



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97090 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ СОЛІ, СПОЛУКИ ПРИЄДНАННЯ АБО КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГУАНІДИНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК КОРМОВОЇ ДОМІШКИ АБО ДОМІШКИ ДО ХАРЧОВОГО РАЦІОНУ

1

2

(21) а200710713

(22) 02.03.2006

(24) 10.01.2012

(86) PCT/EP2006/001908, 02.03.2006

(31) 10 2005 009 990.4

(32) 04.03.2005

(33) DE

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ГАСТНЕР ТОМАС, DE, КРИММЕР ГАНС-ПЕТЕР, DE

(73) АЛЬЦХЕМ ТРОСТБЕРГ ГМБХ, DE

(56) WO 2004/000297 A1, 31.12.2003

US 5939078 A, 17.08.1999

WO 01/00203 A1, 04.01.2001

WO 91/07954 A1, 13.06.1991

GB 1195200 A, 17.06.1970

GB 1195199 A, 17.06.1970

DE MIRANDA L ET AL: "Study on guanidino-carboxylate interactions with copper(II) ternary complexes of guanidinoacetic acid with glutamic and aspartic acid" POLYHEDRON, Bd. 22, Nr. 2, 2003, Seiten 225-233, XP002377267

(57) 1. Застосування фізіологічно активної композиції, яка містить щонайменше одну сіль та/або

сполуку приєднання (аддукт), та/або комплексну сполуку гуанідиноцтової кислоти з аспарагіною кислотою, піровиноградною кислотою, α -кетоглутаровою кислотою, лимонною кислотою або ліпоевою кислотою, як активного інгредієнта, як кормової домішки або як домішки до харчового раціону, зокрема, у формі порошків, гранулятів, пастилок, капсул, таблеток, розчинів, сиропів або желейних продуктів.

2. Застосування за п. 1 у комбінації з іншими фізіологічно активними речовинами, вибраними з групи, яка включає вуглеводи, жири, амінокислоти, протеїни, вітаміни, мінеральні речовини, мікроелементи та їх похідні та суміші.

3. Застосування за п. 1 або п. 2 у разових дозах від 0,001 г/кг маси тіла до 1 г/кг маси тіла.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3 у добових дозах від 0,001 г до 50 г.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4 як домішки до харчового раціону для людей, за варіантом, якому віддається перевага, у шкільних, спортивних раціонах, харчуванні одужуючих хворих та/або у галузі геріатрії.

Предметом цього винаходу є одержання нових солей, сполук приєднання (аддуктів) та комплексних сполук гуанідиноцтової кислоти. Ці сполуки мають покращені фізіологічні та терапевтичні властивості та придатні для застосування як харчові домішки, як кормові домішки та у косметичних та дерматологічних препаратах, причому на перший план виходять вражаюча стабільність та висока біодоступність солей.

Гуанідиноцтова кислота є ендогенною речовиною, присутньою в людському організмі, яка відіграє центральну роль при біосинтезі креатину. Креатин має важливе значення для клітинного енергетичного обміну речовин, причому він може як вводиться в організм шляхом харчування, так і утворюватися в самому організмі. Вихідними ре-

човинами для біосинтезу є гліцин та L-аргінін. В організмах ссавців, передусім у нирках, але також у печінці та підшлунковій залозі, відбувається розщеплення гуанідинової групи L-аргініну та перенесення групи N-C-N у гліцин під впливом ферменту амінотрансферази. При цьому L-аргінін перетворюється в L-орнітин. Утворена таким чином гуанідиноцтова кислота на наступній стадії, яка у хребетних проходить виключно у печінці, перетворюється у креатин під впливом ферменту трансметилази.

Креатин у формі збагаченого енергією фосфокреатину є, поряд з аденозинтрифосфатом (АТФ), важливим енергетичним резервом для м'язів. У стані спокою м'яза АТФ може переносити фосфатну групу на креатин, причому утворюється фосфо-

(19) UA (11) 97090 (13) C2

креатин, який перебуває у прямій рівновазі з АТФ. При роботі м'яза вирішальне значення має якомога швидше поповнення резервів АТФ. Для цієї мети у перші секунди максимального навантаження м'яза придатний фосфокреатин. Фермент креатинкінази може переносити фосфатну групу із фосфокреатину до аденозиндифосфату шляхом дуже швидкої реакції і, таким чином, знов утворюється АТФ. Ця реакція зветься реакцією Ломана (Lohmann).

У 90-х роках моногідрат креатиніну набув популярності як домішка до харчових раціонів завдяки своїй своєрідній функції у енергетичному обміні речовин. У спортивній індустрії моногідрат креатиніну застосовується для збільшення резерву збагачених енергією фосфатних сполук під час тренувань та для підвищення індексу маси тіла. Сучасні дослідження креатину дали позитивні терапевтичні результати при різноманітних клінічних застосуваннях (Перські та Бразо, «Клінічна фармакологія харчової домішки моногідрату креатину» — A.M. Persky, G.A. Brazeau: *Clinical Pharmacology of the Dietary Supplement Creatine Monohydrate*. In: *Pharmacol. Rev.*, 2001, 53, 161-176). Поряд із самим креатином, а саме моногідратом креатину, виявлено придатність численних солей креатину, наприклад, аскорбату, цитрату, пірувату креатину тощо як придатних домішок до раціонів або терапевтичних засобів. Як типові приклади в цьому зв'язку можна згадати Європейський патент EP 894,083 та викладену заявку на патент Німеччини DE 197,07,694 A1.

У низці наукових праць було показано, що креатин та його солі спричиняють збільшення вільної від жиру м'язової маси та підвищення потужності м'язів. Відомо також, що підшлункова залоза під впливом гуанідинових сполук, наприклад, креатину та гуанідиноцтової кислоти, вивільнює збільшену кількість інсуліну, причому гуанідиноцтова кислота впливає на секрецію інсуліну ще значно краще, ніж сам креатин. Інсулін посилює споживання глюкози та амінокислот у м'язових клітинах і, таким чином, сприяє синтезу протеїнів. Позитивною ознакою є також каталіз споживання креатину у м'язах під впливом інсуліну. Крім того, інсулін знижує швидкість деградації мускулатури.

Позитивні ефекти виявлено також на тваринах, і тому моногідрат креатину рекомендовано для застосування як кормової домішки кормову домішку та заміника заміник м'ясного борошна у харчових продуктах для тварин. Від часу заборони застосування тваринних білків у кормових продуктах у Європейському союзі з 2000 р. численні раціони для плідників тварин, призначених для розведення, та тварин, призначених для відгодовування, замінені на чисто вегетаріанські раціони, причому уникається також застосування рибного борошна, на яке згадана заборона не поширюється. Цей перехід на чисто вегетаріанські раціони спричинив зниження продуктивності, і навіть майже через п'ять років чисто вегетаріанські раціони гірші, ніж раціони із включенням тваринних білків. Однією з причин такої низької якості є нестача креатину. Попередні дослідження чітко показали, що додавання моногідрату креатину до кор-

мів при застосуванні чисто вегетаріанських раціонів може підвищити продуктивність (Валліман та Пфіртер, «Застосування креатину як харчової домішки» -T. Wallimann, H.P. Pflrter: *Use of Creatine as a Feed Additive*. EP 1051914).

Поряд із безсумнівними позитивними ефектами, моногідрат креатину має кілька вад. Стабільність цієї сполуки у водних розчинах дуже обмежена, і при пероральному застосуванні моногідрат креатину має низьку біодоступність. Крім того, моногідрат креатину є дуже дорогою речовиною, і підвищення продуктивності, яке досягається при його цілеспрямованому застосуванні для відгодовування тварин, майже повністю компенсується необхідними витратами.

Останнім часом з цієї причини як домішка до харчових раціонів та кормова домішка застосовується також гуанідиноцтова кислота, яка має несподівано високу стабільність у водних розчинах у порівнянні з креатином, а також значно підвищену біодоступність. Гуанідиноцтова кислота в організмі дуже ефективно та швидко перетворюється у креатин. Тому гуанідиноцтова кислота може застосовуватися у значно менших кількостях, ніж креатин, для досягнення такого самого ефекту. В одному з досліджень пацієнтів годували раціоном, який включав гуанідиноцтову кислоту в кількості приблизно 0,36 г/кг, при цьому вміст креатину у м'язах підвищувався на 39% у порівнянні з контрольною групою (Стед, Ау, Джейкобе та ін., «Потреба у метилюванні та метаболізм гомоцистеїну: вплив постачання креатину та гуанідиноцтату з харчуванням» - L.M. Stead, K.P. Au, R.L. Jacobs, M.E. Brosnan, J.T. Brosnan: *Methylation demand and homocysteine metabolism: Effects of Dietary Provision of Creatine and Guanidinoacetate*. In: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001 Nov, 281(5), 1095-1100). Підвищення вмісту креатину у м'язах слід пояснити високим ступенем перетворення засвоєної гуанідиноцтової кислоти у креатин. Така думка узгоджується зі спостереженням, згідно з яким у печінці знайдено дуже високі концентрації ферменту трансметилази.

Окрім застосування як домішки до харчових раціонів або кормової домішки для тварин, гуанідиноцтова кислота придатна для використання в косметичних препаратах. Наприклад, у WO 2001/000203 A1 описано гуанідиноцтову кислоту як енергопостачальну систему та антиоксидант для верхніх шарів шкіри, причому гуанідиноцтова кислота застосовується переважно у формі крему, який захищає шкіру від впливу небажаних чинників, наприклад, сонячного опромінення та стресу.

Поряд із перевагами гуанідиноцтової кислоти у порівнянні з креатином, ця сполука має також вад, яка полягає у дуже низькій водорозчинності (1 г у 278 мл води при 15°C).

З урахуванням вказаних вад сучасного рівня техніки стосовно гуанідиноцтової кислоти, в основу цього винаходу покладено завдання покращення розчинності гуанідиноцтової кислоти у воді та додаткового підвищення її біодоступності при збереженні позитивних фізіологічних властивостей гуанідиноцтової кислоти.

Для вирішення цього завдання пропонуються нові стабільні солі та/або сполуки приєднання (адукти) та/або комплексні сполуки гуанідиноцтової кислоти з яблучною кислотою, аспарагіною кислотою, аскорбіною кислотою, бурштиною кислотою, піровиноградною кислотою, фумаровою кислотою, глюконою кислотою, α -кетоглутаровою кислотою, щавлевою кислотою, піроглутаміною кислотою, 3-нікотиною кислотою, молочною кислотою, лимонною кислотою, малеїною кислотою, сірчаною кислотою, оцтовою кислотою, мурашиною кислотою, 2-гідроксибензойною кислотою, L-карнітином, ацетил-b-карнітином, таурином, бетаїном, холіном, метіоніном та ліпоєвою кислотою, а також у формах гуанідиноацетату натрію, калію або кальцію.

Несподівано виявлено, що таке рішення не тільки забезпечує вирішення поставленого завдання, оскільки заявлені солі та/або адукти та/або комплексні сполуки мають помітно вищу водорозчинність у порівнянні з гуанідиноцтовою кислотою, але нові сполуки є принаймні рівноцінними гуанідиноцтовій кислоті стосовно стабільності та біодоступності.

Окрім нових сполук гуанідиноцтової кислоти, цей винахід стосується композиції, що є фізіологічно ефективною, яка містить щонайменше одну із солей та/або адуктів та/або комплексних сполук гуанідиноцтової кислоти за цим винаходом як активний інгредієнт.

Цей винахід охоплює також застосування згаданої композиції як кормової домішки, домішки до харчових раціонів або в галузі медицини, зокрема, у формах порошків, гранулятів, таблеток, капсул, таблеток, розчинів, сиропів або желейних продуктів. При цьому, залежно від відповідного конкретного застосування, може виявитися доцільним вживання солей та/або адуктів та/або комплексних сполук гуанідиноцтової кислоти у комбінаціях з іншими фізіологічно активними речовинами; для цієї мети придатними є, у першу чергу, вуглеводи, жири, амінокислоти, протеси, вітаміни, мінеральні речовини, мікроелементи та їхні похідні та будь-які суміші.

Предметом цього винаходу є також кормові продукти, домішки до харчових раціонів та лікарські засоби, які містять солі, адукти або комплексні сполуки за цим винаходом.

Додатковою перевагою у цьому зв'язку виявилось те, що солі та/або адукти та/або комплексні сполуки гуанідиноцтової кислоти можна застосовувати у відносно широкому діапазоні доз, причому як разові дози, так і добові дози не підлягають серйозним обмеженням. Згідно із цим винаходом, заявлене застосування можна здійснювати в разових дозах від 0,001 г/кг маси тіла до 1 г/кг маси тіла та/або у добових дозах від 0,001 г до 50 г.

У випадках (яким віддається перевага) застосування сполук за цим винаходом як домішок до харчових раціонів для людей, мається на увазі в першу чергу застосування в галузях шкільного, спортивного харчування, раціонах для видужуючих хворих та/або у галузі геріатрії.

Застосування солей та/або адуктів та/або комплексних сполук гуанідиноцтової кислоти як кормових домішок стосується, зокрема, раціонів тварин, призначених для спортивних змагань. Крім того, солі та/або адукти та/або комплексні сполуки гуанідиноцтової кислоти можуть застосовуватися як кормові домішки до вологих та сухих кормів для собак та котів, при цьому слід особливо зазначити позитивний вплив на імунну систему та загальний стан тварин.

Крім того, заявлені солі та/або адукти та/або комплексні сполуки гуанідиноцтової кислоти придатні як кормові домішки для тварин, призначених для розведення, та тварин, призначених для відгодювання, зокрема, для свиней, коней, птиці та риби, причому особливі переваги має застосування згаданих сполук як замінників м'ясного або рибного борошна, а також продуктів, виготовлених на їх основі. Згадана заміна може бути частковою або повною.

В межах обсягу цього винаходу солі та/або адукти та/або комплексні сполуки гуанідиноцтової кислоти можуть застосовуватися також у складі косметичних або дерматологічних препаратів у галузях, що стосуються, наприклад, відомого застосування креатину. У таких випадках висока стабільність та розчинність згаданих сполук забезпечують істотні переваги одержуваних композицій, причому спостерігаються також ефекти синергізму між гуанідиноцтовою кислотою та іншими реагентами стосовно ефективності. Перевага віддається препаратам, які виготовляються у формі кремів, лосьйонів, спреїв, мусів, водних або водно-етанольних розчинів, просочувальних засобів для серветок, безводних або водовмісних олівців або мікроемульсій. Особлива перевага віддається галузі застосування у препаратах для місцевого вживання.

У загальному значенні цей винахід пропонує нові стабільні солі та/або адукти та/або комплексні сполуки гуанідиноцтової кислоти не тільки як нові альтернативи відомим сполукам креатину та вільній гуанідиноцтовій кислоті, оскільки властивості нових солей та/або адуктів та/або комплексних сполук обумовлюють, у першу чергу в галузях застосування, яким віддається перевага, подолання вад відомих сполук і, таким чином, значні вдосконалення.

Подані нижче приклади ілюструють широту обсягу цього винаходу.

Приклади 1. Домішки до харчових раціонів

Нижче подано типові характеристики складу композицій приємного смаку, компоненти яких можна без утруднень змішувати при кімнатній температурі у сухому вигляді. Рекомендується перед вживанням розчиняти порошкоподібні композиції у 200 мл фруктового соку та/або води.

1.1 1500 мг глюкозаміну

750 мг α -кетоглутарату гуанідиноцтової кислоти

720 мг L-гідрогенаспартату магнію

2000 мг глюкози

500 мг аскорбінової кислоти

1.2 400 мг хондротинсульфату

500 мг пірувату гуанідиноцтової кислоти

2000 мг дикальційфосфату
 400 мг $(\text{MgCO}_3)_4 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = приблизно
 100 мг
 500 мг вітаміну С
 1.3 1000 мг глюкозаміну
 300 мг хондроїтинсульфату
 2800 мг аспартату гуанідиноцтової кислоти
 3100 мг креатинол-О-фосфату
 2. Кормові домішки
 2.1. Композицію, яка склалася з 5000 мг мала-
 ту гуанідиноцтової кислоти та 5000 мг інуліну, вво-
 дили до складу типової композиції кормових гра-
 нул як кормову домішку для коней.
 2.2. Композицію, яка складалася з 7000 мг ла-
 ктату гуанідиноцтової кислоти, 750 мг карнітинтар-
 трату, 100 мг стеарату сахарози, 160 мг тальку та
 1090 мг фруктози, вводили в основну масу для
 собачих галет.
 2.3. У суміш для наявного на ринку консерво-
 ваного корму для котів рівномірно вводили у фор-
 мі маточної суміші композицію, яка складалася з
 3000 мг цитрату гуанідиноцтової кислоти, 3000 мг
 креатину, 40 мг стеарату магнію, 25 мг карбокси-
 метилцелюлози та 135 мг лактози.

2.4. Корм для відгодовуваних курей
 Виявлено, що додання 0,2% (мас.) ліпоату гу-
 анідиноцтової кислоти (0,2 г/кг) до висушеного на
 повітрі корму для 42-добового періоду відгодову-
 вання обумовило збільшення кінцевої маси тіла
 курей на 5% у порівнянні з попередніми способами
 відгодовування без застосування гуанідиноцтової
 кислоти. Збільшення маси було досягнуто тільки
 за рахунок збільшення маси м'яса без збільшення
 вмісту жиру або води (збільшення індекса нежиро-
 вої маси тіла), причому м'ясо також мало підвище-
 ну якість. Крім того, споживання корму знижувало-
 ся приблизно на 6% у порівнянні з попередніми
 способами відгодовування.

3. Композиції для косметичних кремів

У наявний на ринку крем на основі емульсії
 масла у воді вводили 1,2% цитрату гуанідиноцто-
 вої кислоти з доведенням до однорідної маси.
 Крем придатний для застосування, разом з іншими
 випадками, при лікуванні чутливих, дефіцитних та
 гіпоактивних станів шкіри. Крім того, крем протидіє
 передчасному старінню шкіри та негативним змі-
 нам шкіри під впливом чинників довкілля.