



Республика Таджикистан

(19) **TJ** ⁽¹¹⁾ **1622**
(51) **МПК** C07F 15/06
;C07D 235/08;
A61K 31/4184; A61P 31/00

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

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

1

(21) 2402029

(22) 06.12.2024

(46) Бюл. 221, 2025

(71) ГМУ "Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино" (TJ)

(72) Раджабов У. (TJ); Роилова М.Т. (TJ); Наврузода Г.Ф. (TJ); Раджабова Д.У. (TJ); Сайфуддинова Дж.М. (TJ); Алиев Ф.Б. (TJ)

(73) ГМУ "Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино" (TJ)

(54) **ДИБАКОБАТ, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ
АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ**

(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 волна» - 2004г. —С. 540 и 608.

2

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

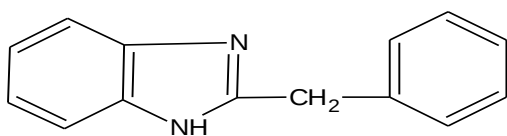
(57) Изобретение относится к новым биологически активным химическим веществам, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения дибазола кобальт(II) сульфат $[\text{CoDb}]\text{SO}_4$, называемое также дибаконат, который может быть использовано в ветеринарии в качестве антимикробного препарата.

Целью изобретения является изыскание новых более эффективных средств, проявляющих антимикробную активность.

Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение, дибаконат, который синтезируется взаимодействием сульфата кобальта(II) с дибазолом, в водно - этиловом спирте и обладает антимикробной активностью по отношению животных, применяется в виде 10%-ной мази.

Изобретение относится к новым биологически активным химическим веществам, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения дибакобата. Это соединение может быть использовано в ветеринарии в качестве антимикробного, антивирусного и антигрибкового препарата.

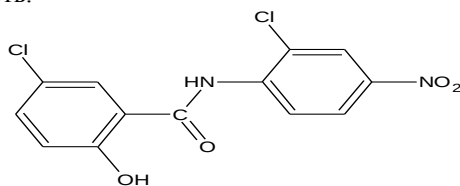
Известен препарат дибазол проявляющий антимикробной, антивирусной и антигрибковой активности ($C_{14}H_{12}N_2$) [1], графическая представлена формулой 1.



Формула 1. Графическая формула дибазола

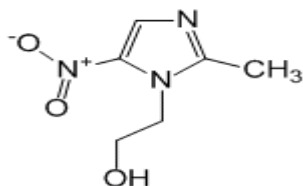
Недостатком этого соединения является слабой антимикробной и антивирусной активности при однократном применении. Для её активного действия надо использовать несколько раз, но при многократном использовании оказывает токсическое действие на организм животных.

Известен препарат фенасал проявляющий антимикробную и антигрибковую активность [2]. Графическая формула этого препарата представлена формулой 2. Недостатком этого соединения является слабой антимикробной действием и высокая стоимость.



Формула 2. Графическая формула фенасала

Известен препарат метронидазол проявляющий антимикробную активность ($C_6H_9N_3O_3$) [2-3], графическая формула, представлена формулой 3.

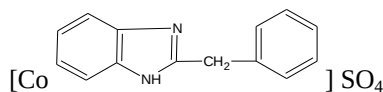


Формула 3. Графическая формула метронидазола

Недостатком этого соединения является слабая антимикробная активность и привыкание микробов к препарату. Для вызывания активного действия надо длительное применение лекарственного средства, но при многократном использовании препарат оказывает токсическое действие на организм.

Целью изобретения является изыскание новых более эффективных средств, проявляющих антимикробную активность.

Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение, дибакобат, графическая формула, которого представлена формулой 4,



Формула 3. Графическая формула дибакобата

синтезируется взаимодействием сульфата кадмия с дибазолом в 95% этиловом спирте и обладает антимикробной, антивирусной и антигрибковой активности. Химическое название дибакобата согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК - дибазол кобальт(II) сульфат со следующей общей формулой: $[CoDb]SO_4$ (1). В формуле (1) Db - обозначение дибакобата. Состав синтезированного соединения в общем виде установлен методами оксрелетрии, элементного анализа УФ- и ИК – спектроскопией.

Пример 1. Синтез дибакобата проводили на кипящей водяной бане. Соотношение сульфата кобальта(II) и дибазол составлял 1:1, где в качестве растворителя использовался 95%-ный этиловый спирт и вода. Навеску дибазола 10,4 г растворяли нагреванием в 50 мл этаноле. Брали 13,15г гр. навески $CoSO_4 \cdot 6H_2O$ измельчали и растворяли в 50 мл воды. После полного растворения $CoSO_4 \cdot 6H_2O$ в воде, полученного раствора смешивали с раствором дибазола, и смесь перемешивали стеклянной палочкой. Реакционную колбу на водяной бане нагревали в течении 4ч до превращения раствора в красно-фиолетовую густую массу. Затем, полученную массу сливали в фарфоровую чашку, перекристализовывали и оставляли на ночь. На следующий день, образующуюся твердую массу измельчали и просушивали на открытом воздухе в течение суток. Затем полученный твердый продукт измельчали в порошок. Выход продукта 97-98% от теоретического.

Пример 2. С целью оценки безвредности соединений в ориентировочно-терапевтической дозе 0,03 г/кг массы тела с водой перорально в виде 10% растворе вводили белым мышам (массой 18 – 20 г, количества 6шт.) и кроликам породы шиншилла (массой 2,3 – 2,5 кг, количества 6 шт.) 2 раза в сутки в течение 7 дней. Не было ни одного случая летального исхода животных в течение указанного времени [3].

Острую токсичность изучали в опытах на белых мышах (массой 18 – 22 г), из которых по принципу парных аналогов сформировали по 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. Белым мышам дибакобат в виде 10 % раствора вводили однократно перорально в объеме 0,5 мл.

Контрольным животным в соответствующих объемах вводили физиологический раствор.

В результате опытов установлено, что максимальная переносимая доза (МПД) получаемого состава на кроликов равно $LD_{00}=6,0\text{г/кг}$, $LD_{50}=8,0\text{г/кг}$, $LD_{100}=10,0\text{г/кг}$.

Хроническую токсичность изучали в опытах по скормливанию соединениями в течение 20 суток на трех группах белых мышей (массой 18 – 22 г) и трех группах кроликов породы шиншилла (массой 2,3 – 2,5 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 21 дня.

Пример 3. Влияние на кожу и слизистые оболочки определяли на кроликах (самках, массой 2,3 – 2,5 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 21 дня.

В результате проведенных экспериментов установлено, что испытуемые препараты не вызывают даже незначительных явлений гиперемии, отека, расчесов на месте аппликации. У животных, также, не выявлено признаков токсикоза при накожной аппликации испытуемыми соединениями. Таким образом, у дибакобата не выявлено кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия.

Действие дибакобата на слизистую оболочку глаза изучали на кроликах (самках, массой 2,3 – 2,5 кг, $n = 6$), 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 дибакобата на слизистые глаза при введении в течении 14 дней не выражено.

Пример 4. Противомикробная активность дибакобата в сравнительном аспекте (контроль – дибазол и ампициллин) изучали в опытах *in vitro* в отношении музейных штаммов и изолятов (патогенных) микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Salmonella dublin*, *Pasterella multocida* и гриб *Trichophyton*), типичных по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим и серологическим свойствам [3]. Изучение противомикробной активности проводили методами серийных разведений и диффузии в агаре **Методом серийных разведений в жидкой питательной среде.** Из основного раствора готовили последовательные, двукратного разведения в МПБ (мясопептонный бульон) рабочий в объеме 2 мл. Суточного культуры тест-микробов разводили изотоническим раствором хлорида натрия до концентрации 5 млн. микробных тел в 1 мл. Затем, в каждую пробирку высевали по 0,5 мл

приготовленной взвеси микроорганизмов. Посевы инкубировали при 37 °С в течение 24 – 48 ч. По истечении срока инкубации учитывали результат. Минимальной бактериостатической считали концентрацию (МБСК), которая вызывала задержку роста культуры по сравнению с контролем. Для изучения бактерицидного действия испытуемых соединений делали высевы из пробирок с прозрачной средой на плотные питательные среды. Минимальной бактерицидной считали концентрацию (МБЦК), при которой отмечали полное угнетение роста тест-культур при пересеве их на МПА (мясопептонный агар), не содержащий испытуемых веществ. Результаты приведены в таблице 1

Установлено, что дибакобат оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении исследованных тест-культур. Наибольшую чувствительность к дибакобату проявляет *P.multocida* (МБСК – 3,125 мкг/мл). В отношении *E.coli* и *S.dublin* МБСК дибазол составила 31,20 мкг/мл. МБСК ампицилина для *P.multocida* – 6,25 мкг/мл и для *E.Coli* 25,00 и *S.dublin* – 12,5 мкг/мл.

Методом диффузии в агаре в качестве питательной среды использовали МПА (мясопептонный агар). Расплавленную питательную среду разливали в стерильные чашки Петри диаметром 100 мм по 20 мл, расположенные на горизонтальной поверхности. В каждой чашке готовили по 6 лунки на расстоянии примерно 3 см друг от друга и от края чашки. В каждую лунку разливали по 1 мл испытуемых соединений из разведений 1:100. Перед посевом чашки Петри подсушивали в течение 40-60 мин в термостате при 37 °С с открытыми крышками. В качестве посевного материала использовали суточную бульонную культуру *P.multocida*, *E.coli* и *S.dublin*. Бактериальную миллиардную взвесь в объеме 1 мл наносили на поверхность агара и равномерно распределяли по всей поверхности чашки. Затем, чашку наклоняли для стока избытка жидкости, который удаляли пипеткой. Чашки инкубировали в течение 24 часов при температуре 36-37 °С в перевернутом положении, чтобы предотвратить размывание газона конденсационной жидкостью. Наличие зоны задержки микробного роста вокруг диска измеряли с помощью линейки (табл. 2).

Таким образом, установлено, что дибакобат обладает высокой антимикробной активностью превышающей таковую у ампицилина по отношению к *E.coli*, *Salmonella*, *Pasterella* и *Trichophyton ph*. Противомикробная активность дибакобата колебалась от 6,25 до 25 мкг/мл. Его активность по сравнению с дибазолом выше в 5-10 раза, а с ампициллином - 4 раза%. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой антимикробной активности дибакобата.

Формула изобретения

Дибакобат, дибазоло кобальт (II) сульфат
[CoDb]SO₄, формулой:

проявляющий антимикробную активность

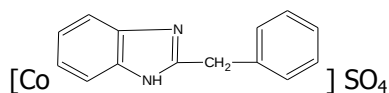


Таблица 1

Противомикробная активность дибакобата по сравнению с ампицилином и дибазолом

Соединение	Конц. (мкг/мл)	Тест-культура			
		E.coli	S.dublin	P.multocida	Trichophyton ph.
Дибакобат	МБсК	3,125	3,125	3,125	12,50
	МБцК	6,25	6,25	6,25	25,00
Дибазол	МБсК	31,20	31,20	15,60	62,50
	МБцК	62,50	62,50	31,20	125,00
Ампицилин	МБсК	12,50	12,50	6,25	0
	МБцК	25,00	25,00	12,50	0

Таблица 2

Зоны задержки роста дибакобата по сравнению с ампициллином

Вещество	Содержание в лунке, мг	Диаметр зон, мм		
		Staph.	Salmonella	Pasterella
Дибакобат	100	≤ 17-18	≤ 15-16	≤ 14-15
Ампициллин	100	≤ 12-13	≤ 10-11	≤ 6-8

Компьютерный набор: Газиев М.

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

Тираж

Подписное