

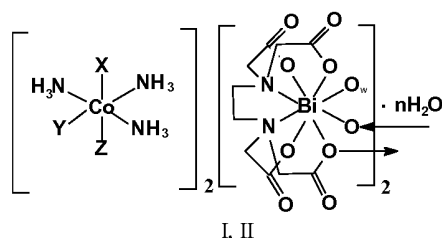
MD 2851 G2 2005.09.30

3

Descriere:

Invenția se referă la aplicarea combinațiilor coordinative în medicină și anume la utilizarea (μ -aqua)-bis-(μ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă. Acest dimer asimetric carboxilat de cobalt(II) poate fi utilizat în tratamentul leucemiei.

Din compușii coordinativi, care inhibă creșterea și multiplicarea celulelor de leucemie umană mieloidă cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutatului(III) de 1,6-dinitro-tetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutatului(III) de oxalatotetraamincobalt(III) cu formula :

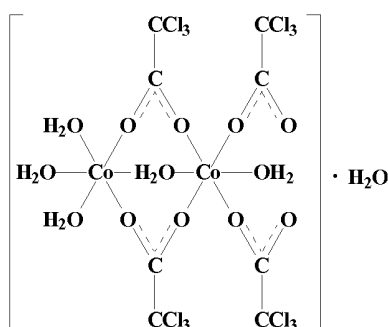


unde X = NO₂ (I), ½ C₂O₄ (II); Y = NH₃ (I), ½ C₂O₄ (II); Z = NO₂ (I), NH₃ (II); n = 3 (I), 2 (II); O_w = H₂O (I), lipsește (II).

Complecșii I și II de 1,2...1,4 ori depășesc caracteristicile respective cancerostatice ale citarabinului, cel mai efectiv preparat chimioterapeutic, folosit în practica medicală pentru tratarea și profilaxia leucozelor. Dezavantajul acestor compuși constă în faptul că ei nu posedă o activitate anticancer înaltă și până acum nu au găsit o aplicare în medicină [1].

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloidă cu activitate biologică înaltă.

Esența invenției constă în aceea că (μ -aqua)bis(μ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt cu formula:



se utilizează în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloidă.

Procedeul de sinteză, structura (cristale monoclinice cu parametrii rețelei cristaline: a = 20,203(4)Å, b = 15,639(4)Å, c = 9,501(3)Å, γ = 98,59°, ρ_{exp} = 1,92 g/cm³, Z = 4, grupa spațială P2₁/n) și proprietățile fizico-chimice ale acestui compus sunt descrise în literatura de specialitate (Shova S. G., Novitskii G. V., Mazus M. D., Gulea A. P. Synthesis and Structure of Asymmetric Dimeric Cobalt Carboxilate [CO₂(μ -H₂O)(μ -CCl₃CO₂)₂(CCl₃CO₂)₂(H₂O)₄]-H₂O//Doklady Chemistry, 1994, vol. 337, Nr. 1-6, P. 147-150).

Rezultatul invenției constă în stabilirea la cunoscutul compus (μ -aqua)-bis-(μ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt a activității anticanceroase, care depășește de 1,25...1,35 ori caracteristicile analoge ale dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutatului(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutatului(III) de oxalatotetraamincobalt(III) (analog).

Proprietatea stabilită a complexului sus-numit este nouă, deoarece până acum n-a fost descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă.

MD 2851 G2 2005.09.30

4

Rezultatul invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă se propune (μ -aqua)-bis-(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(tricloracetato)cobalt monohidrat, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

Exemplu al utilizării (μ -aqua)-bis-(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(tricloracetato)cobalt monohidrat în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă

Celulele leucemiei umane mieloidă HL-60 obținute din Colecția Culturilor Tip American (*American Type Culture Collection, Rockville, MD*) au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI-1640 suplimentat cu 10 % (V/V) ser embrionic de Sovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/ml și 100 μ g de streptomycină/ml și incubate în atmosferă umedă de 95 % aer / 5 % CO₂ la 37°C. Celulele au fost amestecate de 2...3 ori pe parcursul săptămânii pentru a le păstra în faza omogenă. După aceasta celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 de compartimente (2 cm²/celulă) la densitatea inițială de 1·10⁵ celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație a compușilor I-II în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente. O cantitate echivalentă de citarabin a fost adăugată la cultură ca probă de control (CTL). Celulele au fost incubate timp de 4 zile, apoi procesul de tratare a fost stopat prin centrifugare și folosind metoda de scanare electronică s-a determinat numărul de celule.

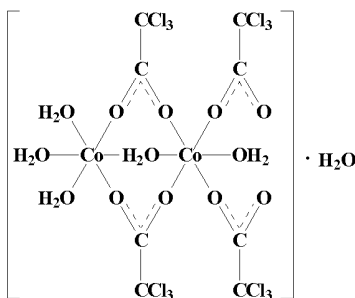
Datele experimentale obținute privind studiul proprietăților anticanceroase ale (μ -aqua)-bis-(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(tricloracetato)cobalt monohidrat demonstrează că el manifestă o acțiune de inhibare a celulelor HL-60 leucemiei umane mieloidă în limitele concentrațiilor 0,55...0,60 · 10⁻⁶ M. Datele obținute demonstrează că acest asimetric dimeric carboxilat de cobalt(II) după activitatea anticanceroasă depășește de 1,25...1,35 ori caracteristicile celei mai apropiate soluții.

Proprietățile depistate ale (μ -aqua)-bis-(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(tricloracetato)cobalt monohidrat prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al lărgirii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloidă.

(57) Revendicare:

(μ -Aqua)-bis(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(tricloracetato)cobalt monohidrat cu formula

:



pentru utilizare în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă.

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 2786 G2 2005.06.30

Șef Secție:	GUȘAN Ala
Examinator:	EGOROVA Tamara
Redactor:	CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2004 0199		
(22) Data depozit: 2004.08.12		
(51) ⁷ : A 61 K 31/295; A 61 P 35/02; C 07 F 15/06; C 07 C 53/16 Alți indici de clasificare:		
Titlul : Inhibitor al leucemiei umane mieloide in baza tricloracetatului dimeric asimetric de cobalt		
(71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD		
Termeni caracteristici : Inhibitor al leucemiei umane mieloide in baza tricloracetatului dimeric asimetric de cobalt		
Ингибитор миелоидной лейкемии человека на базе асимметричного димера трихлорацетата кобальта		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
MD baza de date 1994-2004 EA buletine oficial 1995-2004 SU colecția de certificate de autor 1970-1991 Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/295; A 61 P 35/02; C 07 F 15/06; C 07 C 53/16		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	MD 2786 G2 2005.06.30	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit 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
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării	2005.07.11	
Examinatorul	EGOROVA Tamara	