закона Европейского Союза предпочтительно не содержит животных компонентов. При этом исключены только возможные добавки

10 рыбной муки. Далее, под "преимущественно вегетарианской диетой" согласно данному изобретению следует также понимать частичную замену рыбной муки или мясной муки гуанидинуксусной кислотой.

Неожиданно при применении согласно изобретению было установлено, что соединения согласно изобретению в самом деле имеют желаемые согласно постановке задачи

15 свойства, так как они получены простым и экономичным способом, например таким способом, как реакция глицина и цианамида в водных растворах (Получение гуанидиновых жирных кислот (Vassel, Bruno; Janssens, Walter D.)(1952), US 2620354; Способ получения гуанидиновых жирных кислот (Vassel, Bruno; Garst, Roger)(1953), 5pp.US 2654779).

В отличие от креатина или моногидрата креатина гуанидинуксусная кислота и ее соли отличаются, кроме того, в кислом водном растворе заметно более высокой стабильностью и они превращаются в креатин только в физиологических условиях. Неожиданно особенно благоприятным оказалось, что применяемая согласно изобретению гуанидинуксусная

20 кислота и ее соли в отличие от креатина превращаются в креатин фактически только после всасывания, прежде всего в печени. Тем самым в отличие от креатина преобладающая часть введенных или принятых с кормом соединений, гуанидинуксусной кислоты и/или солей гуанидинуксусной кислоты не расщепляется из-за влияния нестабильности, например, в желудке и выделяется перед всасыванием, а фактически

25 имеется в наличии при соответствующих физиологических реакциях обмена веществ.

Гуанидинуксусная кислота и ее соли могут в соответствии с изобретением применяться, опять же в противоположность креатину и его производным, в заметно меньшей дозировке при одинаковом действии. Всех преимуществ применения согласно изобретению нельзя было предвидеть, в частности, потому, что гуанидинуксусной кислоте, например, у

30 цыплят приписывалось отрицательное влияние на усвоение корма и прирост веса.

Применение гуанидинуксусной кислоты и ее солей в соответствии с изобретением в качестве кормовой добавки показало себя очень эффективным, например, для птицы, как, например, кур, индюшек, уток и гусей, а также для свиней.

В другой форме осуществления настоящее изобретение предусматривает использовать гуанидинуксусную кислоту и/или ее подходящие соли как дополнение или замену кормовым

40 добавкам в водные культуры, предпочтительно как частичную или полную замену рыбной муки и/или средств повышения противомикробного действия, причем предложенное применение предпочтительно для лососевых (Salmoniden) и креветочных (Natantia).

Средствами повышения противомикробного действия являются такие вещества, как, например, карбадокс, олаквиндокс, салиномицин, монензин, авиламицин или флавомицин.

45 Они могут применяться, в частности, для уменьшения распространения болезней животных. Кроме того, может быть получена повышенная эффективность для продукции животного происхождения. Средства повышения противомикробного действия применяются также для предотвращения переноса зооноза на людей и тем самым дают возможность производить высококачественные и безопасные продукты питания животного

50 происхождения.

Настоящее изобретение относится также к применению гуанидинуксусной кислоты и/или ее солей для получения терапевтического средства для племенных и откормочных животных, которое может применяться для усиления иммунной системы и для повышения

репродуктивности.

Описанное терапевтическое средство может применяться в предпочтительной форме осуществления предпочтительно для птицы и/или свиней.

Для целей настоящего изобретения в принципе подходят все соли гуанидинуксусной кислоты, которые физиологически приемлемы с точки зрения питания. Для применения согласно изобретению благоприятными показали себя, в частности, соли гуанидинуксусной кислоты, которые получены с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой и фосфорной кислотой. Могут применяться также смеси гуанидинуксусной кислоты с одной или несколькими этими солями или также смеси солей друг с другом.

Следующим преимуществом применения согласно изобретению оказалось то, что гуанидинуксусная кислота и ее соли могут применяться в широком диапазоне доз. Например, суточные дозы для кур составляют на кг живого веса от примерно 10 до примерно 1200 мг, в частности, от примерно 50 до примерно 250 мг. Разовые дозы обычно лежат в интервале от примерно 10 до примерно 600 мг, предпочтительно в интервале от примерно 25 до примерно 125 мг. Для свиней суточные дозы на кг живого веса лежат в интервале от примерно 10 до примерно 1000 мг, в частности, в интервале от примерно 25 до примерно 150 мг. Разовые дозы обычно составляют от примерно 10 до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 10 до примерно 500 мг, предпочтительно от примерно 10 до 100 мг.

В отношении описанного применения в качестве кормовой добавки подходящими считаются, в зависимости от вида животных, предпочтительные дозы от примерно 0,01 до примерно 100 г/кг корма или терапевтического средства, причем особенно предпочтительными следует рассматривать количества от примерно 1,0 до примерно 5,0 г.

Так как применение согласно изобретению предпочтительно проводится в неветеринарной области применения, особенно подходящими формами введения кормовых добавок показали себя порошки, грануляты, пастилки, капсулы, пилюли или желированные продукты (гидроколлоиды). При этом в зависимости от каждого конкретного случая использования предпочтительно применять гуанидинуксусную кислоту и ее соли в качестве кормовой добавки в комбинации с другими физиологически активными действующими веществами, причем особенно подходят, в частности, углеводы, жиры, аминокислоты (например, креатин), белки, витамины, минеральные вещества, микроэлементы и их производные и их произвольные смеси. Предпочтительными считаются метионин, бетаин и холин, а также другие физиологически активные доноры метильных групп. Бетаин и холин могут в присутствии гомоцистеина в теле быть превращены в метионин, который играет роль, кроме прочего, в синтезе креатина из гуанидинуксусной кислоты. Для этого нужны метильные группы, которые переносятся с S-аденозилметионина с образованием гомоцистеина. Если бетаина или холина недостаточно, метионин расходуется и это может привести к дефициту метионина при обмене веществ.

Смертность племенных и откормочных животных из-за повышенных температур окружающей среды является проблемой для многих стран, прежде всего летом. В рамках настоящего изобретения неожиданно оказалось, что добавление гуанидинуксусной кислоты или ее солей приводит к смягчению последствий теплового удара, в частности, к предупреждению или уменьшению смертности этих животных при тепловом ударе, т.е., например, к уменьшению смертности вследствие повышенных температур окружающей среды. Предполагается, что этот эффект объясняется образованием креатина из гуанидинуксусной кислоты, который приводит к улучшенному снабжению пораженных тканей водой. Подобные эффекты можно было наблюдать также уже при применении глицина (US 2004 0043105 A1).

Следующим объектом настоящего изобретения является тем самым применение гуанидинуксусной кислоты и/или ее солей для получения для племенных и откормочных животных средства предупреждения и смягчения последствий теплового удара, в частности, для уменьшения смертности вследствие повышенных температур окружающей

среды. В этом случае изобретение предусматривает, в частности, что терапевтическое средство служит в преимущественно вегетарианских диетах как частичная и/или полная замена рыбной муки, мясной муки, анаболических средств (например, стильбенов, стероидов, тиреостатических средств и β -агонистов), средств для повышения

5 противомикробного действия и/или гормонов роста.

Кроме того, гуанидинуксусная кислота и ее соли могут применяться как кормовые добавки для жидкого и сухого корма для собак и кошек, причем достигается положительное воздействие на иммунную систему и общее состояние животных.

10 В целом, посредством настоящего изобретения гуанидинуксусная кислота и ее соли получают новые цели применения в качестве корма или кормовой добавки в питании племенных и откормочных животных или в качестве терапевтического средства для племенных и откормочных животных, которое в отличие до применявшихся до сих пор соединений креатина имеет заметные и неожиданные преимущества. Следующие далее примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

15 Примеры

1. Примеры согласно изобретению

1.1 Препарат, состоящий из 5000 мг гуанидинуксусной кислоты и 5000 мг инсулина, вводился в типичную рецептуру гранулированного корма для лошадей как кормовая добавка.

20 1.2 Препарат, состоящий из 7000 мг гуанидинуксусной кислоты и 750 мг тартрата карнитина, вводили в основную массу корма для лососей.

1.3 В качестве основной смеси в стандартный свиной корм равномерно вводили следующий препарат: 3000 мг фосфата гуанидинуксусной кислоты, 3000 мг креатина, 40 мг стеарата магния, 25 мг карбоксиметилцеллюлозы и 135 мг лактозы.

25 1.4 Корм для откормочных кур

Было установлено, что в результате добавления 0,092 мас.% гуанидинуксусной кислоты (0,92 г/кг) к воздушно-сыхому корму при длительности откорма 42 дня было достигнуто повышение конечного веса на 7% по сравнению с прежними методами откармливания без гуанидинуксусной кислоты. Этот прирост в весе был достигнут путем прибавки
30 исключительно мяса, а не прибавки жира или отложения воды (улучшение индекса безжировой компоненты массы тела), причем мясо обнаруживает также улучшение качества. Дополнительно при этой кормовой добавке расход корма снизился примерно на 6% по сравнению с прежними методами откармливания.

Кроме того, в этом опыте удалось показать, что уже при добавлении 0,032 мас.% гуанидинуксусной кислоты (0,32 г/кг) в воздушно-сухой корм при длительности откорма 42 дня конечный вес повышается на 3%. Расход корма снижается примерно на 3% по сравнению с прежними методами откармливания. В отличие от этого у контрольной группы при добавлении 0,04 мас.% моногидрата креатина (0,4 г/кг) в воздушно-сухой корм при
35 сроке откорма 42 дня не удалось установить никакого повышения конечного веса и
40 пониженного расхода корма.

2. Сравнительный пример (согласно EP 920689)

Изучалось действие добавки креатина в корм для откормочных кур.

При этом было установлено, что в результате добавления 0,2% креатина (0,2 г/кг) в воздушно-сухой корм при сроке откорма 41 день было достигнуто повышение конечного
45 веса примерно на 4% по сравнению с прежними методами откармливания (без добавок креатина). Эта прибавка в весе была получена путем повышения содержания только мяса, но не жира (улучшение индекса безжировой компоненты массы тела), причем мясо также обнаруживает улучшенное качество. При этом расход корма снизился примерно на 2-3% по сравнению с прежними методами откармливания.

50

Формула изобретения

1. Применение гуанидинуксусной кислоты и/или ее солей в качестве кормовой добавки для племенных и откормочных животных в преимущественно вегетарианских диетах для

улучшения усвоения корма, для повышения результатов откорма, образования мышечной ткани, качества мяса и/или репродуктивности, причем в количестве от 1,0 до 5,0 г на 1 кг корма.

2. Применение по п.1 в аквакультуре, предпочтительно как частичная или полная
5 замена рыбной муки, в частности, для лососевых (Salmoniden) и креветочных (Natantia).

3. Применение по п.1 или 2 для птицы и/или свиней.

4. Применение по п.1, в форме солей соляной кислоты, бромистоводородной кислоты и/или фосфорной кислоты.

5. Применение по п.1 в качестве составной части порошков, гранулятов, пастилок,
10 капсул, гранулированного корма, конгломератов или желированных продуктов.

6. Применение по п.1 в комбинации с другими физиологически активными веществами, выбранными из углеводов, жиров, аминокислот, белков, витаминов, минеральных веществ и/или микроэлементов, в частности, метионина, бетаина, холина, и других физиологически активных доноров метильных групп, а также их производных и их смесей.

7. Применение гуанидинуксусной кислоты и/или ее солей в качестве кормовой добавки в
15 сухих и влажных кормах для собак и кошек, причем в количестве от 1,0 до 5,0 г на 1 кг корма.

20

25

30

35

40

45

50