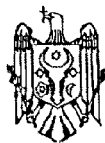




MD 4282 B1 2014.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4282** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C01B 19/00* (2006.01)
C01G 1/02 (2006.01)
C01G 41/00 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2013 0003 (22) Data depozit: 2012.12.11 (67)* Nr. și data transformării cererii: s 2012 0173; 2013.01.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.04.30, BOPI nr. 4/2014
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE INGINERIE ELECTRONICĂ ȘI NANOTEHNOLOGII "D. Ghițu" al AȘM, MD (72) Inventatori: GUȚUL Tatiana, MD; DIMOGLO Anatol, MD; PETRENKO Petr, MD; KORKMAZ Seval, TR; MIRONIC Tatiana, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE INGINERIE ELECTRONICĂ ȘI NANOTEHNOLOGII "D. Ghițu" al AȘM, MD	

(54) Utilizarea complexilor polioxometalați cu atomi de seleniu centrali în calitate de compuși cu activitate antitumorală

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, și anume la utilizarea complexilor polioxometalați în calitate de compuși care posedă activitate antitumorală.

Conform invenției, se revendică utilizarea complexilor polioxometalați cu atomi de

seleniu centrali cu formula $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, unde $n = 11,5; 13; 23$, în calitate de compuși care posedă activitate antitumorală.

Revendicări: 1

Figuri: 1

MD 4282 B1 2014.04.30

(54) Use of polyoxometalate complexes with central selenium atoms as compounds possessing antitumor activity

(57) Abstract:

¹
The invention relates to medicine, namely to the use of polyoxometalate complexes as compounds possessing antitumor activity.

According to the invention, the use of polyoxometalate complexes with central selenium atoms of formula $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, where n

²
= 11,5; 13; 23, is claimed, as compounds possessing antitumor activity.

Claims: 1

Fig.: 1

(54) Использование полиоксометаллатных комплексов с центральными атомами селена в качестве соединений обладающих противоопухолевой активностью

(57) Реферат:

¹
Изобретение относится к медицине, а именно к использованию полиоксометаллатных комплексов в качестве соединений, обладающих противоопухолевой активностью.

Согласно изобретению, заявляется использование полиоксометаллатных

²
комплексов с центральными атомами селена формулы $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, где n = 11,5; 13; 23, в качестве соединений, обладающих противоопухолевой активностью.

П. формулы: 1

Фиг.: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la utilizarea complexilor polioxometalați în calitate de compuși care posedă activitate antitumorală.

- 5 Sunt cunoscuți complexii polioxometalați cu formula generală: $[N(CH_3)_4]_{5+n}[Se_2W_{19-n}V_{3+n}O_{71}] \cdot mH_2O$, unde $n=0$ sau 2, $m=12$ sau 17, unde atomii de seleniu (IV) sunt centrali, cu un efect de inhibare a celulelor tumorale de 85...92% la o concentrație de 10...100 μM . Complexii menționați se obțin prin dizolvarea în apă fierbinte a wolframului de natriu, metavanadatului de natriu și selenitului de natriu sau
- 10 acidului selenios, urmată de acidularea amestecului obținut, tratarea termică a amestecului la temperatura de 80°C, acidularea lui și adăugarea clorurii de tetrametilamoniu, cu obținerea cristalelor de culoare roșie [1].

Dezavantajul acestor complexi polioxometalați este că efectul lor asupra celulelor neuroblastomului uman SH-SY5Y este scăzut.

- 15 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în extinderea spectrului de complexi polioxometalați cu o înaltă activitate antitumorală.

Problema se rezolvă prin aceea că se propune utilizarea complexilor polioxometalați cu atomi de seleniu centrali cu formula $Na_7[Cu_3Na_3(H_2O)_9(SeW_9O_{33})_2] \cdot nH_2O$, unde $n = 11,5; 13; 23$, în calitate de compuși care

20 posedă activitate antitumorală.

Testul antitumoral efectuat pe neuroblastomul uman SH-SY5Y a confirmat că complexii revendicați la o concentrație de 0,1 μM în dimetilsulfoxid (DMSO) ating timp de 3 zile o valoare a indicatorului de citotoxicitate IC50 de 96,2%.

- 25 Invenția se explică prin desenul din figură care reprezintă dependența efectului antitumoral al polioxometalaților $Na_7[Cu_3Na_3(H_2O)_9(SeW_9O_{33})_2] \cdot 11,5H_2O$ în funcție de timp (zile) și de concentrație, unde: 1 – 0,01 μM ; 2 – 0,1 μM ; 3 – 1,0 μM ; 4 – 10,0 μM ; 5 – 100 μM .

Obținerea complexilor polioxometalați cu atomi de seleniu centrali cu formula $Na_7[Cu_3Na_3(H_2O)_9(SeW_9O_{33})_2] \cdot nH_2O$

- 30 Complexii se obțin prin dizolvarea nitrului de cupru $Cu(NO_3)_2$ în amestecul apos fierbinte de wolfram de natriu ($Na_2WO_4 \cdot H_2O$) cu selenit de natriu (Na_2SeO_3) în raport molar al elementelor de bază $Se:W = 1:9$ și $Se:Cu = 1:1,5$, acidularea amestecului obținut până la $pH = 5,8$, tratarea termică timp de 0,5 ore la temperatura de 80°C, aducerea la cristalizare și selectarea cristalelor de culoare verde, recristalizarea
- 35 cristalelor de culoare verde din apă, ori dizolvarea clorurii de cupru ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) în amestecul apos fierbinte de wolfram de natriu cu oxid de seleniu SeO_2 sau acidul selenios H_2SeO_3 în raport molar $Se:W = 1:9$ și $Se:Cu = 1:1,5$, acidularea amestecului obținut până la $pH = 5,8$, tratarea termică timp de 0,5 ore la temperatura de 80°C, aducerea la cristalizare și selectarea cristalelor de culoare verde, recristalizarea
- 40 cristalelor de culoare verde din apă, conform sursei (Gutsul T., Petrenko P., Revenco M. The influence of a central atom on the construction of the anion $\{[Cu(H_2O)_3][Na(H_2O)_2]_3[X_2W_{18}O_{66}]\}^{7-}$, $X=Se, Te$. Materials Science and Condensed Matter Physics. 6th International Conference, september 11-14, 2012, Chișinău, Moldova, p. 106).

- 45 Exemplu de realizare a invenției

Estimarea efectului antitumoral al polioxometalaților $Na_7[Cu_3Na_3(H_2O)_9(SeW_9O_{33})_2] \cdot nH_2O$ a fost efectuată pe neuroblastomul uman SH-SY5Y cu ajutorul testului MTT.

- 50 În mediul de creștere a celulelor neuroblastomului uman SH-SY5Y s-au adăugat soluțiile polioxometalatului $Na_7[Cu_3Na_3(H_2O)_9(SeW_9O_{33})_2] \cdot 11,5H_2O$ diluate în dimetilsulfoxid (DMSO) cu concentrația de 0,01; 0,1; 1,0; 10,0 și 100 μM .

- 55 Cu ajutorul indicatorului de citotoxicitate IC50 s-a estimat activitatea mitocondrială a celulelor neuroblastomului uman SH-SY5Y în funcție de concentrație și timp. Testul MTT se bazează pe reducerea cristalelor incolore de bromură de 3-(3,4-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliu cu dehidrogenaze mitocondriale și citoplasmice ale celulelor vii metabolic active cu formarea cristalelor albastre de formason, numărul cărora se calculează prin metoda spectrofotometrică la lungimea de undă de 540 nm cu fotometrul pentru filiere (Bio-Nek).

Rezultatul efectului antitumoral al polioxometalaților $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 11,5\text{H}_2\text{O}$ este prezentat în tabel și în figură, unde curbele 1-5 reprezintă efectul antitumoral la concentrațiile 0,01; 0,1; 1,0; 10,0 și 100 μM , respectiv.

5

Tabel

Efectul antitumoral al polioxometalaților $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 11,5\text{H}_2\text{O}$ în funcție de timp și concentrații

Zile	Efectul antitumoral IC50 în % la concentrații de:				
	0,01 μM	0,1 μM	1,0 μM	10 μM	100 μM
1	78,7	77,0	57,9	53,1	30,5
2	63,2	94,5	52,5	34,0	23,5
3	52,1	96,2	71,6	36,0	15,3

10

Cum se vede din tabel și figură, cel mai sporit efect antitumoral (96,2%) se obține la o concentrație a polioxometalaților $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 11,5\text{H}_2\text{O}$ de 0,1 μM , la a treia zi de tratare, în urma căruia supraviețuiesc circa 3,8% din celule.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4014 B1 2010.02.28

(57) Revendicări:

Utilizare a complexilor polioxometalați cu atomi de seleniu centrali cu formula $\text{Na}_7[\text{Cu}_3\text{Na}_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{SeW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, unde $n = 11,5; 13; 23$, în calitate de compuși care posedă activitate antitumorală.

Șef secție:

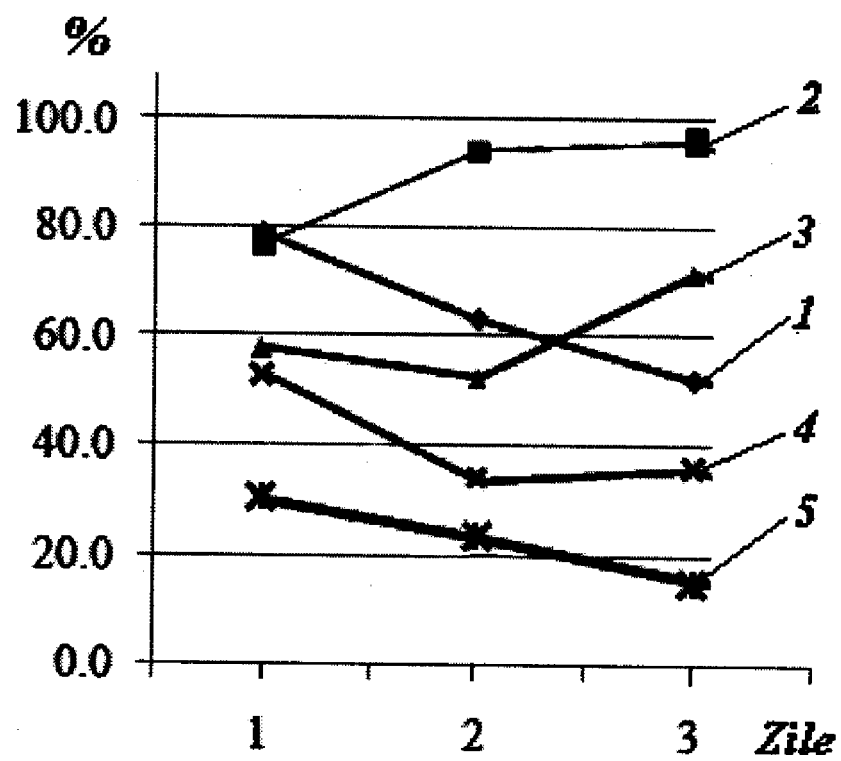
IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

Redactor:

CANȚER Svetlana



RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2013 0003 (32) Data de prioritate recunoscută:
 (22) Data depozit: 2012.12.11 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (67)* Nr. și data transformării cererii: s 2012 0173, 2013.01.29
 (71) Solicitant: **INSTITUTUL DE INGINERIE ELECTRONICĂ ȘI NANOTEHNOLOGII "D. Ghițu" al AȘM, MD**
 (54) **Titlul: Utilizarea complexilor polioxometalați cu atomi de seleniu centrali în calitate de compuși cu activitate antitumorală**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C01B 19/00* (2006.01) *A61K 33/04* (2006.01)
C01G 1/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C01G 41/00 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

- a) *C01B 19/00 C01G 1/02 C01G 41/00 A61K 33/04 A61P 35/00*
 b) termeni caracteristici în limba română: polioxometalați, seleniu, antitumoral

"Worldwide" (Espacenet):

- a) *C01B 19/00 C01G 1/02 C01G 41/00 A61K 33/04 A61P 35/00*
 b) termeni caracteristici în limba engleză: polyoxometalate, polyoxotungstate, selenium, antitumor

EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU:

- a) *C01B 19/00 C01G 1/02 C01G 41/00 A61K 33/04 A61P 35/00*
 b) termeni caracteristici în limba rusă: полиоксометаллаты, селен, полиоксовольфраматы, противоопухолевые

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

1. Ulrich Kortz, Noha K. Al-Kassem, Masha G. Savelieff, Nisrine A. Al Kadi, Masahiro Sadakane. Synthesis and Characterization of Copper-, Zinc-, Manganese-, and Cobalt-Substituted Dimeric Heteropolyanions, [(r-XW₉O₃₃)₂M₃(H₂O)₃]_n- (n) 12, X) AsIII, SbIII, M) Cu²⁺, Zn²⁺; n) 10, X) SeIV, TeIV, M) Cu²⁺) and [(r-AsW₉O₃₃)₂WO(H₂O)M₂(H₂O)₂]₁₀- (M) Zn²⁺, Mn²⁺, Co²⁺). Inorganic Chemistry, Vol. 40, No. 18, 2001, p. 4742-4749, (regăsit în Internet la 2014.01.14 URL:<
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ic0101477?journalCode=inocaj&quickLinkVolume=40&quickLinkPage=4742&volume=40> >)
2. Ulrich Kortz, Saritha Nellutla, Ashley C. Stowe, Naresh S. Dalal, Johan van Tol, Bassem S. Bassil. Structure and Magnetism of the Tetra-Copper(II)-Substituted Heteropolyanion [Cu₄K₂(H₂O)₈(α-AsW₉O₃₃)₂]⁸⁻. Inorganic Chemistry, 2004, 43 (1), p. 144–154, (regăsit în Internet la

2014.01.14 URL:< <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ic034697b?journalCode=inocaj>>)

3. Prudent R., Moucadet V., Laudet B., Barette C., Lafanechere L., Hasenknopf B., Li J., Bareyt S., Lacote E., Thorimbert S., Malacria M., Gouzerh P., Cochet C. Identification of polyoxometalates as nanomolar noncompetitive inhibitors of protein kinase CK2. Chem Biol., 2008, Jul 21; 15(7), p. 683-692, (regăsit în Internet la 2014.01.14 URL:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635005>>)

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	MD 4014 B1 2010.02.28	1
A	JPH 02204416 A 1990.08.14	1
A	JPH 02204415 A 1990.08.14	1
A	JPH 0283328 A 1990.03.23	1
A	JPH 01249725 A 1989.10.05	1
A	JPS 62230619 A 1987.10.09	1
A	CN 1523018 A 2004.08.25	1
A	CN 1258506 A 2000.07.05	1
A	US 2010172822 A1 2010.07.08	1
A	US 6656509 B1 2003.12.02	1

* categoriile speciale ale documentelor citate:

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2014.01.17

Examinator

LEVÎTCHI Svetlana