



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00137**

(22) Data de depozit: **23/02/2016**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2016 BOPI nr. **6/2016**

(71) Solicitant:
• **DEACONESCU ION, CALEA VITAN
NR.223, BL.3, SC.2, ET.5, AP.78,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **STĂNOIU LIVIU, BD.MAREȘAL
ALEXANDRU AVERESCU NR.3, BL.2, SC.B,
AP.3, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **DEACONESCU ION, CALEA VITAN
NR.223, BL.3, SC.2, ET.5, AP.78,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **STĂNOIU LIVIU,
BD.MAREȘAL ALEXANDRU AVERESCU
NR.3, BL.2, SC.B, AP.3, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI DERIVAT ORGANIC DE
TRIGLICERIDE PENTRU TRATAMENTUL TUMORILOR
MALIGNE ALE COLONULUI ȘI RECTULUI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui derivat organic de trigliceride, pentru tratamentul tumorilor maligne ale colonului și rectului. Procedeu conform invenției constă în adăugarea de α -epiclorhidrină la sulfat de trigliceride în prezența de acid sulfuric diluat 36...38%, la temperatura de 96...98°C, timp de 180...190 min, la reflux, urmată de o reacție de acetilare cu anhidrida acetică, în prezența de piridină, la temperatura de

95...96°C, timp de 90 min, la reflux, rezultând 1-oleil-[10-(-1-clor-2-acetil-4-sulfatpropan)]-2-palmitil-3-stearil-glicerină, care se amestecă apoi cu ulei de cocos, și amestecul este condiționat sub formă de capsule sau supozitoare, prin tehnici cunoscute în domeniu.

Revendicări: 4

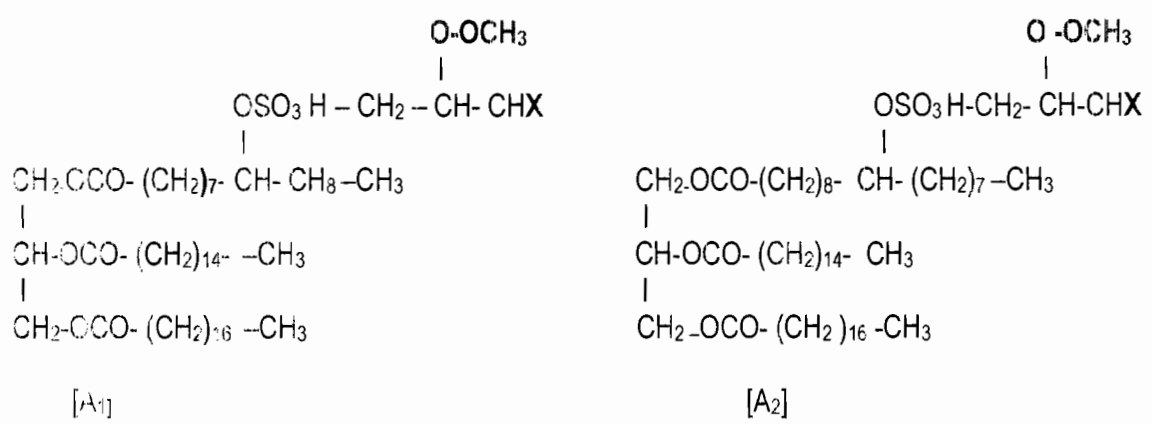
Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



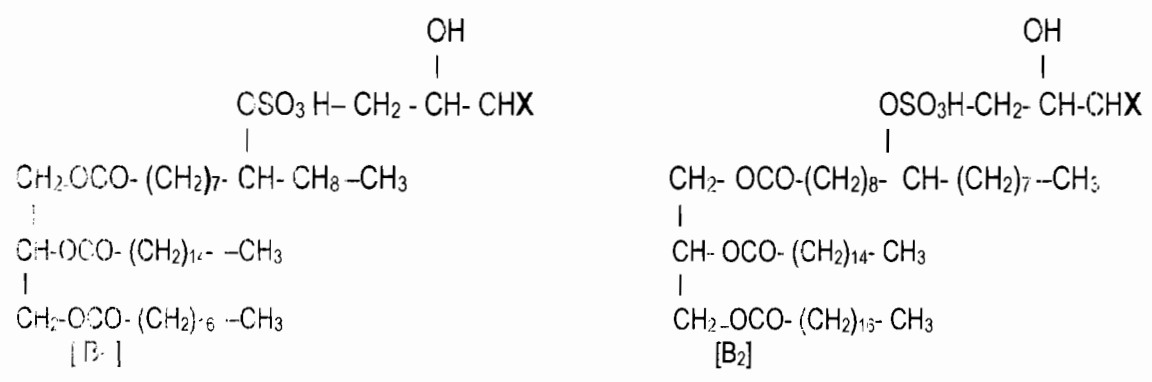
OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
 Cerere de brevet de invenție
 Nr. a 2016 0137
 Data depozit2.3.-02.-2016.

**PROCEDEU DE OBTINERE A UNUI DERIVAT ORGANIC DE TRIGLICERIDE,
 PENTRU TRATAMENTUL TUMORILOR MALIGNNE ALE COLONULUI ȘI RECTULUI,**

Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a unui derivat de *triglyceride*¹, emulgator tensicativ neionogen Acest produs poate fi folosit pentru terapia cancerului gastric și cancerului colono-rectal. Derivatul organic de triglyceride are formula chimică de mai jos: unde [A₁] și [A₂] reprezintă compuși izomeriiar [R₁] și [R₂] sunt radicali ai unor acizi grași saturați, cum ar fi: stearic, [CH₃ -(CH₂)₁₆ -COOH]; palmitic, [CH₃ -(CH₂)₁₄ -COOH] sau radicali ai unor acizi nesaturați cum ar fi; oleic, [CH₃ -(CH₂)₇ -C =C - (CH₂)₇ -COOH], iar [X] poate fi un halogen, (clor , iod).



Literatura de specialitate citează un produs asemanator derivatului cu formele izomere [A₁] și [A₂] în brevetul nr.123188,[B₁]și[B₂]. Formula propusă prin prezenta cerere, diferă de formula din brevetul 123188 prin aceea că hidrogenul din gruparea [OH] a fost înlocuit pe cale chimică cu gruparea [OCH₃].



Noua grupare chimică, gruparea acetil [OCH₃], conferă produsului propus prin invenția de față proprietăți terapeutice superioare produsului din brevetul nr.123188. În îndrumarul de lucrări practice de laborator la cursul de Substanțe Tensioactive, Editura UPB1999 al Facultății de Chimie Industrială, Universitatea

Politehnica București, se găsesc mai multe lucrări de laborator referitoare la substanțele tensioactive, denumite tehnic *sulfatate*²

Sulfatatele sunt esteri organici ai acidului sulfuric cu triglyceride, ca exemplu de trigliceridă este citat uleiul de măsline sau uleiul de ricin. Aceste substanțe, conform îndrumarului de laborator citat, se obțin printr-o reacție de sulfatare, a unui amestec de triglyceride naturale, cu acid sulfuric concentrate, urmată de o reacție de hidroliză alcalină cu hidroxid de sodiu 50%, formula [C₁] și [C₂] unde: R₁ și R₂ reprezintă radicali ai unor acizi grași (palmitic, stearic, oleic, ect). De remarcat este faptul că aceste tensioactive anionice descrise mai sus, sunt folosite doar în industria textilă ca emulgatori, detergenți dispersanți, în general auxiliari la vopsirea fibrelor textile. În literatura de specialitate sunt cunoscute cu abrevierea de STA.



Pentru industria farmaceutică sunt folosite substanțe tensioactive la prepararea unor emulsii. Emulsile sunt preparate farmaceutice lichide, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor substanțe tensioactive (emulgatori) și destinate administrării interne sau externe. În acest sens pot fi citate câteva denumiri de emulgatori folosiți pe scară largă în industria farmaceutică: lauril sulfatul de sodiu, alcool cetilstearic, esteri ai glicerinei cu acizi grași, aceștia sunt cunoscuți sub denumirea de Tegin, esteri ai acizilor grași cu sorbitolul cunoscuți sub denumirea de spanur, arlancel, alginatul de sodiu, guma tragacanta, ceara de albine, gelatina.

Solubilizarea cu substanțe tensioactive denumită și *solubilizare micelară*³ duce la obținerea unor soluții apoase, clare sau cel mult opalescente, fără ca structura chimică sau acțiunea medicamentului să suferă vreoa modificare.

Unii autori consideră că numai această metodă poate fi socotită ca o adevărată solubilizare, celelalte metode, fiind artificii al căror rezultat final este o soluție neadeverată, deci sunt aplicații ale dizolvării clasice. Tensioactivii sunt substanțe chimice definite, în molecula cărora se găsește cel puțin un grup activ, care are afinitate pentru solvenți apolari (substanțe amfifile), și denumite *micelle*. Formarea micelilor poate fi sferică sau lamelară, ele prezintă un nucleu lipofil, o zonă palisadică și o zonă superficială. Aceste micelle de asociație se formează când este depășită o anumită concentrație, concentrație micelară critică (CMC). Concentrația critică micelară este definită ca fiind valoarea limită. Până la atingerea acestei valori rezultă o dispersie în care moleculele de tensioactiv sunt independente, iar deasupra CMC se produce agregarea. Când se realizează agregarea apare o variație bruscă a proprietăților fizice. Astfel apar modificări în ce privește conductibilitatea, presiunea osmotică, punctul de congelare, tensiunea interfacială, indicele de refracție și vâscozitatea. Procesul de micelizare conferă colizilor de asociație o stabilitate termodinamică ridicată, aceasta se datorează creșterii entropiei sistemului. Această creștere de

entropie se explică prin manifestarea simultan a efectului hidrofob și a interacțiunilor hidrofile din compoziția tensioactivului.

Procedeul menționat pentru sinteza tensioactivului antitumoral, tocmai pe acest principiu funcționează.

Tumorile maligne ale intestinului gros sunt afecțiuni cu frecvență în creștere, caracterizate printr-o evoluție lentă. Progresele realizate prin studii epidemiologice au precizat o serie de date privind carcinogeneza. Pe de altă parte, perfecționările tehnicilor exploratorii îndeosebi prin introducerea colonoscopiei cresc șansa diagnosticului pozitiv precoce și deci a tratamentului curativ. Cea mai frecventă tumoră malignă este *adenomocarcinomul*⁴. Acesta poate fi clasificat în funcție de localizare, astfel există adenomocarcinomul de colon stâng, adenocarcinomul de colon drept și adenomocarcinomul rectal. Tratamentul în terapia adenomocarcinomului poate fi clasificată astfel: preventiv, curativ (colectomia), paliativ (rezeckția), radioterapeutic, chimioterapeutic. Invenția propune un tratament curativ - chimioterapeutic.

În clinicile de gastroenterologie se folosesc diferite scheme de tratament chimioterapice, astfel 5-fluorouracilul (5-Fu) și mitomicina sunt citostatice utilizate în tratamentul neoplasmului de colon și rect, care induc regresia tumorii, dar nu cresc durata de supraviețuire. Rata remisiunilor totale sau parțiale crește prin combinarea 5-Fu cu alte citostatice, în diferite schemele terapeutice:

5-Fu + Metil-CCNU dă o rată de remisie de cca 30%;

Fu + BCNU + DTIC + Vincristin dau o rată de remisie de cca 43%;

5-Fu + Metil-CCNU + Vincristin dau o rată de remisie de cca 37-43%;

Metil-CCNU (semustină).

BCNU (carmustină).

DTIC – decarbazină.

Efectul antitumoral al citostaticelor este adesea tranzitoriu. Din aceste considerente și datorită efectelor secundare, utilizarea citostaticelor este limitată.

Printre noile generații de medicamente citostatice literatura de specialitate citează câteva denumiri cum ar fi: *Eloxatin* (oxaliplatin) folosit pentru stadiul III, *Xeloda* (capecitabinum) folosit în stadiul III, clorhidrat de *irinotecan*, folosit în special pentru pacienții care nu răspund la alte citostatice. Medicamentele chimioterapice existente în prezent, vin cu o listă lungă de reacții adverse posibile și tocmai de aceea scopul invenției este acela de a produce un medicament eficient în terapia adenomocarcinomului colono-rectal, prin folosirea unor substanțe organice eficiente cu o rată de remisie mare, de cel puțin 70% și să crească durata de supraviețuire a bolnavilor, evitând tratamentul chirurgical și să reducă reacțiile adverse existente la citostaticele folosite în prezent de clinicile de gastroenterologie.

Avantajul produsului propus prin upgradarea brevetului nr. 123188⁵ constă în aceea că s-a introdus în formula chimică a 1-oleii [10—(1-clor 2-hidroxi 4-sulfat 1-propan)], 2-palmitil, 3-stearilglicerina, o nouă grupare acetil [**O-OCH₃**]. Această grupare nouă, coferă produsului nou creat proprietăți superioare terapeutice. Crește valoarea HLB de la 3,8698 la 5,5542.

Un alt scop al invenției este acela de a crea o substanță fără efecte secundare.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă, constă în aceea că s-a introdus o nouă grupă chimică funcțional (acetyl), în molecula substanței deja brevetate prin brevetul nr. 123188 cu scopul de a obține un nou emulgator neionogen tensioactiv cu proprietăți fizice, capabil să genereze o tensiune interfacială, care se va orienta tensioactivul sub forma unui film pelicular în interiorul colonului, interpus între mucoasa lezată și chimul alimentar (alimente aflate în faza finală a digestiei), mecanism care va conduce la vindecarea tumorii.

În formula propusă s-a introdus și ulei de cocos, întrucât studiile de specialitate au demonstrat că uleiul de cocos presat la rece are efect antitumoral într-un procent de 93%. Responsabil de efectul terapeutic din uleiul de cocos este acidul lauric, $[\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{COOH}]$. Acest acid organic saturat, la nivelul colonului declanșază un stress oxidativ profund și simultan, scăzând nivelul de glutatation (tripeptid format din acid glutamic, glicină, și cisteină), acest nivel scăzut de glutatation va conduce la dispariția celulei canceroase. Invenția se referă la un medicament pentru tratarea adenomocarcinomului colono-rectal, constituit din 0,6g 1-oleil-[10-(clor-2-acetil-4-sulfat propan)]-2-palmitil-3-stearil glicerină; 0,01g p-hidroxibenzouat de n-propil (nipasol); 0,1 g p-hidroxibenzouat de metil (nipagin); 0,5 g ulei de cocos. Condiționat sub formă de capsule moi enterosolubile⁶ care sunt rezistente în mediu acid din stomac, dar și în mediul alcalin din duoden-intestin subțire și care se deschid direct la nivelul intestinului gros, pH 7,0-7,45. O astfel de capsulă are următoarea compoziție chimică: gelatină, glicerol 85%, sorbitol, etilhidroxibenzouat de sodium, oxid maron de fier, hidroxibenzouat de sodium, oxid rosu de fier, colorant roșu din *Dactylopius coccus*. Acest tip de capsulă este folosit deja pe scara largă în preparatele farmaceutice, citez un singur exemplu: *Mentolax*. supliment alimentar, utilizat în constipație habituală (cronică).

Mecanismul de acțiune al emulgatorului tensioactiv propus, este acela că molecula acestei substanțe are un caracter amfipatic, adică este alcătuită din două categorii de grupări chimice funcționale: hidrofile (-OH, -O; COO; SO₄; OCH₃) solubile în faza apoasă a sistemului bifazic mucoasă - chim alimentar și grupări lipofile solubile în faza lipofilă a aceluiași sistem bifazic, cum ar fi -CH₂; CH₂-CH₂; (CH₂)_n; CH₃.

O astfel de substanță introdusă într-un sistem bifazic cu faze nemiscibile sau parțial miscibile, cazul în speță, se va orienta conform polarității la interfața celor două faze: mucoasă, de natură lipofilă și chimul alimentar de natură hidrofilă sub forma unui film pelicular, astfel încât grupările lipofile se vor orienta spre mucoasă, iar grupările hidrofile se vor orienta către chimul alimentar din colon sau stomac (alimente în curs digestie).

Forța motrice care face posibilă această orientare se numește *Tensiune interfacială*^{**}, este de natură fizică. Această forță se manifestă sub forma unui gradient al tensiunii interfaciale. Matematic acest gradient are următoarea formulă:

Grad $\Phi = \delta\Phi/\delta x.i + \delta\Phi/\delta y.j + \delta\Phi/\delta z.k$ unde: $\delta\Phi$ - derivate parțiale ale tensiunii interfaciale pe cele trei axe de coordonate din spațiu tridimensional; i, j, k sunt versorii axelor de coordonate din același spațiu tridimensional. Grupările hidrofile au tendința să aducă molecula emulgatorului în soluție, iar cele lipofile să o scoată din soluție. Aceste tendințe antagonice constituie forța motrice a tensioactivului și implicit mecanismul terapeutic. Această tensiune interfacială ține mediul din interiorul colonului și celelalte substanțe din chimul alimentar la distanță față de tumoră, dând posibilitatea organismului să se vindece. Literatura de specialitate incriminează amoniacul în carcinogeneză pornind de la observația că la nivelul sigmoidului unde neoplasmul este foarte frecvent localizat, amoniacul se gasește într-o concentrație maximă. Pe culturi de celule s-a demonstrat că amoniacul favorizează proliferarea celulelor mucoasei colonice, sinteza acizilor nucleici și creșterea celulelor canceroase. Sărurile biliare sunt de asemenea implicate în carcinogeneză. Studii pe loturi mari de bolnavi cu neoplasm de colon au evidențiat că efectele acestor concentrații crescute de colesterol și săruri biliare conduc la neoplasm. Colesterolul cât și sărurile biliare sunt substanțe cancerigene, care sunt transformate sub influența 7-alfa-hidrolazei (enzimă secretată de germenii intestinali) în săruri biliare secundare (dezoxicolat, litocolat, 7-ketolicolat) ce au rol cancerigen sau carcinogen; dezoxicolatul se transformă în 20-metilcolantren - substanță carcinogenă. Toate aceste substanțe sunt ținute la distanță de tensiunea interfacială dând posibilitatea organismului să-și sintetizeze

noi celule în zona afectată, iar celulele canceroase vor fi ajutate să ajungă la maturitate, eliminându-se astfel din organism pe cale naturală.

Celule canceroase se diferențiază de cele sănatoase prin faptul că acestea nu ajung la maturitate, cu alte cuvinte ele rămân vii și se înmulțesc haotic. Subliniez faptul că în cancerul de colon, pe lângă factorii enumerați (sărurile biliare, amoniacul) mai sunt și alții cum ar fi: flora intestinală, factori genetici, factori imuni, factori hormonal, dieta, factori infecțioși, factori toxici chimici, radiații ionizante. O terapie eficientă presupune luarea în considerare a tuturor acestor factori de către medicul terapeut.

Sinteza substanței inventate implică următoarele reacții chimice: sulfatare, adiție, acetilare, operații fizice (șăpălare filtrare, uscare) necesare purificării produșilor intermediari cât și a produsului final.

1. REACȚIA DE SULFATARE,

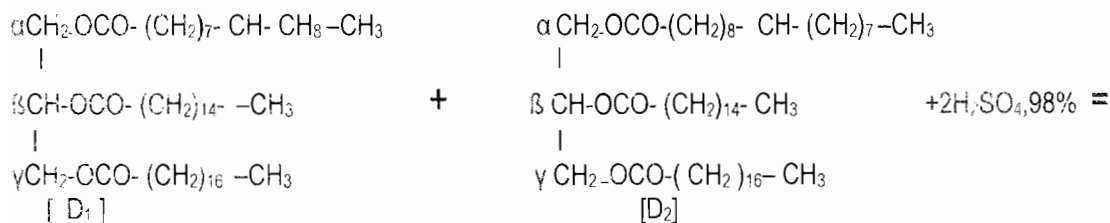
Sulfatarea trigliceridelor naturale (grășime bovină) cu acid sulfuric concentrat.

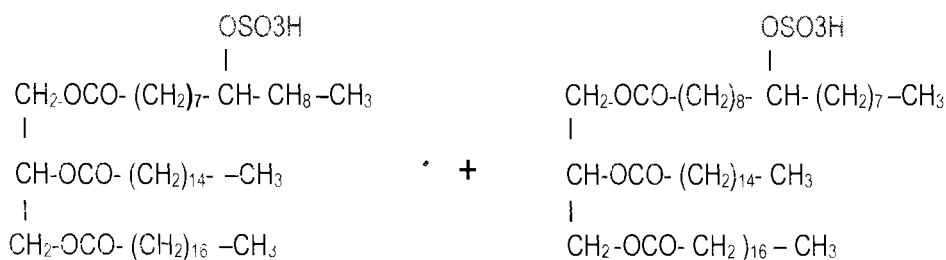
Trigliceride neutre (amestec eterogen):

1. Masa medie moleculară a trigliceridelor, $M=853,07\text{g/mol}$; concentrația procentuală, $C=98\%$; densitate, $d=0,913\text{g/cm}^3$; indice de aciditate, $i_A=198\text{mg KOH/g}$; punct de topire, $p.t.=30-38^\circ\text{C}$; indice de saponificare, $i_S=192-196\text{mg KOH/g probă}$. *Compoziție procentuală triglyceride*⁸: oleo-palmito-stearină=32%; palmitodistearină=23%; oleodipalmitină=15%; stearodipalmitină=11%; gliceride de acizi saturați printre care sau identificat palmitodistearină și tristearină=17%; impurități organice și anorganice 2%.

2. Acid sulfuric concentrat⁹: formula chimică H_2SO_4 ; Masa moleculară, $M=98,08\text{g/mol}$ compoziție procentuală = 96-98%; densitate, $d=1,834\text{g/cm}^3$; punct de topire, $p.t.=10,49^\circ\text{C}$; punct de fierbere, $p.f.=330^\circ\text{C}$; indice de refracție, $n=1,423$; Acidul sulfuric se adăunează la atomul de carbon nr.10 al izomerului $[D_1]$ și la carbonul nr.11 din izomerul $[D_2]$, $[\alpha]$ a trigliceridei nesaturate, conform schemei de mai jos, unde $[D_1]$ și $[D_2]$ sunt forme izomere de poziție. obs. Trigliceridele naturale sunt defapt un amescte de gliceride saturate (fără duble legături) și gliceride nesaturate (cu duble legături). Adiția se face doar la legatura dublă, a gliceridelor nesaturate, legaturile saturate (simple) nu sunt atacate de acidul sulfuric și pe cale de consecință ele vor rămâne în moleculă și vor reprezenta partea lipofilă a produsului final de sinteză.

Schema de reacție sulfatare:





[E₁]

[E₂]

E₁ și E₂ reprezintă produșii reacției de sulfatare, adică sulfatul de trigliceride.

Mod de lucru

Într-un balon de sticlă termorezistentă de 250 ml, prevăzut cu trei găuri, agitator acționat electric, pâlnie de picurare, se montează într-o baie de apă cu posibilități de încălzire respectiv răcire cu apă, se introduc 50 g (0,058 moli) trigliceridă neutră (grasime bovină), [D₁ și D₂]. Se încălzește balonul pe baia de apă, până ce grăsimea (seul bovin) începe să se topească (35-38°C).

Cu ajutorul pâniei de picurare, se dozează în fir subțire, peste masa de grăsime fluidizată 6,5-7,0 ml acid sulfuric de concentrație 96-98% (0,036-0,037 moli). Dozarea acidului sulfuric, se face astfel încât masa de reacție să nu depășească temperatura de 50-55°C. O temperatură mai mare, va conduce la produși secundari de reacție peste limita admisă. Dozarea acidului sulfuric se face în cca 60-70 minute, pH-ul masei de reacție se va menține la valoarea de 2,0-2,5. În cazul în care valoarea acestuia crește se corectează cu acid sulfuric. Mersul reacției se urmărește prin variația indicelui de aciditate al masei de reacție, se continuă reacția timp de una oră, pentru perfectarea acesteia, după care produsul de reacție (sulfatul de trigliceride se spală cu o soluție de NaCl 20% (clorură de sodiu). Se filtrează masa de reacție pe hârtie de filtru calitativă. Stratul organic se desprinde de pe hârtia de filtru cu ajutorul unei spatule de lemn și se va colecta într-o capsulă de porțelan în vederea uscării. Sfârșitul reacției de sulfatare se determină analitic. Materia primă are indicele de iod cuprins în intervalul **67-72 g I₂/100g** produs, după efectuarea reacției, acesta trebuie să fie în jurul valorii de 0,01 -0,02 g I₂/100g în masă sulfată sau [0]. Se obțin 50,5 -51,0 g sulfat de trigliceridă [E₁ și E₂] pentru un randament de 92,26 -94,35% față de triglicerida luată în lucru.

Reacția de sulfatare este o reacție exotermă, iar acidul sulfuric este un acid tare, în contact cu corpul uman produce răni, care se vor vindeca foarte greu, prin urmare manipularea acidului sulfuric se face cu mare atenție.

2. REACȚIA DE ADIȚIE,

Adiția α-epichlorhidrinei la sulfatul de triglyceride

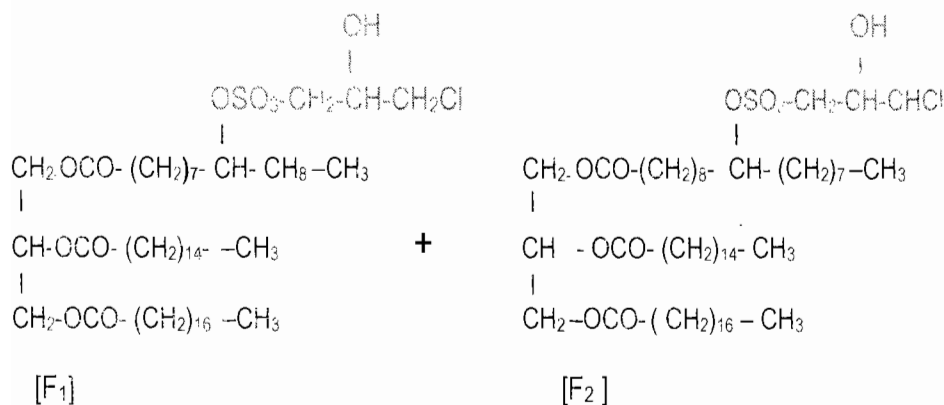
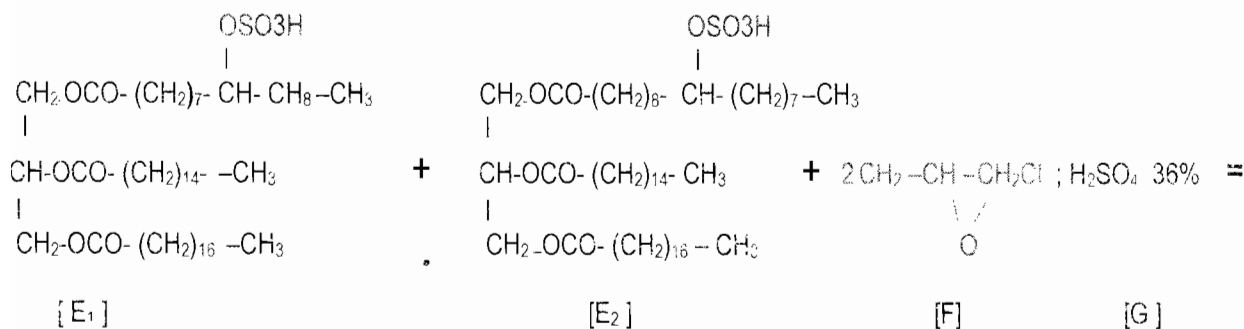
Sulfatul de triglyceride⁹, se caracterizează prin aceea că este o masă semisolidă, culoare alb spre gri, masa moleculară, M=1052,032 g/mol.

α-epichlorhidrina¹⁰ (γ-clor-2,3-epoxipropan), din punct de vedere chimic este un haigenoalcool, substanță lichidă incoloră, insolubilă în apă, solubilă în alcalii, densitate, d =1,1928 g/cm³, masă moleculară,

M= 92,53g/mol, punct de fierbere, p.f. 115°C 740 mm Hg, punct de topire, p.t. =-48°C, este inflamabilă și toxică, concentrația toxică este de 5 cm³ /m³, are formula chimică, H₂C – CH-CH₂Cl.

Schema de reacție:





Mod de lucru

La instalația de laborator descrisă la reacția de sulfatare a trigliceridelor naturale, se montează un refrigerant ascendent răcit cu apă. În balonul din sticlă, de 250 ml se introduc 30 g (0,031 moli) sulfat de trigliceridă, formula [E₁ și E₂], peste care se dozează în fir subțire 5-6 ml α-epichlorhidrină (0,064 -0,077 moli), formula [F], 4-5 ml acid sulfuric de concentrație 36-38%, formula [G], d= 1,262-1,319 g/cm³, sub agitare continuă, masa de reacție se încălzește la reflux, temperatura de 96-98°C. La această temperatură se menține 180 minute, Reacția se desfășoară la reflux (agentul de adiție condensează în refrigerentul ascendent, după care se întoarce în balonul de reacție), pH-ul masei de reacție se menține la valoarea de 3,0-3,5, se măsoară cu indicator pH MERCK. Sfârșitul de reacție se măsoară analitic. În masa de reacție nu trebuie să mai existe α-epichlorhidrină nereacționată sau cel mult valori foarte mici de ordinul ppm (măști pe million).

Masa de reacție astfel obținută se răcește liber în balonul de reacție până la aproximativ 50-55°C, după care se transvazează într-un pahar Berzelius de 250 ml, peste care se adaugă sub agitare cu bagheta de sticlă 150-200 ml soluție NaCl 20% -22% încălzită la 80-90°C, în vederea spălării de impurități. Operația de spălare cu NaCl se repetă de 2-3 ori. Masa de reacție astfel obținută se filtrează pe hârtie de filtru calitativă apoi, se transvazează într-o capsulă de porțelan și se va usca în etuvă la temperatura de 45-50°C.

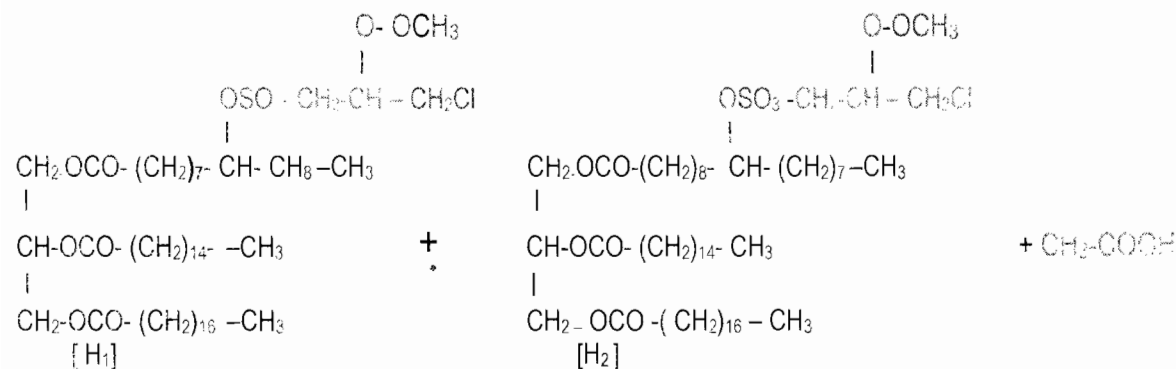
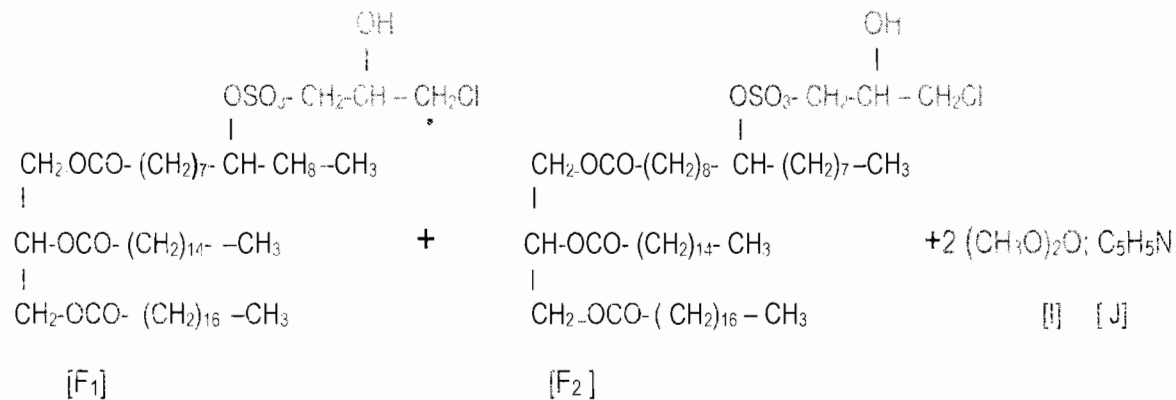
Se obțin 30,5—31,0 g produs de adiție, 1-oleil[10-(1(clor 2-hidroxi,4 sulfatpropan)], 2-palmitil, 3-stearil-

glicerină la un randament de 91,54% .

Mase atomice folosite¹⁰:H= 1,0080;C= 12,011;O=15,999;S= 32,060;Cl= 35,453.Produsul finit este un amestec de emulgatori tensioactivi neionogeni, ca urmare a faptului că materia primă (grăsimea animală bovină) este un amestec eterogen de triglyceride neutre.În schema de reacției de sulfatare și implicit în celelalte reacții s- a folosit trigliceridă nesaturată cu cea mai mare pondere din amestecul respectiv, întrucât reacția se produce la dubla legatură a trigliceridei (esteri ai glicerinei cu acizii grași).

3.REACȚIA DE ACETILARE

Are loc între produsul de adiție, 1-oleil-[10-clor-2-hidroxi-4 sulfatpropan]-2-palmitil-3-stearil glicerină și anhidrida acetică¹² este cel mai utilizat agent de acetilare,formula chimi (CH₃CO)₂O, masa moleculară, M= 102,09 g/mol;densitate; d=1,08712 g/cm³; punct de topire,p.t=-73,1⁰C;punct de fierbere, p.f.140⁰; lichid incolor, miros înțepător.În schemă notată [I].Reacția este catalizată de piridină. Schema de reacție:



Mersul reacției de acetilare se urmărește analitic prin măsurarea acidului acetic rezultat și tritat cu KOH 0.5 mol/l ,conform reacției CH₃COOH + KOH= CH₃COOK + H₂

Mod de lucru

Într-un balon din sticlă termorezistentă prevazut cu agitare acționat electric, știuț pentru pâlnie de picurare se introduc 30 g produs de adiție și 6g (5,52 ml/ 0.057 moli) anhidridă acetică. Se adaugă 0,5 ml pyridină anhidră în 2-3- porțiuni. Se montează un refrigerant ascendant cu tubușor de clorură de calciu și se încălzește 1,5 ore la 95⁰ -96⁰ C. Se perfectează apoi masa de reacție, măbind temperatura agentului de încălzire la 130⁰ C. Pentru această operație se va folosi trompa de vid / pompa de vid, pentru ca, masa de reacție să nu depășească temperatura de 96⁰ C. Este cunoscut faptul că distilarea la presiune redusă scade punctual de fierbere. Se răcește masa de reacție până la 50-55⁰ C, se înlocuiește refrigerentul ascendent cu un altul descendent în vederea eliminării acidului acetic rezultat în reacția de acetilare. Acetilarea se va face sub vid, pentru a scadea punctual de fierbere al masei de reacție. O temperatură de peste 100⁰ C a masei de reacție va conduce la degradarea produsului finit.

Masa de reacție se toarnă în fir subțire sub agitare continuă peste 50 ml apă cu gheață, când se separă două straturi, se filtrează pe pâlnia de filtrare cu hârtie de filtru calitativă, folosind un vas de trompă legat la trompa de apă. Se spală produsul cu apă caldă 50⁰C, se va usca într-un curent de aer cald 50-55⁰C. Se obțin 29.5 g produs acetilat, [H₁] și [H₂] la un randament 95%.

Procedeul conform invenției, prezintă următoarele avantaje: are efect terapeutic antitumoral în adenocarcinomul de colon cât și în adenocarcinom gastric. Modul de acțiune se bazează pe proprietatea fizică a molecului emulgatorului de a genera o tensiune interfacială între mucoasa colonului și chimul alimentar din intestinul gros/stomac.

În formula terapeutică s-a introdus cantitatea de 0,5g ulei de cocs / capsulă. Literatura de specialitate¹¹ citează că, uleiul de cocos este capabil să distrugă 93% din celulele cancerosae din colon. S-a constatat că acidul lauric CH₃-(CH₂)₁₀-COOH, aflat în uleiul de cocos în cantitate de 44,6 g/ 100, este capabil să distruga 93% din celulele canceroase în două moduri; în primul rând scăzând nivelul de glutatation, format din acid glutamic, cisteină, glicină, în celule, apoi a crescut stresul oxidativ, condiții în care celula canceroasă a devenit mai sensibilă, conducând în final la distrugerea ei. În urma stresului oxidativ are loc o deteriorare a pereților celulari ai celulei canceroase, cu perturbarea metabolismului tisular, a potențialului de membrană și a activității enzimatice.

Protecția fizică realizată prin tensiunea interfacială asigură produsului o superioritate remarcabilă iar tumora intră în regresie, iar rata de supraviețuire crește considerabil. Produsul nu este toxic, nici prin uleiul de cocos și nici prin tensioactiv. Tensioactivul propus prin invenția de față poate fi hidrolizat în mediul alcalin din duoden și intestinul subțire (pH 7,5 - 8,0) și tocmai de aceea s-a folosit, pentru condiționare capsule enterosolubile moi rezistente în cele două medii din tractul digestiv, acid respectiv alcalin.

Un alt avantaj este acela că, produsul poate fi folosit și în cazul bolnavilor de ulcer gastric sau ulcer duodenal. Pentru aceste două afecțiuni substanța activă din formulă se condiționează în capsule corespunzător mediului din stomac sau duoden, acid respectiv alcalin.

Produsul activ poate fi condiționat sub formă de supozitoare pentru cancerul de rect, în acest ultim caz uleiul de cocos este folosit cu dublu efect; bază de pentru supozitor și substanță activă.

Produsul finit se caracterizează prin aceea că are următoarele proprietăți fizice:

substanță semisolidă cu nuanțe de culoare gri, fără miros caracteristic, fără gust caracteristic, insolubilă în apă și alcoolii, solubilă în solvenți clorurați (cloroform, tetraclorură de carbon, triclotetilenă).

interval de topire: 36- 38⁰C;

interval de solidificare 25-28⁰C

densitate relativă: 0,9065 – 0,9067 g/g;

tensiune interfacială: $41,775 \cdot 10^3$ - $41,975 \cdot 10^3$ mN/m

HLB¹³ *Hidrophyle, Lipophile, Balance*)= 5,5542

HLB=reperezintă raportul stoichiometric dintre porțiunea liofilă și hidrofilă a moleculei tensioactive. se exprimă matematic astfel: $HLB = (A / A + O) \cdot 20$, unde: A= masa relativă a fracțiunii hidrofile; O= masa relativă a fracțiunii lipofile. Formula a fost stabilită empiric de M.C.Griffin în anul 1950.

Denumirea chimică internațională (DCI); 1-oleil[10- clor-2- acetyl – 4 – sulfat propan],2-palmitil,3 stearil glicerină.

Mod de lucru la prepararea supozitorului¹⁴

Într-un cristalizor din sticlă termorezistentă se introduc pe rând substanțele din rețeta supozitorului respectiv; substanța activă (STA), uleiul de cocos și gelatina. Acestea se încălzesc pe baia de apă la temperatura de 40°C. Cu ajutorul unei spatule din lemn se omogenizează ingredientele cu substanța activă.

Se adaugă cei doi conservanți, nipaginul și nipasolul. Se continuă omogenizare până se obține o masă compactă.

Masa de supozitor, astfel obținută se toarnă în forme utilizabile, pentru uz rectal, se folosesc forme de torpilă, cu diametru bazei de 8-10 mm; lungime de 20-30 mm, masa totală 1,2g.

Compoziția chimică a uleiului de cocos:

acid capronic= 9%; acid caprilic = 10%; acid lauric 52%; acid meristic 19%; acid palmitic 11%; acid oleic 8%; alți acizi saturați și nesaturați = 5,3%

Exemplu 1. Capsula enterosolubilă moale folosită în terapia adenomocarcinomului de colon, obținută conform invenției cu următoarea compoziție chimică:

1-oleil-[10-(1-clor-2-acetyl-4- sulfat propan)]-2- palmitil-3-stearil glicerină -----0,6g

ulei de cocos (cocos nucifera) -----0,5g

p-hidroxibenzouat de n- propil (nipasol) -----0,1g

p-hidroxibenzouat de metal (nipagin) -----0,01g

Caracteristica principală a acestui tip de capsulă este aceea că este rezistentă în mediul acid din stomac, pH 1,5- 2,0 cât și în mediul slab alcalin din duoden (8,0-8,5). Învelișul din care este făcut corpul capsulei face ca aceasta să se deschidă la nivelul colonului, acolo unde substanța activă din capsulă acționează.

Exemplu 2. Supozitor folosit în cazul cancerului colono-rectal, obținut conform invenției are următoarea compoziție chimică:

1-oleil-[10-(1-clor-2-acetyl-4- sulfat propan)]-2- palmitil-3-stearil glicerină -----0,6g

ulei de cocos (cocos nucifera) -----0,5g

p-hidroxibenzouat de n- propil (nipasol) -----0,1g

p-hidroxibenzouat de metal (nipagin) -----0,01g

gelatină -----1,0g

Exemplu 3. Capsula gastrosolubilă în cazul cancerului gastric sau ulcer gastric, obținută conform invenției:

1-oleil-[10-(1-clor-2-acetyl-4- sulfat propan)]-2- palmitil-3-stearil glicerină -----0,6g

ulei de cocos (cocos nucifera) -----0,5g

p-hidroxibenzouat de n- propil (nipasol) -----0,1g

p-hidroxibenzouat de metal (nipagin) -----0,01g

REVEDICĂRI,

1.Procedeu de obținere a reacției de adiție, caracterizat prin aceea că α -epiclorhidrina [F], se adăunează la sulfatul de triglyceride, [E₁] și [E₂] în prezența acidului sulfuric diluat 36-38% ,[G] la temperature de 96-98°C, timp de 180-190 minute la reflux, pH 3,0 – 3,5; raport molar sulfat de triglyceride : α - epiclorhidrină 1:2

2.Procedeu de sinteză a reacției de acetilare, caracterizat prin aceea că anhidrida acetică (CH₃O)₂O notată [I] în schema de reacție înlocuiește hidrogenul din gruparea [OH], formele izomere [F₁], [F₂] în prezența pyridinei, C₅H₅N, notată cu [J] în schema de reacție, la temperature de 95 -96° C, timp de 1,5 ore la reflux, raport molar 1:1.

3. Capsulă gelatinoasă enterosolubilă moale, caracterizată prin aceea că este constituită din:

1-oleil-[10-(1-clor-2-acetyl-4-sulfat propan)]-2- palmitil-3-stearil glicerină	-----0,6g
uei de cocos (cocos nucifera)	-----0,5g
p-hidroxibenzouat de n- propil (nipasol)	-----0,1g
p-hidroxibenzouat de metal (nipagin)	-----0,01g

4.Supozitor sub formă de torpilă caracterizat prin aceea că este constituit din:

1-oleil-[10-(1-clor-2-acetyl-4- sulfat propan)]-2- palmitil-3-stearil glicerină	-----0,6gă
uei de cocos (cocos nucifera)	-----0,5g
p-hidroxibenzouat de n- propil (nipasol)	-----0,1g
p-hidroxibenzouat de metal (nipagin)	-----0,01g
gelatină	-----1.0g