



(19) **KG** (11) **1863** (13) **C1**
(51) **C07C 233/05** (2016.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИНОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20150023.1

(22) 16.02.2015

(46) 31.05.2016, Бюл. № 5

(76) Сарыбаева Б. Д.; Пищугин Ф. В.; Арзыбаев М. А.; Исаев М. А. (KG)

(56) Бердалиева Ж. И. Координационные соединения сульфатов с пиридоксином, их строения, структура и физико-химические свойства: Автореф. дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.01. - Бишкек: 2008. - С. 12-13

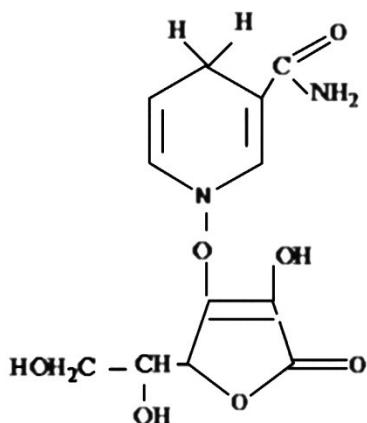
Шыйтыева Н. Синтез, физико-химические свойства и стереохимия хелатов бивалентных металлов с бензимидазолом и пиридоксином. - Бишкек: 2010. - С. 160-161

(54) Аскорбинат никотинамида, стимулирующий рост и развитие молодняка животных

(57) Изобретение относится к получению новых биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов.

Задача изобретения - расширение арсенала нетоксичных биологически активных веществ пролонгированного действия, обладающих высоким стимулирующим рост и развитие молодняка животных действием в качестве микродобавок к корму.

Поставленная задача решается получением аскорбината никотинамида, $[C_{12}N_2O_7H_{14}]$,



со стимулирующим рост и развитие молодняка животных действием.

1 н. п. ф., 1 пр., 2 рис.

Изобретение относится к получению новых биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов.

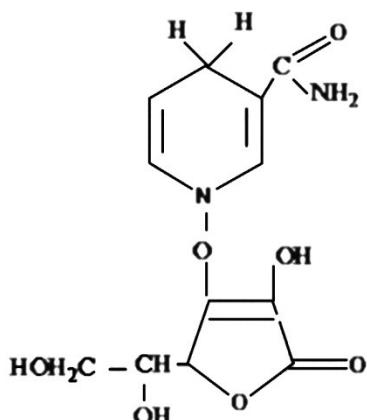
Аналогом по строению изобретения является диаквадипиридоксин сульфата [Бер-далиева Ж. И. Координационные соединения сульфатов с пиридоксином, их строения, структура и физико-химические свойства: Автореф. дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.01. - Бишкек: 2008. - С. 12-13].

Аналогом по назначению изобретения является диаквадипиридоксин сульфата [Шыйтыева Н. Синтез, физико-химические свойства и стереохимия хелатов бивалентных металлов с бензимидазолом и пиридоксином. - Бишкек: 2010. - С. 160-161].

Существенным недостатком диаквадипиридоксина сульфата является не высокий эффект его стимулирующего рост и развитие молодняка животных действия. Это соединение повышает прирост молодняка мышей всего на 7,13 % по сравнению с контролем [Шыйтыева Н. Синтез, физико-химические свойства и стереохимия хелатов бивалентных металлов с бензимидазолом и пиридоксином. - Бишкек, 2010. - С. 161].

Задача изобретения - расширение арсенала нетоксичных биологически активных веществ пролонгированного действия, обладающих высоким стимулирующим рост и развитие молодняка животных действием в качестве микродобавок к корму.

Поставленная задача решается получением аскорбината никотинамида, $[C_{12}N_2O_7H_{14}]$,



со стимулирующим рост и развитие молодняка животных действием.

Это достигается подбором оптимальных условий проведения реакции взаимодействия аскорбиновой кислоты с никотинамидом (время, рН-среды, растворитель), с учетом их энергетических и геометрических параметров, открывается возможность в процессе их взаимодействия перестройки солей аммония в хиноидную структуру никотинамидного фрагмента. Это по нашему мнению увеличивает возможности этого препарата к окислительно-восстановительным процессам, протекающим в организме человека и увеличит их биологическую активность по сравнению с исходными витаминами.

Пример:

К раствору 17,6 г аскорбиновой кислоты в 20 мл воды приливают раствор 12,2 г перекристаллизованного никотинамида в 250 мл 96 % этианола. Смесь нагревают до 30 °C в течение 1 часа. Ход протекания реакции контролируют методами УФ-спектроскопии ($\lambda_{max} 360\text{nm}$) и тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Реакционная смесь постепенно окрашивалась в желтый цвет. После охлаждения выпадает кристаллический желтый осадок, который отфильтруют и промывают этианолом. Выход 19 г (64 %). После дополнительной отгонки растворителя получают еще 6 г конечного продукта. Общий выход 25 г (80 %). $T_{пл}$ 145-146 °C. Идентификация продукта проводилась методами элементного анализа, УФ- и ИК-спектроскопии.

Анализ ИК-спектров L-аскорбиновой кислоты, никотинамида и аскорбината никотинамида показал наличие полос поглощения в конечном продукте исходных компонентов и дополнительных полос поглощения в области 3377 cm^{-1} и 2360 cm^{-1} , которые, согласно литературным данным, можно отнести за счет образования аммонийных солей никотинамида (рис. 1).

Целевой продукт аскорбинат 1,4-дигид-роникотинамид, $C_{12}N_2O_7H_{14}$, представляет собой порошок желтого цвета, без запаха, устойчив на воздухе, хорошо растворим в воде, плохо в этиловом спирте. Молекулярный вес 298 г/моль, температура плавления - 145-146 °C (рис. 2).

Элементный состав: Найдено, в %:

C - 48,8; H - 4,89; O - 37,88; N - 10,07;

Вычислено, в %:

C - 48,3; H - 4,69; O - 37,58; N - 9,3.

Опыты по определению острой токсичности аскорбината никотинамида проводили на 36 клинически здоровых белых мышах обоего пола с живой массой 18-24 г путем перорального введения.

Опыты продолжались 10 дней, в течение которых проводилось наблюдение за общим состоянием, характером и степенью химического токсикоза, временем гибели подопытных и контрольных мышей.

Статистическую обработку цифровых материалов проводили методом Литчфилд и Уилкоксон (Litchfield, Wilcoxon, 1949) в модификации З. Рота (Z. Roth, 1960) с использованием обычной миллиметровой бумаги (А. Н. Кудрин, Г. Т. Пономарева, 1967).

Результаты опытов показали, что максимально переносимая доза LD_0 аскорбината никотинамида для белых мышей была равна 1500 мг/кг, LD_{16} - 1820 мг/кг, среднесмертельная доза LD_{50} - 2400 ($2244 \pm 1854,5$) мг/кг, LD_{84} = 2415 мг/кг и абсолютно смертельная доза LD_{100} составила 2700 мг/кг. Этот показатель острой токсичности свидетельствует о том, что аскорбинат никотина по ныне существующей квалификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1007-76) относится к веществам низкой опасности. (И. В. Саноцкий, И. П. Уланова, 1977).

Стимулирующее действие аскорбината никотинамида на рост и развитие молодняка животных проводили на 9 головах молодняка кроликов с живой массой 1,0-1,1 кг, которых разделили на 3 группы по 3 головы в каждой, по принципу аналогов. Крольчат первой группы кормили измельченной зерносмесью с добавкой аскорбината никотинамида из расчета 10 мг вещества на килограмм сухого корма.

Вторая группа получала зерносмесь с добавкой аскорбиновой кислоты (витамина С) в такой же дозе.

Третья группа служила контролем и получала только зерносмесь.

Опыты продолжались 30 дней. В течение всего опыта наблюдение вели за общим статусом, аппетитом, поведением животных. Взвешивание проводили в начале и в конце опыта.

Статистическую обработку цифровых материалов опытов проводили методом Фишера-Сьюденга с использованием критерия (t) Ермолова (Щевченко И. Т., Богатев О. П., Хрипти Ф. П., 1970).

Результаты опытов показали, что за опытный период привес крольчат в первой группе составил $690 \pm 1,7$ г, во второй - $598 \pm 46,2$ г, в третьей группе - 583 ± 173 г.

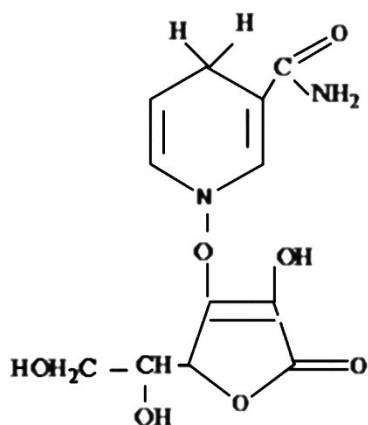
Следовательно, аскорбинат никотинамида в испытанной дозе повышает прирост крольчат по сравнению с показателями контрольной группы на $18,3 \pm 2,1$ %, а аскорбиновая кислота увеличивает привес кроликов всего лишь на $2,6 \pm 0,4$ % ($P < 0,05$).

Преимуществом заявляемого соединения аскорбината никотинамида является высокое стимулирующее воздействие на рост и развитие молодняка животных и его низкая токсичность (LD_{50} - 2400 мг/кг).

Не менее важным преимуществом предлагаемого соединения аскорбината никотинамида является доступность исходного сырья, простота синтеза, высокий выход целевого продукта (80 %) и низкая себестоимость.

Формула изобретения

Аскорбинат никотинамида,



стимулирующий рост и развитие молодняка животных.

Аскорбинат никотинамида, стимулирующий
рост и развитие молодняка животных

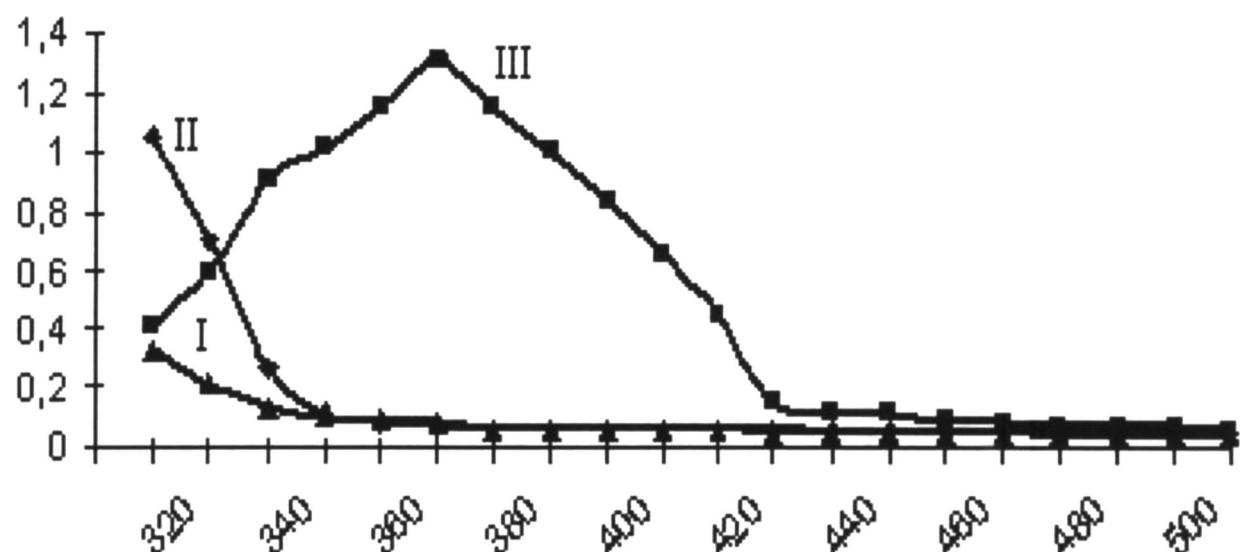


Рис. 1. УФ-спектры никотинамида (I), L-аскорбиновой кислоты (II)
и аскорбината 1,4-никотинамида (III)

Аскорбинат никотинамида, стимулирующий
рост и развитие молодняка животных

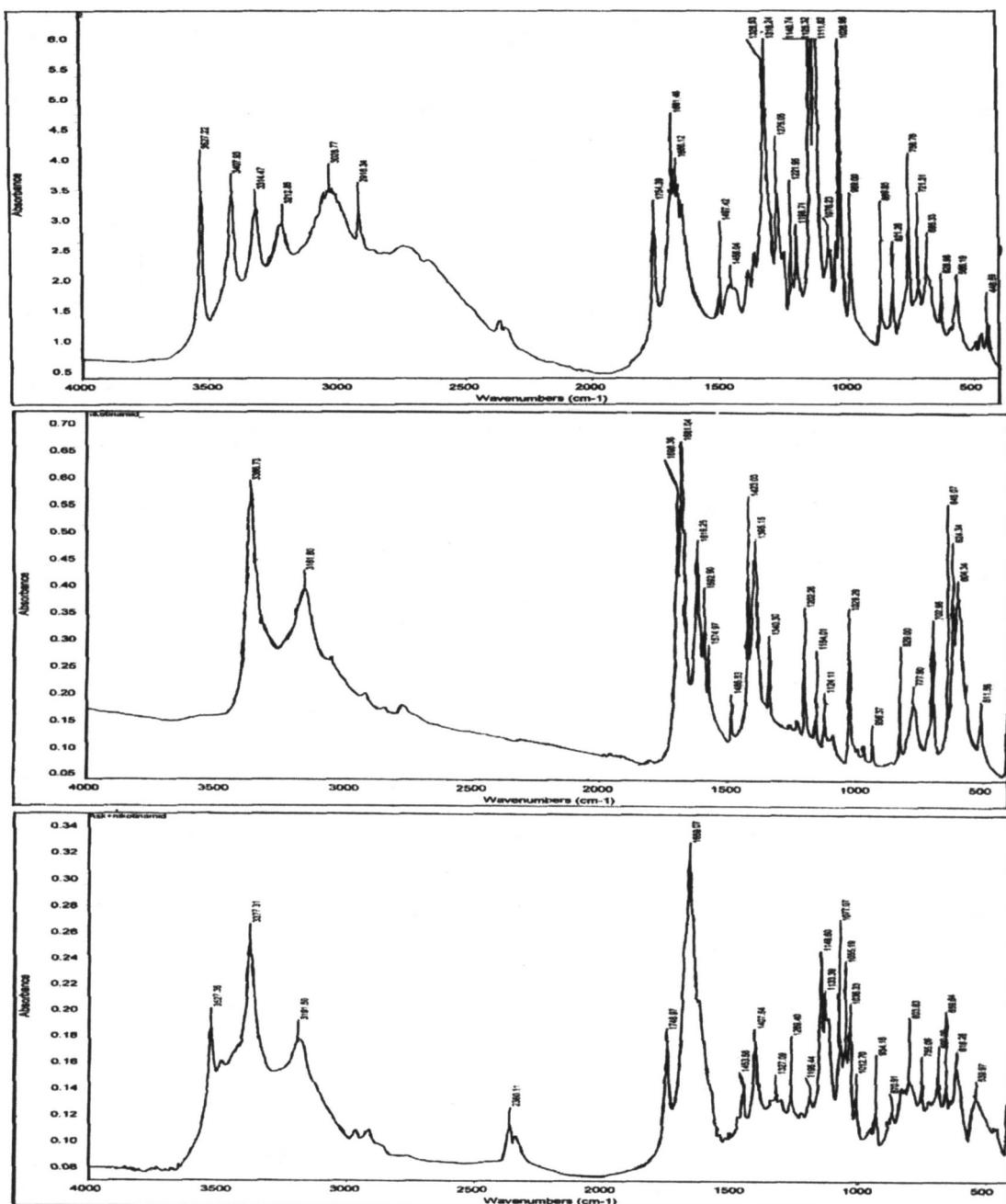


Рис. 2. Анализ ИК-спектров L-аскорбиновой кислоты (I), никотинамида (II) и аскорбината никотинамида (III)

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03