



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114365796 B

(45) 授权公告日 2025.03.25

(21) 申请号 202210118680.1

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

(22) 申请日 2016.10.03

72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 王颖煜 彭昶

申请公布号 CN 114365796 A

(51) Int.Cl.

A61K 31/44 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.04.19

A23K 50/10 (2016.01)

(30) 优先权数据

A23K 10/40 (2016.01)

PCT/US2015/054040 2015.10.05 US

A23K 20/111 (2016.01)

(62) 分案原申请数据

A23K 20/121 (2016.01)

201680058419.X 2016.10.03

A23K 20/132 (2016.01)

(73) 专利权人 伊兰科美国公司

(56) 对比文件

地址 美国印第安纳州

CN 1441800 A, 2003.09.10

(72) 发明人 C.T.赫尔 J.C.库布 J.S.蒂特

审查员 常冰玉

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

用于减少牛亚科动物排放物的方法和制剂

(57) 摘要

本公开涉及用于减少牛亚科动物排放物的方法和制剂,提供了用于使用lubabegron或其生理学上可接受的盐减少来自牛亚科动物的氨和二氧化碳排放物的方法和制剂。本公开还提供了牛亚科动物饲料添加剂和牛亚科动物饲料组合物。

1. Lubabegron或其生理学上可接受的盐用于增加牛亚科动物的热胴体重量的用途,其中所述Lubabegron或其生理学上可接受的盐将经口服施用。
2. 增加牛亚科动物的热胴体重量的方法,包括向所述牛亚科动物经口服施用Lubabegron或其生理学上可接受的盐。
3. 权利要求2所述的方法,其中所述lubabegron的生理学上可接受的盐是lubabegron的半富马酸盐。
4. 权利要求2或3所述的方法,其中所述牛亚科动物是牛。
5. 权利要求2或3所述的方法,其中向所述牛亚科动物施用一种或多种其他活性成分,其中所述其他活性成分是一种或多种选自莫能菌素或其生理学上可接受的盐、泰乐菌素或其生理学上可接受的盐的活性成分。
6. 权利要求2或3所述的方法,其中热胴体重量的增加伴随着氨和/或二氧化碳排放物的减少。
7. 权利要求2所述的方法,其中所述Lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物以10mg/天至400mg/天的量施用。

用于减少牛亚科动物排放物的方法和制剂

[0001] 本申请是申请日为2016年10月3日,申请号为201680058419.X,名称为“用于减少牛亚科动物排放物的方法和制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 氨是大气中最丰富的碱性气体。此外,它是总反应性氮的主要组分。最近的研究已表明,氨排放物在过去几十年在全球规模一直在增加。这是一种忧虑,因为氨在大气颗粒物形成、能见度降低以及氮大气沉降至敏感生态系统方面发挥重要作用。另外,二氧化碳是与全球变暖相关的温室气体。因此,氨和二氧化碳排放物的增加负面影响环境和公共健康。牛亚科动物(bovines),特别是牛群(cattle),是氨的主要排放者,并且对二氧化碳排放物做出显著贡献。氨由牛亚科动物在其消化过程期间产生和排放,以及由牛亚科动物废料在其分解时排出。

[0003] 已经使用不同的方法来控制来自牛亚科动物的氨和二氧化碳排放物。一组用于减少氨和二氧化碳排放物的方法是膳食操作策略。一种应用于减少氨和二氧化碳排放物两者的方法是减少饲喂给牛亚科动物的蛋白质的量。然而,这种较低蛋白质方法可以导致期望牛亚科动物肌肉的量较少或其积累较慢。除了膳食操作策略之外,许多其他做法已用于减少氨排放物,诸如排放物和颗粒的过滤,建立防止氨排放物的移动的不渗透的屏障,以及牛亚科动物饲养操作中粪便和尿液的控制策略。这些做法中的许多是昂贵的,不方便的,并且益处有限。因此,需要用于减少牛亚科动物氨和二氧化碳排放物的替代方案。优选地,此类替代方案减少了一种或多种当前方法的不便、缺点和/或成本。

[0004] 美国专利号6,730,792 ('792)公开了用于治疗II型糖尿病和肥胖且用于结合和激活 β_3 受体的lubabegron及其盐。此外,'792指出,在非人类、非伴侣动物中,其中描述的式I的化合物可用于增加重量增益和/或改善饲料利用效率和/或增加瘦体重和/或降低出生死亡率和增加出生后/出生存活率。然而,不知道lubebagron或其盐会减少来自牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物。

[0005] 本发明提供了减少来自有需要的牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物的方法,其包括向所述牛亚科动物口服施用lubabegron或其生理学上可接受的盐。

[0006] 本公开的另一个方面提供了lubabegron或其生理学上可接受的盐,其用于减少来自牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物。

[0007] 本公开的另一个方面提供了lubabegron或其生理学上可接受的盐,其用于减少来自牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物,其中所述lubabegron待口服施用。

[0008] 本公开的另一个方面提供了牛亚科动物饲料添加剂,其包含lubabegron或其生理学上可接受的盐及其合适的载体,其中所述添加剂用于减少氨和/或二氧化碳排放物。

[0009] 本公开的另一个方面提供了用于减少来自牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物的动物饲料,其包含牛亚科动物饲料和lubabegron或其生理学上可接受的盐。

[0010] Lubabegron或其生理学上可接受的盐(诸如lubabegron富马酸盐)可以通过本领域已知的方法制备。Lubabegron的半富马酸盐被称为lubabegron富马酸盐(CAS注册号391926-19-5)。例如,美国专利号6,730,792中描述的方法是可用于制备lubabegron或其生理学上可接受的盐的说明性方法。

[0011] 如本文所用,术语“牛亚科动物”是指作为生物亚科牛亚科(*Bovinae*)的成员的动物,包括但不限于牛/牛群、北美野牛、非洲水牛和水牛。在优选实施方案中,所述动物是牛。如本文所用,术语“牛”是任一性别或年龄的牛亚科动物,并且是生物属牛属(*Bos*)的成员,包括种家牛(*Bos taurus*)和瘤牛(*Bos indicus*)。一群牛通常被称为牛群。因此,术语牛包括奶牛、肉牛、公牛、小母牛、孺子牛和阉牛。

[0012] 如本文所用,减少来自用lubabegron或其生理学上可接受的盐处理的牛亚科动物的“氨排放物”是指相对于未用lubabegron或其生理学上可接受的盐处理的牛亚科动物减少排放的氨气。在一些实施方案中,当与未处理的动物相比时,氨排放物减少约10至约30%。在一些实施方案中,氨排放物减少约15至约25%。在一些实施方案中,来自牛亚科动物的氨排放物的减少不会显著负面影响牛亚科动物,诸如例如降低体重或降低肉和食用品质。在一些实施方案中,减少基于每磅牛亚科动物的活重量。活重量是指牛亚科动物活着时的重量。在一些实施方案中,减少基于每磅牛亚科动物的热胴体重量。热胴体重量是牛亚科动物胴体在其兽皮、头部、胃肠道和内脏器官被移除的情况下冷却前的重量。在一些实施方案中,氨的减少伴随着热或活的胴体重量的增加。在一些实施方案中,当施用lubabegron或其生理学上可接受的盐时,牛亚科动物被禁闭用于屠宰。

[0013] 如本文所用,减少来自用lubabegron或其生理学上可接受的盐处理的牛亚科动物的“二氧化碳排放物”是指相对于未用lubabegron或其生理学上可接受的盐处理的牛亚科动物减少排放的二氧化碳气体。在一些实施方案中,当将二氧化碳排放物针对动物活体重量标准化时,当与未处理动物相比时,二氧化碳排放物减少约9%。在一些实施方案中,当将二氧化碳气体排放物通过动物热胴体重量标准化时,当与未处理动物相比时,二氧化碳排放物减少约10%。在一些实施方案中,来自牛亚科动物的二氧化碳排放物的减少不会显著负面影响牛亚科动物,诸如例如降低体重或降低肉和食用品质。在一些实施方案中,减少基于每磅牛亚科动物的活重量。活重量是指牛亚科动物活着时的重量。在一些实施方案中,减少基于每磅牛亚科动物的热胴体重量。热胴体重量是牛亚科动物胴体在其兽皮、头部、胃肠道和内脏器官被移除的情况下冷却前的重量。在一些实施方案中,二氧化碳的减少伴随着热或活的胴体重量的增加。在一些实施方案中,当施用lubabegron或其生理学上可接受的盐时,牛亚科动物被禁闭用于屠宰。可以配制Lubabegron或其生理学上可接受的盐用于口服施用,并且此类制剂包括动物饲料和饲料添加剂。在一些实施方案中,通过在动物(牛亚科动物)饲料中包括lubabegron或其生理学上可接受的盐来实施施用。所述动物饲料可以是干燥饲料或液体饲料,并且包括含有lubabegron或其生理学上可接受的盐的牛亚科动物的饮用水。此类动物饲料可以包括与通常用于喂养牛亚科动物的合适饲料组合或混合的lubabegron或其生理学上可接受的盐。通常采用的典型饲料包括玉米粉、玉米芯粗粒、大豆粉、苜蓿粉、稻壳、大豆加工厂下脚料(soybean mill run)、棉籽油粉、骨粉、磨碎的玉米、玉米芯粉、麦麸、石灰岩、磷酸二钙、氯化钠、尿素、蒸馏干燥谷物、维生素和/或矿物质混合物、甘蔗糖浆或其他液体载体等。此类饲料促进了lubabegron或其生理学上可接受的盐的均匀分布和施用。在一些实施方案中,将含有lubabegron或其生理学上可接受的盐的饲料任意(即“随意”)提供给牛亚科动物。

[0014] 尽管用于口服施用lubabegron或其生理学上可接受的盐的具体实施方案是经由每日饲料口粮,但可以将lubabegron或其生理学上可接受的盐掺入盐块和矿物质舔片中,

以及直接添加至舔罐制剂或饮用水用于方便口服。Lubabegron或其生理学上可接受的盐也可以通过大剂量或管饲处理而口服施用。

[0015] 在一些实施方案中,提供了饲料添加剂,其包括lubabegron或其生理学上可接受的盐和一种或多种合适的载体。所述饲料添加剂可以是干饲料添加剂或液体饲料添加剂。配制饲料添加剂,使得当与其他材料一起添加时,形成动物饲料,其将在动物饲料中提供期望浓度的lubabegron或其生理学上可接受的盐,和/或在牛亚科动物食用动物饲料后向牛亚科动物提供期望剂量的lubabegron或其生理学上可接受的盐。预混物是本领域公认的用于某些饲料添加剂的术语。它们可以是固体或液体。矿物质预混物是旨在用于形成动物饲料并且包含期望种类和量的矿物质、特别是微量矿物质的组合物。维生素预混物是旨在用于形成动物饲料并且包含期望种类和量的维生素的组合物。一些预混物包括维生素和矿物质两者。因此,饲料添加剂包括预混物诸如矿物质预混物、维生素预混物和包括维生素和矿物质两者的预混物。

[0016] 在一些实施方案中,将lubabegron或其生理学上可接受的盐施用于牛亚科动物,直至屠宰牛亚科动物之前至少91天。在一些实施方案中,将lubabegron或其生理学上可接受的盐施用于牛亚科动物,直至屠宰牛亚科动物之前至少14至56天。在一些实施方案中,施用期在牛亚科动物的屠宰时结束。在另一个实施方案中,向牛亚科动物口服施用每日饲料日粮中的lubabegron或其生理学上可接受的盐,直至屠宰前91天。

[0017] 术语“有效量”在施用的上下文中是指当向牛亚科动物施用时,与未用lubabegron或其生理学上可接受的盐处理的牛亚科动物相比,足以减少来自牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物的lubabegron或其生理学上可接受的盐的量。术语“有效量”在饲料添加剂的上下文中是指当牛亚科动物食用动物饲料时,与未用lubabegron或其生理学上可接受的盐处理的牛亚科动物相比,动物饲料中包括的足以减少来自牛亚科动物的氨和/或二氧化碳排放物的lubabegron或其生理学上可接受的盐的量。

[0018] 在一些实施方案中,以约1mg/天至约500mg/天的量施用lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物。在一些实施方案中,以约5 mg/天至约500mg/天的量施用lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物。在一些实施方案中,以约10 mg/天至约400 mg/天的量施用lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物。

[0019] 在一些实施方案中,所述动物饲料含有约0.5至约100克的lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物/吨动物饲料。在一些实施方案中,所述动物饲料含有约0.5至约50克的lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物/吨动物饲料。在一些实施方案中,所述动物饲料含有约1至约25克的lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物/吨动物饲料。在一些实施方案中,所述动物饲料含有约1.25至约20克的lubabegron或其生理学上可接受的盐的lubabegron游离碱的等同物/吨动物饲料。

[0020] 在一些实施方案中,本公开包括使用或包含额外的活性成分。在一些实施方案中,所述额外的活性成分是一种或多种选自莫能菌素、泰乐菌素和美仑孕酮或其生理学上可接受的盐的活性成分。

[0021] 实施例中的术语和短语具有如本领域普通技术人员所理解的其普通含义。

[0022] 实施例1,氨排放物的减少:

[0023] 准备lubabegron (L) 作为4.5g/磅的A型药品。在具有至少八个牛圈围栏(CPE)的设施中,测试两个牛周期,每个周期代表所有剂量(0、1.25、5和20 g/吨)和性别(阉牛和小母牛)组合。为了本实施例的目的,周期是指同时圈养的112只动物的组群。在每个周期内,存在2个动物组群(每个组群56只动物)。组群是指代表4种剂量中的每一种的相同的性别动物的组。使用最多达4个周期来提供每个性别的总共4个组群。

[0024] 在接受牛群后,将牛群分配至CPE适应7天。在适应阶段之后,持续91天,经由饲料口服处理,分配至CPE的牛群的四分之一 L 0 g/吨/天;四分之一1.25 g/吨/天;5 g/吨/天;和20g/吨/天(基于100%干物质)。随意提供饲料和水。在第91天,收集体重并装载牛群用于运输至屠宰设施。在第92天,屠宰牛群并评估胴体。在研究期间,监测并收集氨气排放物数据。测量处理时段内的氨排放物,并通过该时段的体重(BW)(第0-7天、第0-14天、第0-28天、第0-56天和第0-91天)和热胴体重量(HCW)(第0-91天)(g气体/动物;g气体/磅活BW;g气体/磅HCW)均一化。使用上述方法,获得以下结果。

与对照相比的 减少	g NH ₃ 气体/磅活 BW (g NH ₃ 气体/动物)						g NH ₃ 气体/磅 HCW
	天	0-7	0-14	0-28	0-56	0-91	
[0025]	1.25 g/吨	5% (5%)	14% (12%)	16% (15%)	13% (11%)	11% (9%)	13%
	5 g/吨	8% (7%)	17% (16%)	21% (20%)	18% (16%)	14% (12%)	16%
	20 g/吨	22% (21%)	27% (27%)	26% (25%)	19% (19%)	15% (13%)	17%

[0026] 实施例2,二氧化碳排放物的减少:

[0027] 准备lubabegron (L) 作为4.5 g/磅的A型药品。在具有个体动物的牛室或房间(隔室)的适当设施中,测试各十二头牛的十个周期,每个周期代表性别混合(阉牛和小母牛)的所有剂量(0、1.25、5和20 g/吨)。

[0028] 在接受牛群后,将牛群分配至隔室适应7天。在适应阶段之后,持续14天,经由饲料口服处理,分配至隔室的牛群的四分之一 L 0 g/吨/天;四分之一1.25 g/吨/天;5 g/吨/天;和20g/吨/天(基于100%干物质)。随意提供饲料和水。在第14天,收集体重并装载牛群用于运输至屠宰设施。在第15天,屠宰牛群并评估胴体。在研究期间,监测并收集二氧化碳气体排放物数据。测量处理时段内的二氧化碳排放物,并通过该时段的体重(BW)(第0-7天、第0-14天和第7-14天)和热胴体重量(HCW)(第0-91天)(g气体/动物;g气体/磅活BW;g气体/磅HCW)均一化。使用上述方法,获得以下结果。

与对照相比的 减少	g CO ₂ 气体/磅活 BW (g CO ₂ 气体/动物)			g CO ₂ 气体/磅 HCW	
	天	0-7	0-14	7-14	0-14
[0029]	1.25 g/吨	0% (0.2%)	2% (3%)	5% (5%)	4% 6%
	5 g/吨	3% (4%)	6% (7%)	9% (10%)	7% 10%
	20 g/吨	4% (4%)	6% (7%)	9% (9%)	7% 10%