

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201900132** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2020.05.29**

(51) Int. Cl. *A61P 39/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2019.03.01**

---

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

---

(31) **1801251**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.11.15**

**Раджабов Умарали, Юсуфи**

(33) **TJ**

**Саломиддин Джаббор, Сангинов**

(96) **19001042 (TJ) 2019.03.01**

**Абдурасул Бобоевич, Султонов**

(71) Заявитель:

**Рауфджон Азизкулович (TJ)**

**ТАДЖИКСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО (TJ)**

---

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию средства, обладающего антиоксидантными свойствами. Целями изобретения являются изыскание и получение нового более эффективного средства, проявляющего антиоксидантную активность на основе безвредных веществ. Поставленные цели достигаются тем, что применяется новое координационное соединение Ферас диацетилцистеинат железа(II)  $[\text{Fe}(\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2]$  высокой степени чистоты, менее токсичное, экономически рентабельное и обладающее антиоксидантным действием, синтезируется взаимодействием сульфата железа(II) с ацетилцистеином (АЦЦ). В новом соединении антиоксидантная активность усиливается совместным действием ацетилцистеинового остатка, ионами металла комплексообразователя; улучшается растворимость; производство препарата обходится дешевле.

**A1**

**201900132**

**201900132**

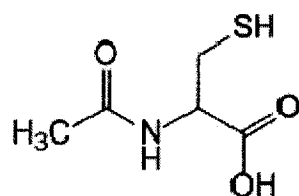
**A1**

## ФЕРАС, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

МПК: А61Р39/06

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

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

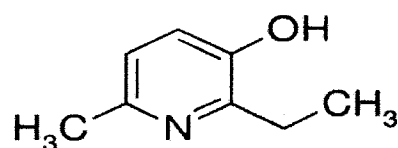


Формула 1. Графическая формула Ацетилцистеина

Недостатком этого соединения является аллергические реакции, кожная сыпь, зуд, крапивница, бронхоспазм (преимущественно у пациентов с гиперреактивностью бронхов), сонливость, лихорадка; редко шум в ушах, рефлексорный 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 свободнорадикальных процессов - мембранопротектором, оказывающий также антигипоксическое, стресс протекторное, ноотропное, противозпилептическое 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, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Молекулярная формула: (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO) [1], графическая формула, представлена формулой 2.



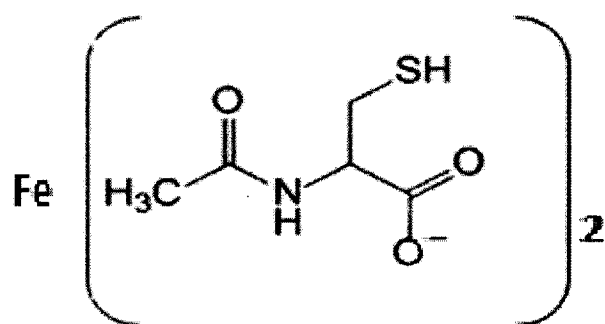
Формула 2. Графическая формула этилметилгидроксипиридинасукцинат

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 железа (II)  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2]$  графическая формула, которого представлена формулой 3: взаимодействием сульфата железа (II) с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладающим антиоксидантной активностью. В новом соединении антиоксидантной активностью 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:  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2]$ . Состав синтезированного соединения в общем виде установлен методами, оксредметрии, 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) 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 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 диацетилцистеинат железа(II)  $C_{10}H_{16}O_6N_2S_2Fe$ . Диацетилцистеинат 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,  $n=5$ ), 10 мл - кроликам породы шиншилла (массой 2.5-2.7 кг,  $n=5$ ) 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,  $n=42$ ), 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 (ЛД<sub>100</sub> – 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, п=8). Изучение повторного местного раздражающего действия железа сапроводили на мышцах (самках, массой 18-20 г, п=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 (п=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, п=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 (п=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 ацетилцистеиному не выявлено кожно-раздражающего и кожно-

резорбтивного действия.

Пример 4. Методом спиновой метки исследовано концентрационная зависимость структуры сульфата железа(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 ( $\tau_c$ ) увеличивается, а подвижность спектральных параметров уменьшается, что свидетельствует о повышении свойства антиоксидантов, а для сульфата железа ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) сигнал во всех концентрациях 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.

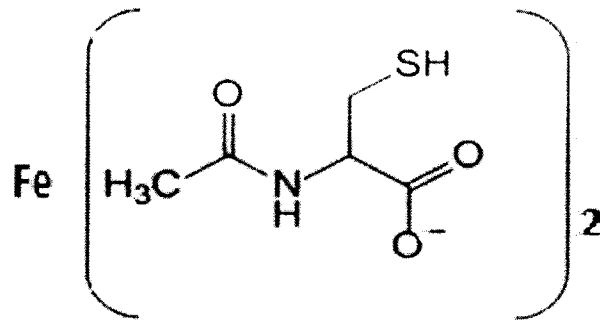
### **Источник информации**

1. Машковский М. Д., //Лекарственные средства В 2т. Т.1., Т.2.-М -: ООО «Издательства новая вольна» -2004г. —С. 540 и 608.
2. Раджабов У., Ёрмамадова С.Г., Рахимова Р. Н., Мижгони Шухратзода- Синтез и применение металлосодержащих 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.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ферас – диацетилцистеинат железа(II)  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2]$  формулой:



проявляющий антиоксидантным действием

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ  
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42  
Патентной инструкции к ЕАПК)Номер евразийской заявки:  
201900132

Дата подачи: 01 марта 2019 (01.03.2019) | Дата испрашиваемого приоритета: 15 ноября 2018 (15.11.2018)

Название изобретения: Ферас, обладающий антиоксидантным действием

Заявитель: ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ  
СИНО Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

## А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК:	<i>C07C 229/76 (2006.01)</i>	СПК:	<i>C07C 229/76 (2013-01)</i>
	<i>C07C 227/00 (2006.01)</i>		<i>C07C 227/00 (2013-01)</i>
	<i>A61K 31/198 (2006.01)</i>		<i>A61K 31/198 (2013-01)</i>
	<i>A61K 31/295 (2006.01)</i>		<i>A61K 31/295 (2013-01)</i>
	<i>A61P 39/06 (2006.01)</i>		<i>A61P 39/06 (2018-01)</i>

Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК

## Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

C07C 229/76, 227/00, A61K 31/198, 31/295, A61P 39/06

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

## В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	KERKSICK Chad et al. The Antioxidant Role of Glutathione and N-Acetyl-Cysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2005, 2(2): pp. 38-44, реферат, с. 41, кол. 2, абзац 2	1
A	US 2005/0048008 A1 (BIODERM RESEARCH) 03.03.2005, параграф [0023], пример 1	1
A	RU 2458714 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ. Н.М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК) 20.08.2012, реферат, формула	1

 последующие документы указаны в продолжении графы В данные о патентах-аналогах указаны в приложении

\* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату

подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской

заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Т" более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету

поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень,

взятый в отдельности

"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету

поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с

другими документами той же категории

"&amp;" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 16 сентября 2019 (16.09.2019)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб.,  
д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

А.Н. Банченко

Телефон № (499) 240-25-91