

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1435** (13) **G2**
(51) Int. Cl.⁷: C 07 J 71/00

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: 99-0098 (22) Data depozit: 1999.02.16 (31) Nr.: (32) Data: (33) Țara:	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2000.03.31 (44) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului cu examinarea în fond:
(30)* Nr. (10)* Brevet nr. (41) Data publicării cererii:	(62) Divizată din cererea: Nr.: Data: (86) (87)
(71) Solicitant: Institutul de Genetică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD (72) Inventatori: Iurea Dorina, RO; CHINTEA Pavel, MD; Panaitescu Luminița, RO; Mereanu Vasile, MD; Uglea V.Constantin, RO (73) Titular: Institutul de Genetică al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD (74) Mandatar:	

(54) Capsicozid oxidat cu proprietăți antitumorale

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimia bioorganică,
în special la substanțe biologice active și anume
la un glicozid oxidat, și poate fi aplicată în
medicină. 5
Esența invenției o reprezintă un capsicozid
oxidat, care manifestă proprietăți
antitumorale.

2
Produsul, conform invenției, este rezultatul
oxidării lanțului polizaharidic din molecula
capsicozidului, posedă o activitate
antitumorală semnificativă, este de
proveniență naturală, netoxic și nu are efecte
secundare.

10

15

MD B

3

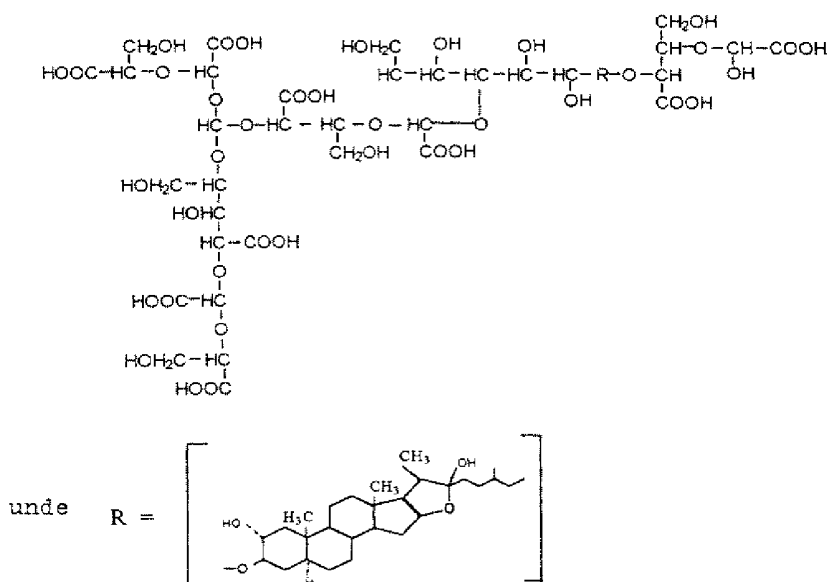
Descriere: Invenția se referă la chimia bioorganică, în special la substanțe biologic active și anume la capsicozidul oxidat, și poate fi aplicată în medicină.

Se cunosc substanțele chimice de tip steroid al ca agavozid, funciozid, care posedă acțiune antitumorală [1]. Dar utilizarea lor nu este posibilă, fiindcă resursele din care se obțin aceste

substanțe (*Agava americana*, *Funcia ovata*) sunt limitate.

Problema invenției este de a promova o nouă grupă de substanțe biologic active de origine vegetală cu proprietăți antitumorale semnificative.

Esența invenției o reprezintă un capsicozid oxidat, care manifestă proprietăți antitumorale cu următoarea formulă:



Capsicozidul oxidat este rezultatul oxidării lanțului polizaharidic din molecula produsului inițial - capsicozidul.

Capsicozidul oxidat prezintă avantajul unei activități antitumorale semnificative și lipsa efectelor secundare, el este de proveniență naturală, ieftin, netoxic.

Invenția se explică prin desene, care reprezintă:

- fig. 1, structura chimică a capsicozidului;
- fig. 2, reacția de oxidare a capsicozidului cu acid periodic;
- fig. 3, reacția de oxidare a capsicozidului cu clorit de sodiu.

Capsicozidul oxidat poate fi obținut prin următorul procedeu.

Pentru prima fază de oxidare (fig. 2) s-au adăugat peste pulberea de capsicozid (3 g) (fig. 1) apă distilată (60 ml) și acid periodic (4,2 g). Reacția de oxidare decurge la întuneric, timp de 150 ore, la temperatura camerei (15-20°C). Cantitățile de acid periodic s-au adăugat în exces. Oxidarea cu periodat are o valoare constantă, cantitatea de periodat consumată în procesul de reacție fiind

După descompunerea excesului de periodat cu etilenglicol, produsul obținut a fost separat într-un precipitat insolubil în apă și un lichid supernatant prin centrifugare.

Oxidarea cu clorit de sodiu a precipitatului (a 2-a etapă de oxidare) (fig. 3) a fost efectuată într-un vas închis, imersat într-o baie de apă, la 25°C. Cloritul de sodiu (8,48 g) și acidul acetic (2,23 ml) au fost adăugate prin picurare dintr-o pâlnie de separare timp de 2 ore. Excesul de ClCO_2 a fost eliminat prin barbotare de azot. Apoi amestecul de reacție a fost adus la $\text{pH}=8,5$ cu hidroxid de sodiu 10N,

MD C2

4

precipitat în 3 volume de etanol și menținut în refrigerator câteva zile. Capsicozidul modificat chimic prin oxidarea selectivă a fost separat prin centrifugare într-un precipitat galben-maron și testat biologic.

Structura chimică a capsicozidului oxidat a fost determinată prin spectroscopie de masă și infraroșie, cromatografie perforantă de gaze și titrare potențiometrică a grupărilor carboxilice (efectuată cu un pH-metru de tip Digital OP 211/1 Radelkis).

Valorile masei moleculare a capsicozidului oxidat s-au determinat folosind un cromatograf Knauer echipat cu refractometru diferențial și coloană Sephadex LH-20, în prezența polietilenglicolului folosit ca standard. Punctul de topire - 230°C L²⁰D-139 (1,0; MOH) LD₅₀ 1500 mg/kg.

Formula chimică: C₆₁H₉₇O₄₂.

Activitatea antitumorală a fost evidențiată prin regresia tumorală medie la loturile de șobolani inoculați cu celule tumorale și tratați cu capsicozid inițial și oxidat.

Activitatea biologică a capsicozidului inițial și oxidat a fost evaluată *in vivo* pe șobolani Wistar inoculați subcutanat (în regiunea inghinală) cu carcinosarcom Walker 256, compușii fiind administrați parenteral într-o doză de 40 mg/kg zi, timp de 7 zile.

Activitatea antitumorală a capsicozidului inițial și oxidat

1. Terapie experimentală

LOT	Tratament
Martor	Celule tumorale + ser fiziologic
Lot de testare (1)	Celule tumorale + capsicozid inițial (40 mg/kg/zi)
Lot de testare (2)	Celule tumorale + capsicozid oxidat (40 mg/kg/zi)

2. Evaluarea activității antitumorale *in vivo* a constat în determinarea regresiei tumorale (RTM %), după efectuarea tratamentului.

$$RTM \% = (Tc - Tt) / Tt \times 100$$

în care: Tc este greutatea tumorală medie la lotul martor;

Tt - greutatea tumorală medie la lotul de studiu.

3. Rezultate.

LOT	RTM %
Martor	-
Capsicozid inițial	60,52
Capsicozid oxidat	74,21

4. Concluzii. Din datele obținute rezultă caracterul antitumoral semnificativ (RTM = 74,21%) în cazul capsicozidului oxidat (la o doză de 40 mg/kg/zi), în comparație cu capsicozidul inițial (RTM = 60,52% la aceeași doză).

MD C2

5

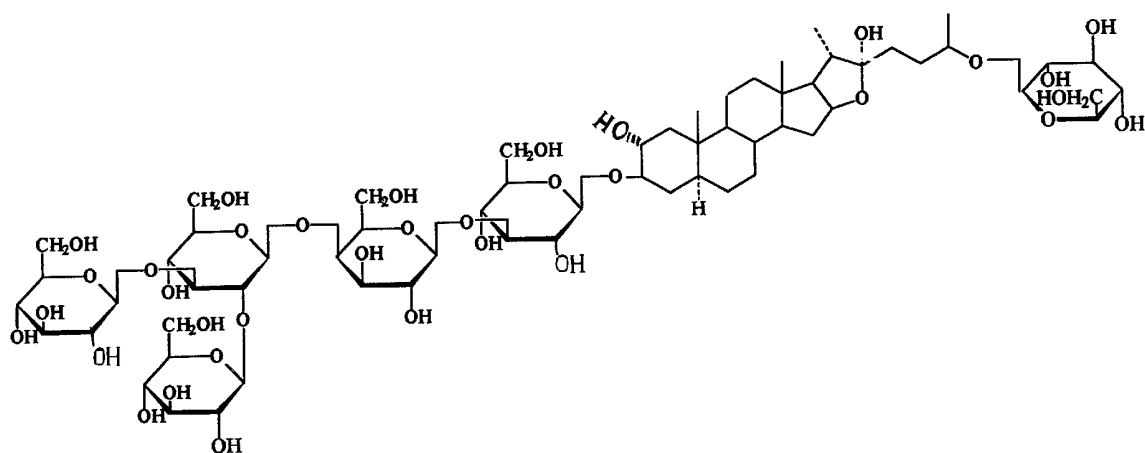


Fig. 1. Structura chimică a capsicozidului

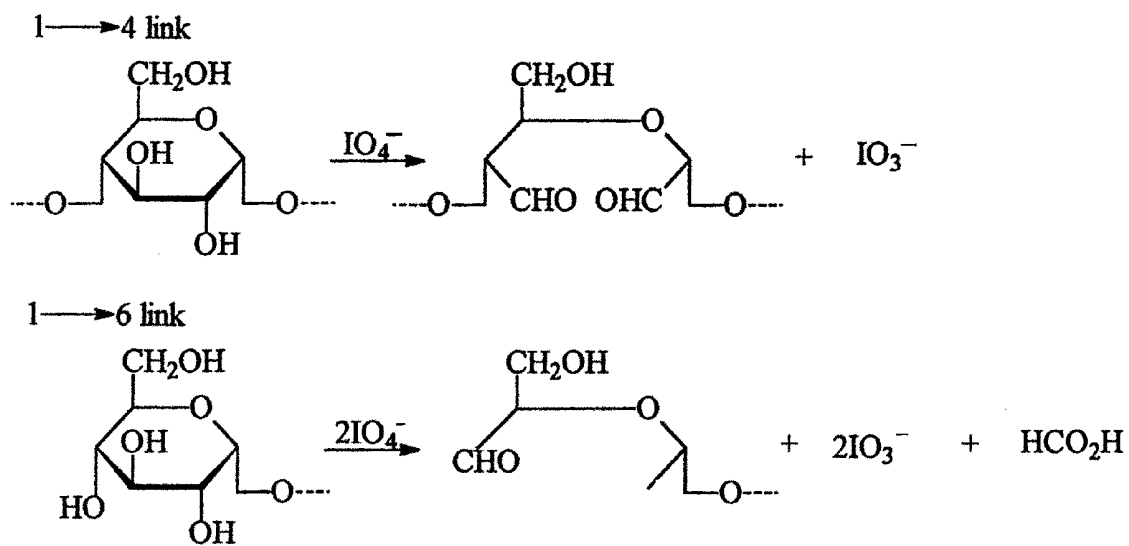


Fig. 2. Reacția de oxidare a capsicozidului cu acid periodic

MD C2

6

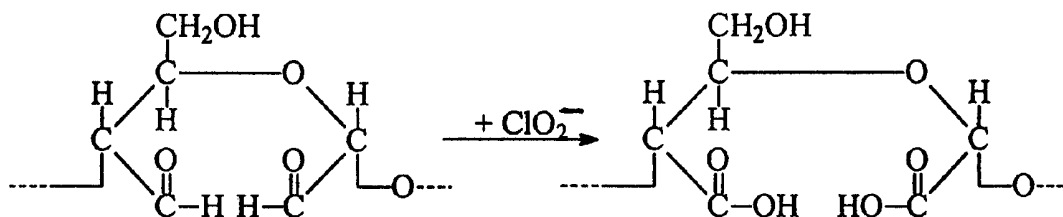
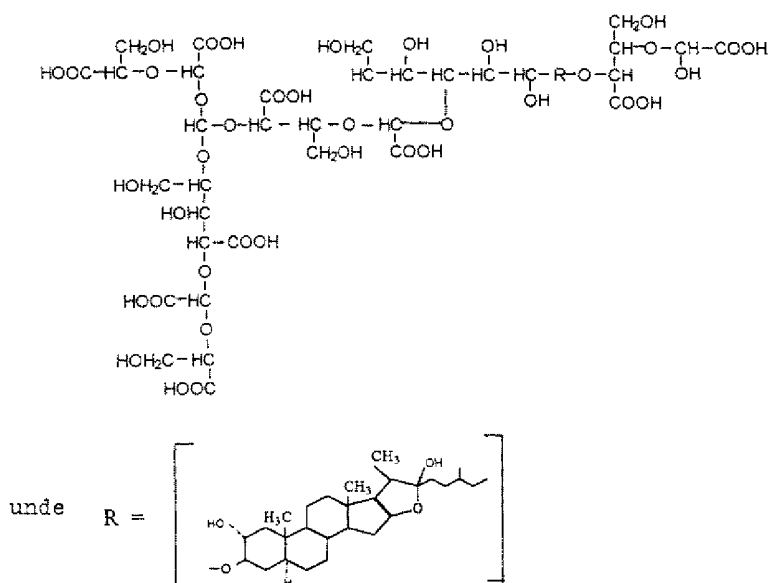


Fig. 3. Reacția de oxidare a capsicozidului cu clorit de sodiu

(57) Revendicare (ări): Capsicozid oxidat cu formula



Sef secție:
care manifestă proprietăți antitumorale.

Examinator:

(56) Referințe bibliografice: Химико-фармацевтический журнал, № 6, 1977, П. К. Кинтя, Г. В. Лазурьевский, Е. В. Пухальская, З. П. Софьина. "Стероидные гликозиды, строение и биологическая активность", с. 19-29.

(70) Către Institutul de Genetică al Academiei de Științe a Republicii
Moldova

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 99-0098 (22) Data depozit: 16.02.1999	(85) Data fazei naționale PCT: (86) Data cererii PCT:		
(54) titlul: Capsicozid oxidat cu proprietăți antitumorale. Termeni caracteristici : capsicozid oxidat, glicozid oxidat			
I. D O C U M E N T A R E IN LITERATURA TEHNICO - ȘTIINȚIFICE			
Lucrări consultate (autori, titluri, editura, țara și data publicării)			
II. D O C U M E N T A R E IN LITERATURA DE BREVETE DE INVENȚII			
Indicii clasificărilor de brevete : (51) Int. Cl. : C 07 J 71/00 <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> M D Perioada : 1993-1999 BEA Perioada: 1996-1999 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Brevete : n-au fost găsite Cereri publicate : n-au fost găsite Cereri nepublicate: n-au fost găsite Brevete : n-au fost găsite Cereri: n-au fost găsite </td> </tr> </table>		M D Perioada : 1993-1999 BEA Perioada: 1996-1999	Brevete : n-au fost găsite Cereri publicate : n-au fost găsite Cereri nepublicate: n-au fost găsite Brevete : n-au fost găsite Cereri: n-au fost găsite
M D Perioada : 1993-1999 BEA Perioada: 1996-1999	Brevete : n-au fost găsite Cereri publicate : n-au fost găsite Cereri nepublicate: n-au fost găsite Brevete : n-au fost găsite Cereri: n-au fost găsite		
Data 8.12.1999			
Examinator Gușan Ala			