



MD 1964 B1 2002.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1964<sup>(13)</sup> B1  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/28;  
A 61 P 39/02

(12) BREVET DE INVENȚIE

| Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi<br>revocată în termen de 6 luni de la data publicării                                                                                   |                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Nr. depozit: a 2001 0310<br>(22) Data depozit: 2001.09.19                                                                                                                                  | (45) Data publicării hotărârii de<br>acordare a brevetului:<br>2002.07.31, BOPI nr. 7/2002 |
| (71) Solicitant: MATCOVSCHI Constantin, MD<br>(72) Inventatori: MATCOVSCHI Constantin, MD; PARII Boris, MD; GĂRBĂLĂU Nicolae, MD; BOLOGA<br>Olga, MD<br>(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 dimetil-

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

## MD 1964 B1 2002.07.31

3

### 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 metemoglobină (Fe III).

10 Metemoglobina 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 metemoglobinei 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;

15 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).

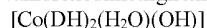
Asemenea preparate sunt accesibile, însă eficiente numai în organism, dar nu și în mediul înconjurător.

20 *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 cianocobalamina 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 dimetilglioximaților de cobalt(III) care ar putea fi utilizat pentru neutralizarea cianurilor în organism și în mediul ambiant.

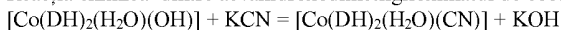
25 Esența invenției constă în aceea că pentru tratamentul intoxicațiilor cu cianuri, precum și pentru neutralizarea lor în mediile acvatice ambiante se utilizează antidotul din clasa dimetilglioximaților, și anume acvahidroxodimetilglioximatul de cobalt(III) cu formula:



unde DH este anionul de dimetilglioximat.

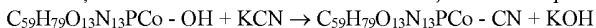
30 Rezultatul constă în obținerea antidotului anticianuric eficient și accesibil din clasa dimetilglioximaților de cobalt(III) care ar putea fi utilizat pentru neutralizarea cianurilor în organism și în mediul ambiant.

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



35 Dacă o moleculă de acvahidroxodimetilglioximat de cobalt(III) neutralizează o singură moleculă de KCN, atunci ar însemna că 324,18 mg de acvahidroxodimetilglioximat de cobalt(III) neutralizează 65,12 mg de KCN sau pentru neutralizarea 1 mg de KCN este nevoie de circa 5 mg de acvahidroxodimetilglioximat 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 acvahidroxodimetilglioximatul de cobalt(III).

40 Din reacția chimică dintre hidroxocobalamina și cianura de potasiu:



reiese că 1285,28 mg de hidroxocobalamina neutralizează 65,12 mg de KCN, adică 19,74 mg de hidroxocobalamina pentru fiecare miligram de cianură de potasiu.

*Exemplu concret de realizare a invenției*

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

Toxicitatea acută a fost determinată după metode expres, folosind loturi mici de animale (Фрумин Г.Т., Экспресс-метод определения эффективных и смертельных доз, Химико-фармацевтический журнал, N6, с. 15-18).

50 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.

55 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<sub>50</sub>i.p. = 7,83 ± 1,12 mg/kg corp.

# MD 1964 B1 2002.07.31

4

Pentru determinarea dozei letale medii ( $DL_{50}$ ) a acvahidroxdimetilglioximatului 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 acvahidroxdimetilglioximat 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.

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

Pentru aprecierea eficacității anticianurice a acvahidroxdimetilglioximatului de cobalt(III) acesta se administrează 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 acvahidroxdimetilglioximatului 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 |

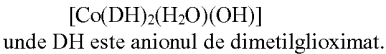
Analizând datele obținute, se poate trage concluzia că acvahidroxdimetilglioximatul de cobalt(III), neutralizează efectul nociv al cianurii de potasiu. Astfel, dacă cianura de potasiu administrată intraperitoneal singură în doză de 7,83 mg/kg ( $DL_{50}$ ) ar ucide 5 animale din 10, cianura de potasiu administrată pe aceeași cale împreună cu acvahidroxdimetilglioximatul 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 acvahidroxdimetilglioximat 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 acvahidroxdimetilglioximatul 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 acvahidroxdimetilglioximat de cobalt (III).

25

## (57) Revendicare:

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

30



## (56) Referințe bibliografice:

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

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victroria

## RAPORT DE DOCUMENTARE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Nr. depozit: a 2001 0310                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
| (22) Data depozit: 2001.09.19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
| <p>Prioritatea invocată :</p> <p>(51)<sup>7</sup> : A 61 K 31/28; A 61 P 39/02.</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) <b>Titlul : Antidot pentru neutralizarea cianurilor</b></p> <p>(71) Solicitantul : <b>MATCOVSCHI Constantin, MD</b></p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: antidot, cianuri</p> <p>b) limba engleză:</p> |                                                                                                |
| I. Minimul de documente consultate ( sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                |
| <p>Int. Cl.<sup>7</sup> A 61 K 31/28; A 61 P 39/02.</p> <p>Au fost consultate cererile de brevet și brevetele 1993-2000 a MD</p> <p>Au fost consultate cererile de brevet și brevetele 1996-2000 a EA</p>                                                                                                                                                |                                                                                                |
| II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                |
| III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                |
| MD perioada 1993-2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | brevetele, cereri BI, cereri MU, certificate MU ( A 61 K 31/28; A 61 P 39/02.)                 |
| EA perioada 1996-2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | brevetele, cereri BI ( A 61 K 31/28; A 61 P 39/02.)                                            |
| RU perioada 1994-2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | brevetele, cereri BI, cereri MU: ( A 61 K 31/28; A 61 P 39/02.)                                |
| SU perioada 1972-1993                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | brevete, certificate ( A 61 K 31/28; A 61 P 39/02.)                                            |
| RO perioada 1990-2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | brevetele, cereri BI, cereri MU: (A 61 K 31/28; A 61 P 39/02. )                                |
| ESP@CENET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WORLDWIDE (EP, PCT, CH, DE, GB, WO, FR...) brevetele, cereri BI (A 61 K 31/28; A 61 P 39/02. ) |

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV. Documente considerate ca relevante                                                                                                                                           |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Categoria*                                                                                                                                                                       | Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente | Numărul revendicării vizate                                                                                                                                                                                                                                                         |
| A                                                                                                                                                                                | CN 1271580                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii IV                                                                                         |                                                                                | <input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează                                                                                                                                                                                                     |
| <b>* categoriile speciale ale documentelor consultate:</b>                                                                                                                       |                                                                                | <b>P</b> - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate                                                                                                                                                                    |
| <b>A</b> - document care definește statutul general al tehnicii                                                                                                                  |                                                                                | <b>T</b> - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției                                                    |
| <b>E</b> - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data                                                                          |                                                                                | <b>X</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă                                                                                                                                                    |
| <b>L</b> - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul) |                                                                                | <b>Y</b> - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate |
| <b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă                                                                             |                                                                                | <b>&amp;</b> - document care face parte din aceeași familie de documente                                                                                                                                                                                                            |
| Data efectuării de documentare                                                                                                                                                   |                                                                                | 2002.04.01                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Examinatorul                                                                                                                                                                     |                                                                                | Iustin Viorel                                                                                                                                                                                                                                                                       |