



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

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

(21) 1801251

(22) 15.11.2018

(46) Бюл.145, 2018

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

(72) Раджабов У. (ТJ); Юсуфи С.Дж. (ТJ); Султонов Р.А. (ТJ); Юсупов И.Х. (ТJ); Наврузова Г.Ф. (ТJ); Холова Ш.А (ТJ); Джалилов Г.К. (ТJ); Муродова Н.М. (ТJ).

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

(54) **ФЕРАС, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

(56) 1. Машковский М. Д., //Лекарственные средства В 2т. Т.1., Т.2.-М -: ООО Издательство «Новая волна» -2004г. —С. 540 и 608.

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

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

4. Кузьмин А.А. // Антигельминтики в ветеринарной медицине. - М.: «АКВАРИУМ ЛТД». 2001-144с.

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию средства обладающим антиоксидантным свойствам.

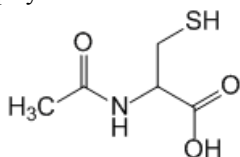
Целью изобретения является изыскание и получение нового более эффективного средства, проявляющий антиоксидантной активностина основе безвредных веществ.

Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение Ферас диацетилцистеинат железо(II) $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2]$ высокой степени чистоты, менее токсичным экономически рентабельным и обладающим антиоксидантным действием, синтезируется взаимодействием сульфата железо (II) с ацетилцистеином (АЦЦ).

В новом соединении антиоксидантной активности усиливается совместным действием ацетилцистеинового остатка, ионам металла комплексообразователя; улучшается растворимость, производство препарата обходится дешевле.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности а именно к созданию средства, обладающее антиоксидантным свойством.

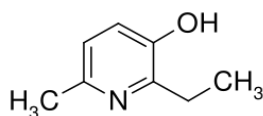
Известен препарат Ацетилцистеин, Acetylcysteinum (pod. Acetylcysteiini) [1], химическое название N-Ацетил-L-цистеин проявляющие муколитическое, отхаркивающее, и детоксицирующее и антиоксидантное свойство. Этот препарат применяют при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты, а также назначают при отитах, ринитах и синуситах. Молекулярная формула: $(C_5H_9NO_3S)$, 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 Церекард. Активное вещество данного препарата является этилметилгидроксипиридинасукцинат. Препарат из группы 3-оксипиридинов. Является ингибитором свободно радикальных процессов - мембранопротектором, оказывающий также антигипоксическое, стресс протекторное, ноотропное, противоэпилептическое и анксиолитическое действие. Механизм действия обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксидоксидазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, гамма-аминомасляной кислоты, ацетил-холинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Молекулярная формула: (C_7H_9NO) [1], графическая формула, представлена формулой 2.

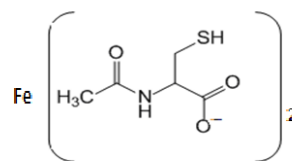


Формула 2. Графическая формула этилметилгидроксипиридинасукцинат

Недостатками, является то, что в состав указанного препарата входит вещество этилметилгидроксипиридинасукцинат, которые при парентеральном введении (особенно внутривенном струйном): сухость, «металлический» привкус во рту, ощущения «разливающегося тепла» во всём теле, неприятный запах, першение в горле и дискомфорт в грудной клетке, ощущение нехватки воздуха (как правило связаны с чрезмерно высокой скоростью введения и носят кратковременный характер); при длительном применении — тошнота, метеоризм; нарушения сна (сонливость или нарушение засыпания), тошнота, сухость во рту, диарея, аллергические реакции. и его способ технологического получения более сложен. Технические задачи изобретения является получения средства менее токсичным экономический рентабельным и обладающего антиоксидантным действием.

Целью изобретения является изыскание и получение нового более эффективного средства, проявляющий антиоксидантной активности на основе безвредных веществ.

Поставленная цель достигается тем, что синтезируется новое координационное соединение диацетилцистеинат железо (II) $[Fe(C_5H_8NO_3S)_2]$ графическая формула, которого представлена формулой 3: синтезируется взаимодействием сульфата железа (II) с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладающим антиоксидантной активности. В новом соединении антиоксидантной активности усиливается совместным действием ацетилцистеинового остатка, ионам металла комплексообразователя; улучшается растворимость, производство препарата обходится дешевле.



Формула 3. Графическая формула диацетилцистеинатжелезо(II)

Химическое название Ферас согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК - диацетилцистеинатжелезо (II) со следующей общей формулой: $[Fe(C_5H_8NO_3S)_2]$. Состав синтезированного соединения в общем виде установлен методами, оксидметрии, элементного анализа и ИК – спектроскопией. Теоретическая молекулярная масса Ферас равна 389, а экспериментально найденная методом криоскопии – 390, расхождение 0,3%, что вполне допустимо в пределах погрешностей эксперимента и теоретических расчетов[2].

Пример 1. К суспензии 9,78 г (0.06моль)

(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 железа(II): $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 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 **диацетилцистеиннат** железа(II) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{Fe}$. **Диацетилцистеиннат** железа(II)-кристаллическое вещество красно-фиолетового цвета, растворяется в воде, а не растворяется в спирте.

Пример 2. С целью оценки безвредности сульфата железа(II) с ацетилцистеином в ориентировочно терапевтической дозе 0.03 г/кг массы тела с водой перорально (в виде 10% раствора) в объеме 0.5 мл вводили белым мышам (массой 18-20 г, $p=5$), 10 мл - кроликам породы шиншилла (массой 2.5-2.7 кг, $p=5$) 2 раза в сутки[3,4].

За лабораторными животными наблюдали в течение 14 дней, учитывая общее состояние, внешний вид, поведенческие реакции, прием пищи и воды, ритм и частоту сердцебиения, количество дыхательных движений.

О безвредности ориентировочно-терапевтической дозы сульфата железа(II) с ацетилцистеином свидетельствуют результаты наблюдений за животными в течение 14 дней: не было ни одного случая падежа животных.

Острую токсичность сульфата железа(II) с ацетилцистеином изучали в опытах на кроликах (массой 1.5-2.0 кг, $p=42$), из которых по принципу парных аналогов сформировали 8 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.

Кроликам вводили сульфата железа(II) с ацетилцистеином в виде 10% раствора однократно, перорально, контрольным животным вводили дистиллированную воду.

Через 6 ч после введения препарата производили очередную дачу корма кроликам, которых в дальнейшем переводили на обычный режим.

При наблюдении (14 дней) за лабораторными животными учитывали общее состояние, внешний вид, поведенческие реакции, прием пищи и воды, ритм и частоту сердцебиения, количество дыхательных движений.

Таким образом, по результатам токсикологических исследований было определено, что сульфата железа(II) с ацетилцистеином в дозе 8.0 г/кг массы тела вызывает гибель всех опытных животных ($\text{ЛД}_{100} = 8.0$ г/кг), а в дозе 5.5 г/кг вызывает гибель 50% животных).

Хроническую токсичность изучали в опытах по скармливанию 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. Делали однократную аппликацию 10% раствора сульфата железа(II) с ацетилцистеином на кожу мышей (массой 18-20 г, $p=8$). Изучение повторного местного раздражающего действия железа сапроводили на мышах (самках, массой 18-20 г, $p=8$), которым ежедневно на выстриженный участок кожи в межлопаточной области наносили по 0.1мл 10% раствора сульфата железа(II) с ацетилцистеином в течение 14 дней, а животным контрольной группы ($p=8$) - по 0.1мл подсолнечного масла. Наблюдение за животными обеих групп вели в течение 30 дней.

На кроликах (самках, массой сульфатажелеза(II) с ацетилцистеином 2.5-2.7 кг, $p=8$), которым ежедневно на кожу наносили по 2 капли 10% раствора сульфата железа(II) с ацетилцистеином в течение 21 дня изучали повторное местное действие. Животным контрольной группы ($p=8$) по той же методике наносили по 2 капли подсолнечного масла. Наблюдение за кроликами обеих групп вели в течение 60 дней. В результате проведенных экспериментов установлено, что сульфата железа(II) с ацетилцистеином не вызывает даже незначительных явлений гиперемии, отека, расчесов на месте аппликации. У животных не выявлено признаков токсикоза при накожной аппликации препарата. Таким образом, сульфата железа с ацетилцистеином не выявлено кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия.

Пример 4. Методом спиновой метки исследовано концентрационная зависимость **структуры** сульфатажелеза(II) с ацетилцистеином. В пробирке набрано 0.2мл комплекса (Fe+АЦЦ) и добавлено 0.1мл, нитроксильного радикала в этаноловом растворе с концентрацией $4 \cdot 10^{-3}$ м/л. Спектры ЭПР (первую гармонику сигнала поглощения) регистрировали на радиоспектрометре РЭ-1306 в стандартных молибденовых ампулах с внутренним диаметром 1,5 мм, в которые помещали по 0.3мл, спин – меченого образца. Спектры ЭПР образцов записывали при следующих условиях: затухание СВЧ мощности 4дБ; амплитуда развертки магнитного поля 300Э; скорость развертки магнитного поля 50 Э/мин; амплитуда ВЧ модуляции 0.3 Э; постоянная времени 0.3 с и частота модуляции 100 кГц. В концентрационной зависимости при 0,001 М/л в комплексе (Fe+АЦЦ) время корреляции (τ_c) увеличивается, а подвижность спектральных параметров

уменьшается, что свидетельствует о повышении свойства антиоксидантов, а для сульфата железа

7

975

(FeSO₄• 7H₂O) сигнал во всех концентрациях

8

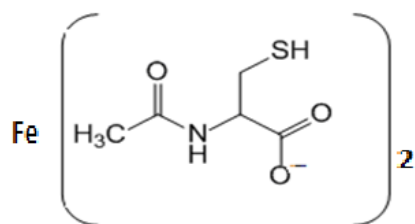
сильно поглощается (исчезает) и влияет на химическую стабильность нитроксильного фрагмента и приводит к увеличению времени корреляции спиновой метки, что свидетельствует о высоком свойстве антиоксиданта.

Таким образом, синтезированы сульфата железа (II) с ацетилцистеином высокой степени чистоты, менее токсичным экономический рентабельным и обладающего антиоксидантным действием..

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ферас – диацетилцистеинат железа(II) [Fe(C₅H₈NO₃S)₂] формулой

:



проявляющее антиоксидантным действием

Компьютерный набор: Фатхуллова М.С.

Заказ

Национальный патентно-информационный центр РТ734042, г. Душанбе,
ул. Айни, 14а

Тираж

Подписное