



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **913**
(51) **МПК А 61 Р611/10;**
A61P11/12

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 1801199

(22) 22.05.2018

(46) Бюл.137, 2018

(71) Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино(ТJ).

(72) Раджабов У. (ТJ); Юсуфи С.Дж.(ТJ); Сангинов А.Б.(ТJ); Султонов Р.А.(ТJ);

Юсупов И.Х.(ТJ); Нурулхаков Н.С.(ТJ).

(73) Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино(ТJ).

(54) **ЦИНКАС ПРОЯВЛЯЮЩИЙ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ.**

(56) 1 Кузьмин А.А. // Антигельминтики в ветеринарной медицине. - М.: «АКВАРИУМ ЛТД». 2001-144с.

2.Машковский М. Д., //Лекарственные средства В 2т. Т.1., Т.2.-М -: ООО «Издательства новая вольна» -2004г. —С. 540 и 608.

3.Раджабов У., Ёрмамадова С.Г., Рахимова Р. Н., Мижгони Шухратзода- Синтез и применение металлосодержащих биоактивных координационных соединений.— Душанбе: Ирфон, 2017.— 151 с.

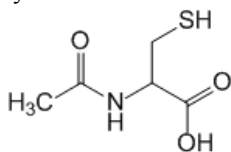
4.Ветеринарные препараты: справочник /Сост. Л.П .Маланин [и др.] :под ред. А.Д.Третьякова.- М.:Агропромиздат,1988.-319с.

(57) Изобретение относится к новому биологически активному химическому веществу, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения диацетилцистеинат цинка(II) со следующей общей формулой: $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$ называемое также цинкас, который может быть использовано в ветеринарии в качестве муколитического препарата, для лечения болезни животных.

Целью изобретения является изыскание нового более эффективного средства, для лечения заболевания органов дыхания. Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение цинкас диацетилцистеинат цинка(II) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$, который синтезируется взаимодействием сульфата цинка с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладает муколитической активностью. Установлено, что цинкас не вызывают даже незначительных явлений гиперемии, отека, расчесов на месте аппликации. У животных, также, не выявлено признаков токсикоза при накожной аппликации испытуемыми соединениями. У цинкаса не выявлено кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия .

Изобретение относится к новому биологически активному химическому веществу, и может быть использовано в ветеринарии в качестве муколитического препарата, для лечения болезни животных.

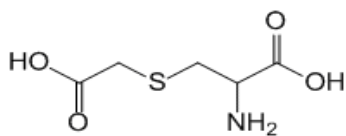
Известен препарат Ацетилцистеин, Acetylcysteinum (*pod.* Acetylcysteinini), химическое название N-Ацетил-L-цистеин проявляющие муколитическое, отхаркивающее, и детоксицирующее свойство. Этого препарата применяют при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты, а также назначают при отитах, ринитах и синуситах. Молекулярная формула: $(C_5H_9NO_3S)$, [1-2], графическая формула, представлена формулой 1.



Формула 1. Графическая формула Ацетилцистеина.

Недостатком этого соединения является аллергические реакции кожная сыпь, зуд, крапивница, бронхоспазм (преимущественно у пациентов с гиперреактивностью бронхов), сонливость, лихорадка; редко шум в ушах, рефлекторный кашель, местное раздражение дыхательных путей, ринорея (при ингаляционном применении), жжение в месте инъекции (при парентеральном применении).

Известен препарат Карбоцистеин, Carbocisteinum, (*pod.* Carbocisteini) химическое название 2-Amino-3-(carboxymethylsulfanyl)propanoic acid проявляющие муколитическое, отхаркивающее, и детоксицирующее свойство. Указанного препарата применяют при а заболеваниях дыхательной системы с обильным и вязким бронхиальным отделяемым, подготовка больного к бронхоскопии или бронхографии. Молекулярная формула $(C_5H_9NO_4S)$, [3-4], графическая формула, представлена формулой 2.

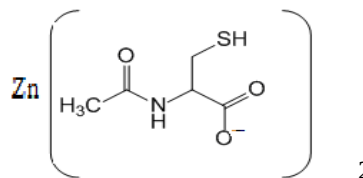


Формула 2. Графическая формула Карбоцистеин

Недостатком этого соединения является гиперчувствительность, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения функции почек, острый гломерулонефрит, цистит, беременность и кормление грудью.

Целью изобретения является изыскание нового более эффективного средства, для лечения заболевания органов дыхания.

Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение цинкас диацетилцистеинат цинка(II) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$ графическая формула, которого представлена формулой 2:



Формула 3. Графическая формула диацетилцистеинат цинка(II)

синтезируется взаимодействием сульфата цинка с сульфата цинка с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладает муколитической активностью. В новом соединении муколитический активность усиливается совместным действием ацетилцистеинового остатка, ионам металла комплексообразователя; улучшается растворимость, производство препарата обходится дешевле.

Химическое название Цинкаса согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК - диацетилцистеинат цинка(II) со следующей общей формулой: $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$. Состав синтезированного соединения в общем виде установлен методами, оксрeдметрии, элементного анализа и ИК – спектроскопией. Теоретическая молекулярная масса Цинкаса равна 389, а экспериментально найденная методом криоскопии – 390, расхождение 0,3%, что вполне допустимо в пределах погрешностей эксперимента и теоретических расчетов.

Пример 1. К суспензии 9,78 г (0.06 моль) ацетилцистеина в 40 мл воды прибавляют 2.72 г (0.068 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 минут до полного растворения ацетилцистеина и нагревают до 50°C. К гомогенному раствору присыпают порциями 8,61 г (0.03 моль) сульфата цинка: $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ перемешивают, выдерживают 40 минут при температуре 50°C. Реакционную смесь охлаждают до 7-10°C, выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой от сульфатов (качественный контроль), спиртом и сушат. Получают 12 г (93.6%) диацетилцистеинат цинка $C_{10}H_{16}O_6N_2S_2Zn$ Содержание азота (%): найдено – 6.91; вычислено – 7.02. Дицетилцистеинат цинка-кристаллическое вещество белого цвета, растворяется в воде не растворяется в спирте.

Пример 2. С целью оценки безвредности соединений в ориентировочно-терапевтической дозе 0,03 г/кг массы тела с водой перорально в виде 10% раствора вводили белым мышам (массой 18 – 20 г, количества 5шт.) и кроликам породы шиншилла (массой 2,5 – 2,7 кг, количества 5 шт.) 2 раза в сутки в течение 7 дней. Не было ни одного

случая летального исхода животных в течение указанного времени.

Острую токсичность изучали в опытах на белых мышах (массой 18 – 20 г), из которых по принципу парных аналогов сформировали по 10 групп. Перед началом исследований за лабораторными животными, которых содержали в обычных условиях, наблюдали в течение 14 дней. Последний раз корм давали вечером накануне опыта, прием воды не ограничивали. Белым мышам цинкаса в виде 10 % раствора вводили однократно перорально в объеме 0,5 мл. Контрольным животным в соответствующих объемах вводили физиологический раствор.

Таким образом, по результатам токсикологических исследований было определено, что цинкаса в дозе 7,5 г/кг массы тела вызывает гибель всех опытных животных ($LD_{100} = 7,5$ г/кг).

Хроническую токсичность изучали в опытах по скормливанию соединениями в течение 20 суток на трех группах белых мышей (массой 18 – 20 г) и трех группах кроликов породы шиншилла (массой 2,5 – 2,7 кг) в 2-х, 5-ти и 10-ти кратной ориентировочно-терапевтической дозе (0,03 г/кг массы тела). Животные контрольных групп

испытуемого соединения не получали. За лабораторными животными наблюдали в течение 30 дней.

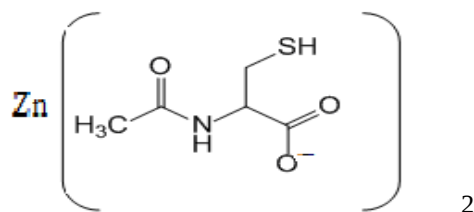
Пример 3. Влияние на кожу и слизистые оболочки определяли на кроликах (самках, массой 2,5 – 2,7 кг), которым ежедневно на кожу наносили по 2 капли 5 %, 1%, 0,5%, 0,1%-ого раствора соединения в течение 21 дня, также изучали их повторное местное действие. Животным контрольной группы по той же методике наносили по 2 капли подсолнечного масла. Наблюдение за животными вели в течение 30 дней.

Действие цинкаса на слизистую оболочку глаза изучали на кроликах (самках, массой 2,5 – 2,7 кг, $n = 5$), которых разделили на две группы. Животным первой группы в конъюнктивальный мешок однократно закапывали 0,1 % раствор соединения в количестве одной капли, второй (контрольной) – дистиллированную воду в том же количестве. Установлено, что местное раздражающее действие цинкаса на слизистые глаза при введении в течении 14 дней не выражено.

Изложенное выше находит своё подтверждение в следующем клиническом наблюдении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цинкас - диацетилцистеинат цинка (II) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$ формулой



проявляющий антимикробной активности

Компьютерный набор: Фатхуллаева М.С.

Заказ

Тираж

Подписное

Национальный патентно-информационный центр РТ
734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а