



MD 1964 C2 2002.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1964<sup>(13)</sup> C2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/28;  
A 61 P 39/02

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2001 0310  
(22) Data depozit: 2001.09.19

(45) Data publicării hotărârii de  
acordare a brevetului:  
2002.07.31, BOPI nr. 7/2002

(71) Solicitant: MATCOVSCHI Constantin, MD

(72) Inventatori: MATCOVSCHI Constantin, MD; PARII Boris, MD; GĂRBĂLĂU Nicolae, MD; BOLOGA Olga, MD

(73) Titular: MATCOVSCHI Constantin, MD

(54) Antidot pentru neutralizarea cianurilor

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină și ecologie.  
Esența invenției constă în aceea că pentru  
tratamentul intoxicațiilor cu cianuri, precum și  
pentru neutralizarea lor în mediile acvatice ambiante  
se utilizează antidotul din clasa dimetilglioxi-

2  
5 mașilor, și anume acvahidroxodimetilglioximatul de  
cobalt(III) cu formula:  
[Co(DH)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)(OH)]  
unde DH este anionul de dimetilglioximat.  
Revendicări: 1

10

MD 1964 C2 2002.07.31

# MD 1964 C2 2002.07.31

2

## Descriere:

Invenția se referă la medicină și ecologie.

În organism ionul cian inhibă citocromoxidaza mitocondrială, blocând în așa mod transportul de electroni, survenind în așa caz o intoxicație gravă, apoi moartea. Doza letală de cianură de potasiu sau sodiu pentru om este de 200-300 mg, iar de acid cianhidric – 50 mg.

În medicină se utilizează antidoturi anticianurice de două tipuri: cu acțiune indirectă și cu acțiune directă.

*Antidoturile cu acțiune indirectă* au drept scop:

1) transformarea hemoglobinei (Fe II) în methemoglobină (Fe III).

Methemoglobina are o afinitate pentru cianură mai mare decât citocromoxidaza, leagă ionul cian transformându-se în cianmethemoglobină, care este netoxică. La acest grup se referă nitriții. Concentrația methemoglobinei în sânge nu trebuie să depășească 40% la adulți și 30% la copii;

2) conversia ionului cian al cianmethemoglobinei în tiocianat, relativ netoxic, care se elimină cu urina. În așa mod acționează tiosulfatul de sodiu;

3) accelerarea desprinderii ionului cian de la citocromoxidază și creșterea eficacității nitriților și tiosulfatului. Din acest grup face parte oxigenul (cu presiune normală sau hiperbară).

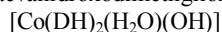
Asemenea preparate sunt accesibile, însă eficiente numai în organism, dar nu și în mediul înconjurător.

*Antidoturile cu acțiune directă* leagă ele însele ionul cian și formează o substanță nouă, netoxică. Hidroxocobalamina este singurul antidot anticianuric netoxic din această clasă. Legându-se cu ionul cian ea se transformă în cianocobalamină sau vitamină B<sub>12</sub> [1].

Dezavantajele hidroxocobalaminei sunt costul extrem de mare și accesibilitatea foarte redusă.

Problema constă în lărgirea arsenalului de antidoturi anticianurice eficiente și accesibile din clasa dimetilgloximaților de cobalt(III) care ar putea fi utilizat pentru neutralizarea cianurilor în organism și în mediul ambiant.

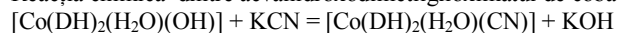
Esența invenției constă în aceea că pentru tratamentul intoxicațiilor cu cianuri, precum și pentru neutralizarea lor în mediile acvatice ambiante se utilizează antidotul din clasa dimetilgloximaților, și anume acvahidroxodimetilgloximatul de cobalt(III) cu formula:



unde DH este anionul de dimetilgloximat. Аблоу А. В., Самуь, О сильном транс-влиянии гидроксогруппы у диоксиминов трехвалентного кобальта. Доклады Академии Наук СССР, том 113, № 6, с. 1265-1268, 1975.

Rezultatul constă în obținerea antidotului anticianuric eficient și accesibil din clasa dimetilgloximaților de cobalt(III) care ar putea fi utilizat pentru neutralizarea cianurilor în organism și în mediul ambiant.

Reacția chimică dintre acvahidroxodimetilgloximatul de cobalt(III) și KCN este următoarea:



Dacă o moleculă de acvahidroxodimetilgloximat de cobalt(III) neutralizează o singură moleculă de KCN, atunci ar însemna că 324,18 mg de acvahidroxodimetilgloximat de cobalt(III) neutralizează 65,12 mg de KCN sau pentru neutralizarea 1 mg de KCN este nevoie de circa 5 mg de acvahidroxodimetilgloximat de cobalt(III). *In vivo*, după cum s-a demonstrat, se consumă de 3 ori mai multă substanță, ceea ce poate fi explicat prin afinitatea înaltă a citocromoxidazei față de ionul cian și competiția dintre ea și acvahidroxodimetilgloximatul de cobalt(III).

Din reacția chimică dintre hidroxocobalamină și cianura de potasiu:

$\text{C}_{59}\text{H}_{79}\text{O}_{13}\text{N}_{13}\text{PCo} - \text{OH} + \text{KCN} \rightarrow \text{C}_{59}\text{H}_{79}\text{O}_{13}\text{N}_{13}\text{PCo} - \text{CN} + \text{KOH}$   
reiese că 1285,28 mg de hidroxocobalamină neutralizează 65,12 mg de KCN, adică 19,74 mg de hidroxocobalamină pentru fiecare miligram de cianură de potasiu.

*Exemplu concret de realizare a invenției*

Investigațiile au început cu determinarea toxicității acute a cianurii de potasiu și a acvahidroxodimetilgloximatului de cobalt(III) la șoareci.

Toxicitatea acută a fost determinată după metode expres, folosind loturi mici de animale (Фрумн Г.Т., Экспресс-метод определения эффективных и смертельных доз, Химико-фармацевтический журнал, №6, с. 15-18).

Pentru determinarea dozei letale medii (DL<sub>50</sub>) a cianurii de potasiu s-au folosit 18 șoareci de laborator de ambele sexe cu masă corporală 22-40 g, dintre care 8 au servit pentru aprecierea aproximativă a dozei letale și 10 pentru determinarea ei precisă. Acești 10 șoareci erau de ambele sexe și masa corporală de 22-35 g. Lor li s-a administrat intraperitoneal (i.p.) KCN în soluție de 0,035%, câte 0,2 ml/10 g masă corporală.

60

# MD 1964 C2 2002.07.31

3

Din 10 șoareci au pierit 3, iar 7 au rămas în viață. Peste 24 de ore după administrare și mai departe ei erau în stare normală.

$$DL_{50i.p.} = 7,83 \pm 1,12 \text{ mg/kg corp.}$$

5 Pentru determinarea dozei letale medii ( $DL_{50}$ ) a acvahidroxdimetilglioiximatului de cobalt (III) s-au utilizat 15 șoareci de ambele sexe, cu masa corporală de 18...31 g. La 5 animale li s-a administrat acvahidroxdimetilglioiximat de cobalt(III) în doză de 1000 mg/kg corp intraperitoneal și toate au pierit. La alte 10 animale li s-a administrat aceeași substanță în doză de 500 mg/kg corp dintre care 2 au pierit și 8 au supraviețuit. Observațiile au continuat 2 săptămâni.

$$DL_{50i.p.} = 602,4 \pm 86,2 \text{ mg/kg corp.}$$

10 Pentru aprecierea eficacității anticianurice a acvahidroxdimetilglioiximatului de cobalt(III) acesta se administrea intraperitoneal șoarecilor de laborator împreună cu cianura de potasiu în doze crescând, în loturi a câte 10 animale pentru fiecare combinație de doze (tab. 1). S-au folosit animale de ambele sexe cu masa corporală de 17-36 g.

Tabelul 1

Doza acvahidroxdimetilglioiximatului de cobalt (III), mg/kg i.p.	50	150	250	350
Doza KCN, mg/kg i.p.	7,83	12,63	17,43	25,43
Numărul animalelor pierite (din 10)	2	1	1	2
$DL_{50}$ calculată a KCN, mg/kg i.p.	9,43	17,02	23,49	30,64

15

Analizând datele obținute, se poate trage concluzia că acvahidroxdimetilglioiximatul de cobalt(III), neutralizează efectul nociv al cianurii de potasiu. Astfel, dacă cianura de potasiu administrată intraperitoneal singură în doză de 7,83 mg/kg ( $DL_{50}$ ) ar ucide 5 animale din 10, cianura de potasiu administrată pe aceeași cale împreună cu acvahidroxdimetilglioiximatul de cobalt (III), în doză de 50 mg/kg ucide numai 2 animale din 10,  $DL_{50}$  a cianurii de potasiu crescând de la 7,83 până la 9,43 mg/kg. Creșterea de mai departe a dozei de acvahidroxdimetilglioiximat de cobalt(III) până la 350 mg/kg mărește nivelul  $DL_{50}$  a cianurii de potasiu până la 30,64 mg/kg. Dacă din această doză se scad 7,83 (deoarece anume ea provoacă moartea a jumătate din animale), se obține  $30,64 - 7,83 = 22,81$ . Adică acvahidroxdimetilglioiximatul de cobalt(III) în doză de 350 mg neutralizează 22,81 mg KCN. În așa fel, pentru neutralizarea 1 mg de KCN trebuie 15,34 mg acvahidroxdimetilglioiximat de cobalt (III).

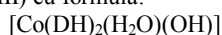
20

25

## (57) Revendicare:

30

Antidot pentru neutralizarea cianurilor, care include compus coordinativ de cobalt trivalent, caracterizat prin aceea că în calitate de compus menționat se utilizează acvahidroxdimetilglioiximatul de cobalt(III) cu formula:



unde DH este anionul de dimetilglioiximat.

35

## (56) Referințe bibliografice:

1. Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides. Bristol, Wright, 1987

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria