

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ****(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21), (22) Заявка: **2007136761/13, 02.03.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.03.2006(30) Конвенционный приоритет:
04.03.2005 DE 102005009990.4(43) Дата публикации заявки: **10.04.2009**(45) Опубликовано: **10.11.2010 Бюл. № 31**(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **RU 0002221456 C1, 20.01.2004. RU**
0002178977 C1, 10.02.2002. WO 2005/120246 A,
22.12.2005. WO 01/00203 A, 04.01.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **04.10.2007**(86) Заявка РСТ:
EP 2006/001908 (02.03.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/092298 (08.09.2006)Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. С.Б.Фелицыной, рег.
№ 303

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

АЛЦХЕМ ТРОСТБЕРГ ГМБХ (DE)**(54) СОЛИ, ПРОДУКТЫ ПРИСОЕДИНЕНИЯ И КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
ГУАНИДИНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению солей, продуктов присоединения и комплексных соединений гуанидинуксусной кислоты. С помощью настоящего изобретения можно получать новые соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения гуанидинуксусной кислоты с яблочной кислотой, аспарагиновой кислотой, аскорбиновой кислотой, янтарной кислотой, пировиноградной кислотой, фумаровой кислотой, глюконовой кислотой, α -кетоглутаровой кислотой, щавелевой

кислотой, пироглутаминовой кислотой, 3-никотиновой кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, муравьиной кислотой, 2-оксibenзойной кислотой, L-карнитином, ацетил-L-карнитином, таурином, бетаином, холином, метионином и липоновой кислотой, а также в виде калий-, кальций- или натрийгуанидинацетата для применения их в пищу человека или животным в виде кормового средства. Использование полученных продуктов изобретений позволяют

увеличить физиологическую активность организмов. 2 н. и 7 з.п. ф-лы.

RU 2 4 0 2 9 2 1 C 2

RU 2 4 0 2 9 2 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **2007136761/13, 02.03.2006**(24) Effective date for property rights:
02.03.2006(30) Priority:
04.03.2005 DE 102005009990.4(43) Application published: **10.04.2009**(45) Date of publication: **10.11.2010 Bull. 31**(85) Commencement of national phase: **04.10.2007**(86) PCT application:
EP 2006/001908 (02.03.2006)(87) PCT publication:
WO 2006/092298 (08.09.2006)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. S.B.Felitsynoj, reg. № 303**

(72) Inventor(s):

**GASTNER Tomas (DE),
KRIMMER Gans-Peter (DE)**

(73) Proprietor(s):

AL'TsKhEM TROSTBERG GMBKh (DE)**(54) SALTS, ADDITION COMPOUNDS AND COMPLEX COMPOUNDS OF GUANIDINE-ACETIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: invention relates to application of salts, addition compounds and complex compounds of guanidine-acetic acid. Using the present invention, it is possible to produce new salts and/or additional compounds, and/or complex compounds of guanidine-acetic acid with malic acid, aspartic acid, ascorbic acid, succinic acid, acetylformic acid, fumaric acid, gluconic acid, α -keto-glutaric acid, oxalic acid, pyroglutamic acid, 3-nicotinic acid,

lactic acid, citric acid, maleic acid, sulfuric acid, acetic acid, formic acid, 2-oxybenzoic acid, L-carnitine, acetyl-L-carnitine, taurine, betaine, choline, methionine and liponic acid, and also in the form of potassium-, calcium- or sodium-guanidine-acetate for their application as food for people or animals as means of nutrition.

EFFECT: using products of inventions will make it possible to improve physiological activity of organisms.

9 cl, 3 ex

Предметом настоящего изобретения является получение новых солей, продуктов присоединения и комплексных соединений гуанидинуксусной кислоты. Все они обладают улучшенными физиологическими и лечебными свойствами и пригодны для применения в качестве биологически активной добавки к пище, кормового средства и в косметических или дерматологических препаратах, причем основное внимание привлекает, в частности, выраженная стабильность и высокая биодоступность солей.

Гуанидинуксусная кислота в человеческом организме является аутогенным веществом, которое играет главную роль в биосинтезе креатина. Креатин имеет важное значение для энергетического обмена в клетках, причем он может поступать в организм вместе с пищей, равно как и синтезироваться в самом организме. Биосинтез происходит из глицина и L-аргинина. У млекопитающих гуанидиновая группа L-аргинина расщепляется под действием фермента аминотрансферазы прежде всего в почках, а также в печени и поджелудочной железе и происходит перенос N-C-N-группы к глицину. При этом L-аргинин превращается в L-орнитин. Образующаяся в результате этого гуанидинуксусная кислота на последующей стадии превращается в креатин, причем у позвоночных это превращение происходит исключительно в печени с помощью фермента трансметилазы.

Креатин в форме богатого энергией фосфокреатина, наряду с аденозинтрифосфатом (АТФ), является существенным энергетическим резервом мышц. Когда мышца находится в состоянии покоя, то может происходить перенос фосфатной группы АТФ к креатину с образованием фосфокреатина, который затем приходит в прямое равновесие с АТФ. При работе мышцы решающее значение приобретает максимально быстрое, насколько это возможно, восполнение АТФ-запасов. Для этой цели в начальные секунды максимальной мышечной нагрузки на первый план выходит фосфокреатин. Последний способен в ходе очень быстрой реакции с участием фермента креатинкиназы переносить фосфатную группу к аденозиндифосфату и способствовать, тем самым, образованию АТФ. Указанная реакция называется также реакцией Ломана (Lohmann-Reaktion).

В девяностых годах креатин-моногидрат из-за его уникальной в своем роде функции в энергетическом обмене стал популярной биологически активной добавкой к пище. Спорт-индустрия использует креатин-моногидрат в целях пополнения пула богатых энергией фосфатных соединений в организме в ходе тренировок и улучшения индекса массы тела. Новейшие исследования с креатином показали положительные терапевтические результаты в различных условиях клиник [Persky, A.M.; Brazeau, G.A.: Clinical Pharmacology of the Dietary Supplement Creatine Monohydrate. В: "Pharmacol. Rev.", 2001, 53, 161-176]. Наряду с самим креатином и креатин-моногидратом была доказана равным образом пригодность промежуточных, но также многочисленных солей креатина, таких как аскорбат, цитрат, пируват креатина и др., в качестве биологически активной добавки к пище или лечебного средства. Показательными в этом отношении являются Европейский патент EP 894083 и выложенная заявка Германии DE 19707694 A1.

В ряде научных работ удалось показать, что креатин и его соли приводят к увеличению мышечной массы (не содержащей жира) и к повышению работоспособности мышц. Так, известно также, что поджелудочная железа под действием соединений гуанидина, таких как креатин и гуанидинуксусная кислота, начинает усиленно вырабатывать инсулин, причем сама гуанидинуксусная кислота стимулирует выделение инсулина в еще большей степени, чем креатин. Инсулин ускоряет потребление глюкозы и аминокислот мышечными клетками и стимулирует,

тем самым, синтез белка. Преимуществом является также то, что инсулин катализирует использование креатина в мышцах. Кроме того, инсулин снижает скорость расслабления мускулатуры.

Положительное действие креатин-моногидрата было установлено также у животных, поэтому было рекомендовано использовать его в качестве кормовой добавки и в качестве заменителя мясной муки в рационах животных. Когда в 2000 году в ЕС был введен запрет на применение животных белков в кормах, то большое число рационов для племенных и откормочных животных было переведено на чисто вегетарианскую основу, причем перестала использоваться и рыбная мука, которая не была включена в перечень запрещенных белков. Переход на чисто вегетарианские рационы привел к снижению продуктивности, поэтому спустя примерно пять лет чисто вегетарианские рационы кормления стали дополнять животными белками. Причиной этого послужил недостаток креатина. В более ранних экспериментах удалось четко показать, что добавленный в корм креатин-моногидрат может улучшать продуктивность даже при скормливание чисто вегетарианских рационов [Wallimann, T.; Pfirter, H.P.: Use of Creatine as a Feed Additive. EP 1051914].

Наряду с несомненно положительным воздействием, креатин-моногидрат обладает также некоторыми недостатками. Стабильность этого соединения в водных растворах очень ограничена, и креатин-моногидрат после его орального потребления показывает лишь незначительную биодоступность. Кроме того, креатин-моногидрат является очень дорогостоящим веществом и достигаемое повышение продуктивности в сфере откорма животных лишь примерно компенсируется затратами на него.

Поэтому в недавнем прошлом в качестве биологически активной добавки к пище и кормового средства использовалась и гуанидинуксусная кислота, которая, в отличие от креатина, обладает прекрасной стабильностью в водном растворе и более высокой биодоступностью. Гуанидинуксусная кислота очень эффективно и быстро превращается в креатин в организме. Вот почему при одинаковом эффекте воздействия гуанидинуксусная кислота способна выделяться в значительно меньших количествах, чем креатин. В одном из исследований крысам скормливали рационы, содержащие около 0,36 г/кг гуанидинуксусной кислоты, в результате чего содержание креатина в мышцах увеличилось на 39% по сравнению с контрольной группой [Stead, L.M.; Au, K.P.; Jacobs, R.L.; Brosnan, M.E.; Brosnan, J.T.: Methylation demand and homocysteine metabolism: Effects of Dietary Provision of Creatine and Guanidinoacetate. В: "Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.", 2001 Nov.; 281(5); 1095-100]. Прирост креатина в мышцах можно объяснить увеличением скорости превращения потребленной гуанидинуксусной кислоты в креатин. Это подтверждается также тем наблюдением, что фермент трансметилаза был обнаружен в печени в очень высоких концентрациях.

Наряду с применением в качестве биологически активной добавки к пище или в качестве кормовой добавки гуанидинуксусная кислота пригодна также для применения в косметических целях. Так, в WO 2001/000203 A1 гуанидинуксусная кислота описывается как поставляющая энергию система и антиоксидант для верхних слоев кожи, причем гуанидинуксусная кислота применяется, главным образом, в виде крема, благодаря чему кожа защищается от неблагоприятных воздействий, таких как солнечные лучи и стресс.

Наряду с преимуществами по сравнению с креатином гуанидинуксусная кислота имеет тот недостаток, что она очень плохо растворяется в воде (1 г в 278 мл воды при 15°C).

С учетом указанных выше недостатков гуанидинуксусной кислоты в

предшествующем уровне техники настоящее изобретение поставило задачу улучшить растворимость гуанидинуксусной кислоты в воде и повысить ее биодоступность при одновременном обязательном сохранении известных хороших физиологических свойств гуанидинуксусной кислоты.

Решается эта задача путем получения новых, стабильных солей и/или продуктов присоединения, и/или комплексных соединений гуанидинуксусной кислоты с яблочной кислотой, аспарагиновой кислотой, аскорбиновой кислотой, янтарной кислотой, пировиноградной кислотой, фумаровой кислотой, глюконовой кислотой, α -кетоглутаровой кислотой, щавелевой кислотой, пироглутаминовой кислотой, 3-никотиновой кислотой, молочной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, муравьиной кислотой, 2-оксибензойной кислотой, L-карнитином, ацетил-L-карнитином, таурином, бетаином, холином, метионином и липоновой кислотой, а также в виде натрий-, калий- или кальцийгуанидинацетата.

Совершенно неожиданно было установлено, что можно выполнить не только поставленную задачу, так как вышеуказанные соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения, в отличие от самой гуанидинуксусной кислоты, обладают повышенной растворимостью в воде, но и получать новые соединения, по меньшей мере, равноценные по своей стабильности и биодоступности гуанидинуксусной кислоте.

Наряду с новыми соединениями гуанидинуксусной кислоты настоящее изобретение относится также к составу с физиологической активностью, который содержит в качестве активного компонента, по меньшей мере, одно соединение из вышеописанных солей и/или продуктов присоединения, и/или комплексных соединений гуанидинуксусной кислоты согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение относится также к применению указанного состава в качестве кормового средства, в качестве биологически активной добавки к пище или в области медицины, и, в частности, в виде порошков, гранул, пастилок, капсул, пеллетов, растворов, соков или желеобразных продуктов. При этом в зависимости от каждого конкретного случая применения можно рекомендовать использовать соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения гуанидинуксусной кислоты в комбинации с другими физиологически активными веществами, причем из таких веществ особенно пригодными являются, прежде всего, углеводы, жиры, аминокислоты, белки, витамины, минеральные вещества, микроэлементы, их производные и любые смеси перечисленного.

Предметом настоящего изобретения являются также кормовое средство, биологически активная добавка к пище, равно как и лекарственное средство, которые содержат соли, продукты присоединения или комплексные соединения согласно изобретению.

Еще одним преимуществом в этой связи является, как оказалось, то, что соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения гуанидинуксусной кислоты могут вводиться в относительно широкой дозировке, причем как отдельные дозы, так и суточные дозы их не допускают существенных ограничений. Согласно изобретению заявленное применение осуществляется в виде отдельных доз от 0,001 до 1 г/кг веса тела и/или суточных доз от 0,001 до 50 г.

Если применение согласно изобретению осуществляется в виде биологически активной добавки к пище для человека, то в этом случае речь идет, в частности, об использовании ее в питании школьников, спортсменов, выздоравливающих пациентов

и/или в области гериатрии.

Применение солей и/или продуктов присоединения, и/или комплексных соединений гуанидинуксусной кислоты согласно изобретению в качестве кормовой добавки предпочтительно подразумевает их применение для животных, используемых в
5 большом спорте. Кроме того, новые соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения гуанидинуксусной кислоты могут применяться в качестве добавки к влажному и сухому корму для собак и кошек, причем, наряду с другим, отмечено их положительное воздействие на иммунную систему и общее состояние
10 животных.

Кроме того, заявленные соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения гуанидинуксусной кислоты пригодны также в качестве кормовой добавки для племенных и откормочных животных и, в частности, особенно для свиней, лошадей, птицы и рыбы, причем применение в качестве заменителя муки из отходов
15 переработки животных и/или рыбной муки, а также изготовленных из нее продуктов является особенно предпочтительным. При этом замена может быть как частичной, так и полной.

В соответствии с известными областями применения креатина, соли и/или продукты присоединения, и/или комплексные соединения гуанидинуксусной кислоты в рамках
20 настоящего изобретения также могут применяться в косметических или дерматологических препаратах. При этом высокая стабильность и растворимость заявленных соединений обеспечивают явные преимущества таких композиций, причем их эффективность проявляется также в синергетическом взаимодействии между
25 гуанидинуксусной кислотой и конкретным в каждом отдельном случае участником реакции. Предпочтительными являются композиции в виде кремов, лосьонов, спреев, муссов, водных или водно-спиртовых растворов, средств для пропитки лечебных повязок (компрессов), безводных или водосодержащих карандашей или
30 микроэмульсий. Особенно предпочтительным можно считать их местное применение.

В общей сложности масштаб настоящего изобретения с его новыми стабильными солями и/или продуктами присоединения, и/или комплексными соединениями гуанидинуксусной кислоты намного шире и предлагает не только новые
35 альтернативы известным соединениям креатина и свободной гуанидинуксусной кислоты, поскольку свойства заявленных новых солей и/или продуктов присоединения, и/или комплексных соединений способствуют устранению недостатков известных соединений в предпочтительных областях применения и при этом обеспечивают четко выраженное улучшение.

Приведенные ниже примеры наглядно показывают масштаб настоящего изобретения.

Примеры 1. Биологически активная добавка к пище

Ниже приводятся типичные составы приятных на вкус композиций, компоненты которых просто смешиваются в сухом виде при комнатной температуре.

45 Рекомендуются растворять порошкообразные композиции перед их оральным потреблением в 200 мл фруктового сока и/или воды.

1.1. 1500 мг

глюкозамина

750 мг

α -кетоглутарата гуанидинуксусной кислоты

720 мг

магний-L-гидроаспартата

2000 мг

глюкозы

500 мг

аскорбиновой кислоты.

1.2. 400 мг

хондроитинсульфата

500 мг	пирувата гуанидинуксусной кислоты
2000 мг	дикальцийфосфата
400 мг	(MgCO ₃) ₄ ·Mg (OH)2·5H ₂ O=примерно 100 мг Mg
500 мг	витамина С
5 1.3. 1000 мг	глюкозамина
300 мг	хондроитинсульфата
2800 мг	аспартата гуанидинуксусной кислоты
3100 мг	креатинол-О-фосфата.

2. Кормовая добавка

2.1. Композиция, состоящая из 5000 мг малата гуанидинуксусной кислоты и 5000 мг инулина, вводилась в типичную рецептуру кормовых пеллет в качестве кормовой добавки для лошадей.

2.2. Композиция, состоящая из 7000 мг лактата гуанидинуксусной кислоты, 750 мг карнитинтартрата, 100 мг сахарозостеарата, 160 мг талька и 1090 мг фруктозы, вводилась в основную массу бисквита для собак.

2.3. В стандартную дозу смешанного корма для кошек гомогенно вводилась в качестве откормочной добавки следующая композиция: 3000 мг цитрата гуанидинуксусной кислоты, 3000 мг креатина, 40 мг стеарата магния, 25 мг карбоксиметилцеллюлозы и 135 мг лактозы.

2.4. Кормовая добавка для откормочных кур

Установлено, что за счет добавления 0,2 мас.% липоата гуанидинуксусной кислоты (0,2 г/кг) в корм, высушенный сушкой на воздухе, при продолжительности откорма 42 суток достигалось увеличение конечного веса кур на 5% по сравнению с существующими способами откорма без добавления гуанидинуксусной кислоты. Указанный прирост веса выражался исключительно в увеличении мясистой кур, а не в увеличении жировых отложений или накоплении воды (улучшение индекса массы тела без учета жира), причем мясо кур также характеризовалось улучшенным качеством. В дополнение к этому, потребление корма снизилось примерно на 6% по сравнению с существующими способами кормления.

3. Композиции косметического крема

В традиционную основу крема типа вода в масле гомогенно вводился 1,2% цитрата гуанидинуксусной кислоты.

Крем пригоден, в частности, для ухода за чувствительной кожей, при дефицитных и гипоактивных состояниях кожи. Кроме того, он предупреждает преждевременное старение кожи и обусловленные плохой экологией негативные изменения кожи.

Формула изобретения

1. Применение состава с физиологической активностью, содержащего, по меньшей мере, одну соль и/или один продукт присоединения, и/или одно комплексное соединение гуанидинуксусной кислоты с яблочной кислотой, аскорбиновой кислотой, янтарной кислотой, пировиноградной кислотой, фумаровой кислотой, глюконовой кислотой, α-кетоглутаровой кислотой, щавелевой кислотой, пироглутаминовой кислотой, 3-никотиновой кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, муравьиной кислотой, 2-оксибензойной кислотой, L-карнитином, ацетил-L-карнитином, таурином, бетаином, холином и липоновой кислотой в качестве активного компонента биологически активной добавки к пище, в частности, в виде порошков, гранул, пастилок, капсул, пеллет, растворов, соков или желеобразных продуктов.

2. Применение состава с физиологической активностью по пункту 1 в комбинации с

другими физиологически активными веществами из ряда углеводов, жиров, аминокислот, белков, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, их производных и смесей перечисленного.

3. Применение состава с физиологической активностью по пункту 1 или 2 в отдельных дозах от 0,001 до 1 г/кг веса тела.

4. Применение состава с физиологической активностью по пункту 1 в суточных дозах от 0,001 до 50 г.

5. Применение состава с физиологической активностью по пункту 1, предпочтительно, для школьников, спортсменов, выздоравливающих пациентов и/или в области гериатрии.

6. Применение состава с физиологической активностью, содержащего, по меньшей мере, одну соль и/или один продукт присоединения, и/или одно комплексное соединение гуанидинуксусной кислоты с яблочной кислотой, аскорбиновой кислотой, янтарной кислотой, пировиноградной кислотой, фумаровой кислотой, глюконовой кислотой, α -кетоглутаровой кислотой, щавелевой кислотой, пироглутаминовой кислотой, 3-никотиновой кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, муравьиной кислотой, 2-оксибензойной кислотой, L-карнитином, ацетил-L-карнитином, таурином, бетаином, холином и липоновой кислотой в качестве активного компонента кормового средства, в частности, в виде порошков, гранул, пастилок, капсул, пеллет, растворов, соков или желеобразных продуктов.

7. Применение состава с физиологической активностью по пункту 6 в комбинации с другими физиологически активными веществами из ряда углеводов, жиров, аминокислот, белков, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, их производных и смесей перечисленного.

8. Применение состава с физиологической активностью по пункту 6 или 7 в отдельных дозах от 0,001 до 1 г/кг веса тела.

9. Применение состава с физиологической активностью по пункту 6 в суточных дозах от 0,001 до 50 г.