

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041779**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.01

(21) Номер заявки
201800504

(22) Дата подачи заявки
2018.09.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/28* (2006.01)
A61K 31/315 (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)
C07C 323/59 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ДИАЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА ЦИНКА (II) В КАЧЕСТВЕ
АНТИМИКРОБНОГО АГЕНТА**

(31) 1801199

(32) 2018.05.22

(33) TJ

(43) 2019.11.29

(96) 18001027 (TJ) 2018.09.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАДЖИКСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО (TJ)**

(72) Изобретатель:
**Раджабов Умарали, Сангинов
Абдурасул Бобоевич, Султонов
Рауфджон Азизкулович (TJ)**

(56) US-B1-6231889
Acetylcysteine Zinc, [он-лайн] 07.02.2007
[найдено 18.02.2019] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12114682#section=Top>
US-A1-2009042850
Ding Zhang et al. "Protective effects of zinc and N-acetyl-L-cysteine supplementation against cadmium induced erythrocyte cytotoxicity in Arboi Acres broiler chickens (Gallus gallus domesticus), Ecotoxicology and Environmental Safety, Volume 163, 15.11.2018, pages 331-339, <http://doi.org/10.1016/i.ecoenv.2018.07.069>

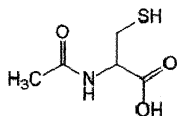
(57) Изобретение относится к новому биологически активному химическому веществу, в частности к синтезу ранее неизвестного соединения ди(N-ацетил L-цистеината)цинка(II) со следующей общей формулой: $[ZnL_2]$, где L - N-ацетил L-цистеин, которое может быть использовано в ветеринарии в качестве антимикробного препарата для лечения болезни животных. Целью изобретения является изыскание нового более эффективного средства для лечения заболевания животных. Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение ди(N-ацетил L-цистеинат)цинка(II) со следующей общей формулой: $[ZnL_2]$, которое синтезируется взаимодействием сульфата цинка с N-ацетил L-цистеином и обладает антимикробной активностью. Установлено, что ди(N-ацетил L-цистеинат)цинка(II) не вызывает даже незначительных явлений гиперемии, отека, расчесов на месте аппликации. У животных также не выявлено признаков токсикоза при накожной аппликации испытуемыми соединениями. У ди(N-ацетил L-цистеината)цинка(II) не выявлено кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия.

041779 B1

041779 B1

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

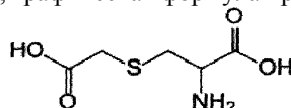
Известен препарат ацетилцистеин, Acetylcysteinum (род. Acetylcysteini), химическое название N-ацетил-L-цистеин, проявляющий муколитическое, отхаркивающее и детоксицирующее свойство. Этот препарат применяют при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты, а также назначают при отитах, ринитах и синуситах. Молекулярная формула: $(C_5H_9NO_3S)$, [1-2], графическая формула представлена формулой 1:



Формула 1. Графическая формула Ацетилцистеина

Недостатком этого соединения являются 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, Carbocysteinum (род. Carbocysteini), химическое название 2-Amino-3-(carboxymethylsulfanyl)propanoic acid, проявляющий муколитическое, отхаркивающее и детоксицирующее свойство. Указанный препарат применяют при заболеваниях дыхательной системы с обильным и вязким бронхиальным отделяемым, при подготовке больного к бронхоскопии или бронхографии. Молекулярная формула $(C_5H_9NO_4S)$, [3-4], графическая формула представлена формулой 2:

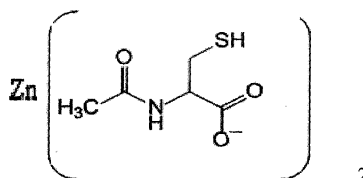


Формула 2. Графическая формула Карбоцистеин

Недостатком этого соединения являются противопоказания при гиперчувствительности, язвенном поражении желудочно-кишечного тракта, нарушении функции почек, остром гломерулонефрите, цистите, беременности и кормлении грудью.

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

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



Формула 2. Графическая формула диацетилцистеинат цинка(II)

Синтезируется взаимодействием сульфата цинка с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладает муколитической активностью. В новом соединении муколитическая активность усиливается совместным действием ацетилцистеинового остатка и ионов 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 оксидиметрии, элементного анализа и ИК-спектроскопии. 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 мин 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 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 (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 соединение 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 5 шт.) 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 цинкас 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 цинкас 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 скармливанию соединения 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 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.

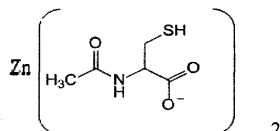
Действие цинкаса на слизистую оболочку глаза изучали на кроликах (самках, массой 2,5-2,7 кг, n = 5), которых разделили на две группы. Животным первой группы в конъюнктивальный мешок однократно закапывали 0,1% раствор соединения в количестве одной капли, второй (контрольной) - дистиллированную воду в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

Источник информации

1. Кузьмин А.А. Антигельминтики в ветеринарной медицине. М.: "АКВАРИУМ ЛТД". 2001-144 с.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т.1., т. 2. - М: ООО "Издательства новая волна", 2004 г., 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, 319 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение ди(N-ацетил L-цистеината)цинка(II), представленного формулой



в качестве антимикробного средства.

