

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037981**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.18

(21) Номер заявки
201900132

(22) Дата подачи заявки
2019.03.01

(51) Int. Cl. **C07C 229/76** (2006.01)
C07C 227/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

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

(31) **1801251**

(32) **2018.11.15**

(33) **TJ**

(43) **2020.05.31**

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

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

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

(72) Изобретатель:

**Раджабов Умарали, Юсуфи
Саломиддин Джаббор, Сангинов
Абдурасул Бобоевич, Султонов
Рауфджон Азизкулович (TJ)**

(56) 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
US-AI-20050048008
RU-C1-2458714

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к созданию средства, обладающего антиоксидантным свойством. Целью изобретения является изыскание и получение нового, более эффективного средства, проявляющего антиоксидантную активность, на основе безвредных веществ. Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение Ферас диацетилцистеинат железа(II) $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2]$ 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 дешево.

B1

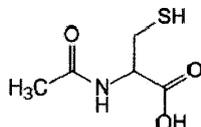
037981

037981

B1

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

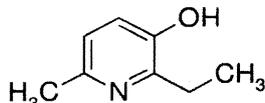
Известен препарат Ацетилцистеин, Acetylcysteinum (род. Acetylcysteini) [1], химическое название N-ацетил-L-цистеин, проявляющий муколитическое, отхаркивающее и детоксицирующее и антиоксидантное свойство. Этот препарат применяют при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты, 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 аллергическая реакция, 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. Активным веществом данного препарата является этилметилгидроксипиридинасукцинат. Препарат из группы 3-оксипиридинов. Является ингибитором свободнорадикальных процессов - мембранопротектором, оказывающим также антигипоксическое, стресспротекторное, 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, ацетилхолинового), 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



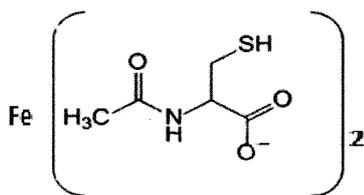
Формула 2. Графическая формула этилметилгидроксипиридинасукцинат

Недостатком является то, что в состав указанного препарата входит вещество этилметилгидроксипиридинасукцинат, которое при парентеральном введении (особенно внутривенном струйном) может вызывать: сухость, "металлический" привкус во рту, ощущение "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 - тошноту, метеоризм; нарушения сна (сонливость или нарушение засыпания), тошноту, сухость во рту, диарею, аллергические реакции, и его способ технологического получения более сложен.

Технической задачей изобретения является получение средства менее токсичного, экономически рентабельного и обладающего антиоксидантным действием.

Целью изобретения является изыскание и получение нового, более эффективного средства, проявляющего антиоксидантную активность на основе безвредных веществ.

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



Формула 3. Графическая формула диацетилцистеинатжелезо(II)

Химическое название Ферас согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК - диацетилцистеинат железа(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 оксидиметрии, 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 (0,06 моль) ацетилцистеина в 40 мл воды прибавляют 2,72 г (0,068 моль) гидроксида натрия, перемешивают 10 мин 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 мин 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) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{Fe}$. Диацетилцистеинат железа(II) - кристаллическое вещество красно-фиолетового цвета, растворяется в воде, но 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%-ного 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 сульфат 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 сульфат железа(II) с ацетилцистеином в дозе 8,0 г/кг массы тела вызывает гибель всех опытных животных (ЛД₁₀₀ - 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-, 5- и 10-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%-ного раствора сульфата железа(II) с ацетилцистеином на кожу мышей (массой 18-20 г, n=8). Изучение повторного местного раздражающего действия железа проводили на мышках (самках, массой 18-20 г, n=8), которым ежедневно на выстриженный участок кожи в межлопаточной области наносили по 0,1 мл 10%-ного раствора сульфата железа(II) с ацетилцистеином в течение 14 дней, а животным контрольной группы (n=8) - по 0,1 мл подсолнечного масла. Наблюдение за животными обеих групп вели в течение 30 дней.

На кроликах (самках, массой сульфата железа(II) с ацетилцистеином 2,5-2,7 кг, n=8), которым ежедневно на кожу наносили по 2 капли 10%-ного раствора сульфата железа(II) с ацетилцистеином в течение 21 дня изучали повторное местное действие. Животным контрольной группы (n=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 сульфат 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, у сульфата железа с ацетилцистеином не выявлено кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия.

Пример 4. Методом спиновой метки исследована концентрационная зависимость структуры сульфата железа(II) с ацетилцистеином. В пробирке набрано 0,2 мл комплекса (Fe+АЦЦ) и добавлено 0,1 мл, 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 молибдено-

вых ампулах с внутренним диаметром 1,5 мм, в которые помещали по 0,3 мл, спин-меченого образца. Спектры ЭПР образцов записывали при следующих условиях: затухание СВЧ мощности 4 дБ; амплитуда развертки магнитного поля 300 Э; 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 ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 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.

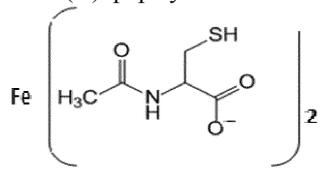
Таким образом, синтезирован сульфат железа(II) с ацетилцистеином высокой степени чистоты, менее токсичный, экономически рентабельный и обладающий антиоксидантным действием.

Источники информации.

1. Машковский М. Д., //Лекарственные средства В 2т. Т.1., Т.2.-М -: ООО «Издательства новая волна» -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 - ди(N-ацетилцистеинат) железа(II) формулы



обладающий антиоксидантным действием.

