



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015005553-6 A2

(22) Data do Depósito: 12/03/2015

(43) Data da Publicação: 26/12/2017



(54) Título: COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER

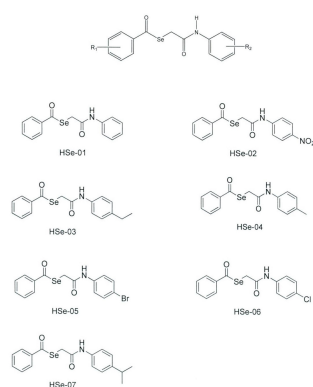
(51) Int. Cl.: C07C 391/00; A61P 35/00; A61P 35/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO, UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

(72) Inventor(es): MANOEL ADRIÃO GOMES FILHO; ELLEN CORDEIRO BENTO DA SILVA; DIEGO DE SOUZA DANTAS; PETRÔNIO FILGUEIRAS DE ATHAYDE FILHO; HELIVALDO DIÓGENES DA SILVA SOUZA; BRUNO FREITAS LIRA; ROXANA PEREIRA FERNANDES DE SOUZA; ERICKA FERNANDA FERREIRA DE QUEIROZ

(57) Resumo: COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER. A presente invenção refere-se a compostos sintéticos, obtidos a partir do ácido selenoglicólico, que possuem ação citotóxica e apoptótica in vitro em linhagens celulares de vários tipos de cânceres, a exemplo do adenocarcinoma mamário, osteosarcoma, Leucemia aguda e crônica, câncer de laringe e esôfago. Assim, estes compostos podem ser utilizados para o tratamento de doenças oncológicas em humanos e animais.

Figura 1



**COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO
PARA TRATAMENTO DO CÂNCER**

[001] A presente invenção está inserida no campo da química farmacêutica e da oncologia. Mais particularmente, esta invenção refere-se a compostos sintéticos obtidos a partir do ácido selenoglicólico, os quais possuem ação citotóxica e apoptótica *em linhagens celulares* de vários tipos de cânceres, a exemplo do adenocarcinoma mamário, osteosarcoma, leucemia aguda e crônica, câncer de laringe e de esôfago. A presente invenção aplica-se a medicina humana e veterinária.

[002] O selênio é um não metal, subproduto obtido a partir de resíduos da purificação eletrolítica de metais nobres em âmbito industrial e também encontrado no solo e em alguns alimentos da nutrição animal como carnes, vegetais e água.

[003] Além de suas propriedades nutricionais o mineral selênio faz parte de uma enzima antioxidante, a glutathione peroxidase, que atua no interior da célula convertendo compostos tóxicos em atóxicos, resultando na redução dos níveis de oxidantes.

[004] O selênio é um importante micronutriente que desempenha funções antioxidantes; ativa outros antioxidantes com baixo peso molecular, a exemplo da Q10, Vitaminas C e E; atua na conversão de células T4 para T3; previne doenças crônicas e melhora a função imunológica do organismo. Seu efeito varia em função da concentração em que é utilizado, sendo um antioxidante indireto quando em níveis baixos e um pró-oxidante com atividade citotóxica quando em valores elevados.

[005] Em contrapartida, a deficiência deste mineral relaciona-se com diminuição na síntese de anticorpos e proliferação de linfócitos, diminuição da resistência à

infecções e aumento considerável do processo de tumorigênese.

[006] O desenvolvimento de uma terapia segura e eficaz para o tratamento do câncer tem sido o alvo de muitas pesquisas. Com relação aos quimioterápicos, estes precisam ter uma ação antitumoral potencial, porém com baixa toxicidade ou até mesmo ação protetora, face à toxicidade de outros tratamentos empregados conjuntamente no cuidado do paciente com Câncer; a exemplo da radioterapia ou quimioterapia complexa.

[007] A associação entre o selênio e o câncer vem sendo estudada há mais de 25 anos. As evidências disponíveis confirmam seu papel como agente protetor contra o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, quando testado isoladamente ou com outros agentes antioxidantes.

[008] Somado ao anteriormente exposto, o estresse oxidativo tem sido reconhecido como um alvo específico do tumor para o desenho racional de novos agentes anticâncer. Entre os compostos que modulam a oxirredução, os compostos de selênio vem sendo mais amplamente estudados devido ao seu potencial promissor como quimioterápico, chamando a atenção de oncologistas e pesquisadores da química farmacêutica.

[009] Alguns documentos de patente já utilizam o selênio, a exemplo do PI 0605813-2 e 0621015-5 que descreve formas de suplementação nutricional enriquecida com selênio. A PI 8000786-4 demonstra o processo para a separação do selênio e preparação de compostos contendo selênio.

[010] A patente PI 9913339-3/ W00012101 descreve o processo de preparação de composições farmacêuticas para pacientes com síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Nesses

casos, o selênio nas concentrações pré-definidas atua pela diminuição na liberação de citocinas.

[011] A Patente BR 1020130340502 demonstra um processo para a obtenção de derivados de ácidos selenoglicólicos, com ação antibacteriana, e a preparação de remédios adjuvantes de antibióticos.

[012] A presente invenção difere das patentes acima citadas por tratar de moléculas sintéticas, cujo uso não se aplica à Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica nem a suplementação nutricional. Neste caso, a aplicação é destinada para atuar nos eventos proliferativos malignos, por meio da indução da apoptose nas neoplasias malignas.

[013] A presente invenção difere ainda dos documentos citados anteriormente por se tratar de moléculas com alta seletividade para células tumorais, em detrimento de células normais, e pela necessidade de baixas concentrações para produzir a ação citotóxica.

[014] A presente invenção refere-se aos compostos farmacêuticos representados pela fórmula estrutural I (Figura 1), e algumas das variações do radical R2, que exibem função citotóxica frente à células tumorais. Os compostos foram codificados de HSe-01 a Hse-07.

[015] Em um aspecto particular, os compostos da invenção apresentam baixa atividade citotóxica sobre células normais, porém, possuem ação citotóxica e apoptótica *in vitro* sobre as linhagens celulares oncogênicas MCF-7 (carcinoma de mama humano), HEP-2 (carcinoma humano de laringe), HL-60 (Leucemia promielocítica aguda humana) e HOS (Osteosarcoma Humano).

[016] Em um outro aspecto da invenção, os compostos da invenção são caracterizados por serem úteis no tratamento do câncer.

[017] Em um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso dos compostos da invenção para a preparação de medicamentos para tratar câncer.

[018] A presente invenção refere-se aos compostos farmacêuticos sintéticos, codificados como Hse, derivados do ácido selenoglicólico e representados genericamente pela fórmula estrutural I, como mostrado na figura 1.

[019] Uma vantagem da invenção se refere aos compostos Hse que não apresentam grupos carbamatos, tiocarbamato ou β -D-glucopiranosídeo, resultando em uma baixa atividade citotóxica sobre células saudáveis. Em contrapartida, apresenta um potente efeito citotóxico em várias linhagens tumorais humanas, tais como: MCF-7 (carcinoma de mama humano), HEP-2 (carcinoma humano de laringe), HL-60 (Leucemia promielocítica aguda humana) e HOS (Osteosarcoma Humano).

[020] Os compostos da invenção também apresentam a vantagem de ser pouco tóxico para células mononucleares de sangue periférico humano, demonstrando maior seletividade para células malignas; em alguns casos até 22 vezes mais do que o mínimo aceitável. Na linhagem HL-60, os compostos da invenção promovem perda da integridade de membrana das células tumorais, induzem apoptose significativa e efeito concentração-dependente. Os compostos promovem um aumento no número de eventos apoptóticos, já a partir das menores concentrações empregadas, bem como, promovem despolarização mitocondrial superior a doxorrubicina, quimioterápico

atualmente utilizado na clínica para o tratamento de vários tipos de tumor.

[021] A presente invenção ainda apresenta a vantagem de que os compostos apresentam baixa atividade citotóxica sobre células saudáveis, porém, possui ação citotóxica e apoptótica sobre as linhagens celulares oncogênicas MCF-7, HOS, HL-60 e HEP-2.

[022] Em um outro aspecto, particularmente, os compostos da patente de invenção são caracterizados por induzir apoptose em linhagens oncogênicas de diferentes tipos de câncer, em baixas concentrações, o que os torna útil como medicamento no tratamento do câncer.

[023] Os exemplos citados a seguir são meramente ilustrativos, devendo ser empregados somente para uma melhor compreensão da presente invenção. Assim, não devem ser utilizados com o intuito de limitar os objetos descritos.

[024] As células empregadas nos testes de atividade citotóxica da presente invenção foram obtidas do banco de células do Rio de Janeiro (Brasil). As células cresceram em garrafas para cultivo celular (25 cm²) contendo meio RPMI 1640 (para as células HL-60 e MCF-7) ou meio MEM (para linhagens Hep-2 e HOS), suplementados com 10% FBS e 1% de antibióticos (100 UI/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 25 µg/mL de anfotericina B). As células PBMC foram isoladas do sangue de voluntários sadios em gradiente de Percoll.

[025] As células foram mantidas em incubadoras com atmosferas de 5% de CO₂ a 37 °C. O crescimento das células foi acompanhado diariamente, por meio da visualização das células em microscópio de inversão (MOTICTM AE30, Hong kong, China). Quando o crescimento celular atingia

confluência próximo a 100% da área da garrafa de cultivo, o meio era trocado para renovação dos nutrientes e era feita a passagem das células. Para as células aderentes, utilizava-se tripsina 1x para auxiliar o desprendimento das mesmas nas garrafas de cultura.

[026] **Exemplo 1.** Atividade Citotóxica comparada dos compostos da patente de invenção frente às linhagens oncogênicas humanas **MCF-7, HL-60 e HOS** versus células normais PBMC. A toxicidade comparada foi avaliada nos seguintes tipos celulares: nas linhagens oncogênicas humanas **MCF-7, HL-60 e HOS**, e células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMC) de doadores voluntários sadios.

[027] A avaliação do potencial citotóxico da substância teste foi realizada através do método MTT, após 24 horas de incubação. Este ensaio consiste na redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenilterazólio), que é hidrossolúvel e de cor amarelada em cristais de formazan, na cor azul-púrpura e mensurado por meio colorimétrico.

[028] Inicialmente, as células foram contadas e plaqueadas em placas de 96 poços na concentração de 2×10^4 para células aderentes (MCF-7 e HOS) e 7×10^4 para células em suspensão (HL-60 e PBMC). Estas foram incubadas com oito concentrações crescentes (0,395 a 50,0 µg/mL) dos compostos Hse-02, Hse-05, Hse-06 e Hse-07, além da doxorubicina (controle positivo), as quais foram diluídas em DMSO. O controle negativo recebeu igual volume do veículo utilizado para a diluição das drogas.

[029] Após um período de 24 horas de incubação, foi adicionado, a cada poço, 20 µL de MTT (5 mg/mL), para uma concentração final de 0,45 µg/mL por poço. Após três horas,

os cristais de formazan foram dissolvidos em 100 μ L de DMSO. Em espectrofotômetro de placas (Multiskan™ GO, Thermo Scientific, USA), cada poço foi agitado individualmente por 5 minutos, para completa solubilização dos cristais de formazan e a absorbância foi avaliada no comprimento de onda de 570 nm.

[030] Com os dados obtidos de três experimentos independentes, cada um em duplicata, curvas de concentração-resposta foram desenhadas e o valor de CI_{50} calculado, que é a concentração que inibe 50% do crescimento celular, a partir de uma regressão não-linear utilizando-se o software GraphPad Prism, versão 5.0. Obteve-se também, a partir desse ensaio, o percentual de células viáveis após o período de 24 horas, nas diferentes concentrações testadas.

[031] Os gráficos apresentados nas Figuras 1, 2, 3 e 4 mostram que os compostos HSe são citotóxicos, após 24 h de tratamento, para todas as células tumorais, em caráter concentração-dependente. Os valores de CI_{50} , expressos em μ g/mL, demonstram que os compostos promovem atividade citotóxica nas três linhagens tumorais, com maior atividade nas células HL-60.

[032] Exemplo 2. Avaliação da integridade de membrana. A avaliação da integridade de membrana das células HL-60 foi conduzida em citômetro de fluxo, utilizando o iodeto de propídeo como corante hidrofílico, permeável apenas em células com membrana rompida, e o Diacetato carboxilfluorescente, marca apenas células com membrana íntegra após sofrer a ação das esterases intracelulares.

[033] As concentrações selecionadas foram baseadas nas curvas concentração-resposta, obtidas no ensaio de MTT com

estas células. Foram realizados dois experimentos independentes, cada um em duplicata. Foram lidos 5000 eventos por amostra em citômetro de fluxo e os resultados expressos em valores percentuais médios $\pm$ EPM, conforme apresentado na figura 5.

[034] A partir deste ensaio observa-se redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) da proliferação celular para todas as concentrações dos compostos Hse-02, Hse-05, Hse-06 e Hse-07.

[035] Exemplo 3. Investigação do padrão de morte celular envolvido na ação citotóxica dos compostos em células HL-60. Para avaliar o padrão de morte celular realizou-se o ensaio de coloração diferencial com laranja de acridina e brometo de etídio, em microscopia de fluorescência, com três experimentos independentes, em duplicata cada. As concentrações selecionadas foram baseadas nas curvas concentração-resposta obtidas no ensaio de MTT com estas células.

[036] A partir da leitura de 300 células por amostra, foi então calculado a frequência relativa, para cada evento (células viáveis, necrose e apoptose) por experimento, e os resultados apresentados na figura 6.

[037] Os compostos da patente de invenção (Hse-02, Hse-05, Hse-06 e Hse-07) apresentaram atividade apoptótica concentração-dependente para as células HL-60. Os compostos Hse-02 e Hse-07, a partir da concentração de 6,25 $\mu\text{g/mL}$, diminuíram o percentual de células viáveis, enquanto que para os compostos Hse-05 e 06, observa-se uma redução significativa no número de células viáveis, a partir da maior concentração testada (12,5 $\mu\text{g/mL}$). Com relação aos eventos apoptóticos, o composto Hse-07 determina maior

incremento do mesmo, apresentando diferença significativa com relação ao grupo controle na menor dose testada (3,12 µg/mL).

[038] Exemplo 4. Efeito do tratamento com os compostos da invenção no potencial de membrana mitocondrial. A remodelação mitocondrial e liberação de fatores apoptóticos são eventos característicos que marcam a ativação da via intrínseca da apoptose. Para avaliar se a via mitocondrial estava envolvida no efeito inibitório dos compostos a base de selênio, realizou-se o ensaio de JC-1, por microscopia de fluorescência, que avalia o potencial da membrana mitocondrial. As células HL-60 foram tratadas com diferentes concentrações dos compostos de selênio estudados (3,12; 6,25 e 12,5 µg/mL), com o veículo (Controle negativo - CN) e com a Doxorubicina (0,78 µg/mL), por 24 h e os resultados estão apresentados na figura 7.

[039] Todos os compostos de selênio em todas as concentrações analisadas, promoveram uma maior despolarização da membrana mitocondrial estatisticamente significativas, quando comparadas ao controle negativo. Além disso, o Hse-02, nessa linhagem tumoral e na concentração de 12,5 µg/mL, provocou uma despolarização superior à doxorubicina, utilizada como controle positivo nesse ensaio ($p < 0,001$).

[040] Breve descrição das Figuras. As características e vantagens da presente invenção se tornarão aparentes na descrição detalhada das incorporações preferidas da invenção, com referência às figuras anexas.

[041] Figura 1. Fórmulas estruturais dos compostos de invenção. Alguns exemplos de estruturas químicas possíveis. HSE-01 Se-(2-oxo-2-(fenilamino))benzoselenoato de etila; HSe-02 = Se-(2-oxo-

2-(4-nitrofenilamina))benzoselenoato de etila, HSe-03 Se-(2-oxo-2-(4-etilfenilamina))benzoselenoato de etila, HSe-04 Se-(2-oxo-2-(4-metilfenilamina))benzoselenoato de etila, HSe-05 = Se-(2-oxo-2-(4-bromofenilamina))benzoselenoato de etila, HSe-06 Se-(2-oxo-2-(4-clorofenilamina))benzoselenoato de etila, HSe-07 = Se-(2-oxo-2-(4-isopropilfenilamina))benzoselenoato de etila.

[042] Figura 2. Citotoxicidade dos compostos Hse-02, Hse-05, Hse-06 e Hse-07 (gráficos de A a D respectivamente) e da doxorubicina (gráfico E) frente à linhagem tumoral MCF-7, avaliada pelo método de MTT, após 24 h de tratamento. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de três experimentos independentes. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ comparado com o controle (C).

[043] Figura 3. Citotoxicidade dos compostos Hse-02, Hse-05, Hse-06 e Hse-07 (gráficos de A a D respectivamente) e da doxorubicina (gráficos E) frente à linhagem tumoral HL-60, avaliada pelo método de MTT, após 24 h de tratamento. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de três experimentos independentes. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ comparado com o controle (C).

[044] Figura 4. Citotoxicidade do composto Hse-02 frente à linhagem tumoral HOS, avaliada pelo método de MTT, após 24 h de tratamento. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de três experimentos independentes. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ comparado com o controle (C).

[045] Figura 5. Citotoxicidade dos compostos Hse-02, Hse-05, Hse-06 e Hse-07 (gráficos de A a D respectivamente) frente à linhagem de células PBMC (linfócito e monócitos), avaliada pelo método de MTT, após 24 h de tratamento. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de três experimentos

independentes. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ comparado com o controle(C).

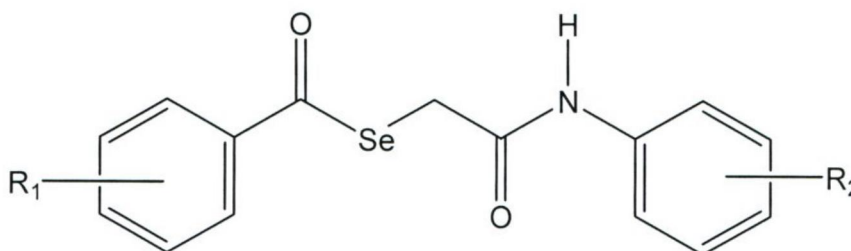
[046] Figura 6. Avaliação da integridade de membrana por citômetro de fluxo. As células HL-60 foram incubadas com diferentes concentrações dos compostos a base de selênio por 24 horas. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de dois experimentos independentes, realizados em duplicata cada. Os dados foram comparados ao controle negativo pela ANOVA, seguido pelo teste Student Newman-Keuls. *** $p < 0.001$.

[047] Figura 7: Determinação dos percentuais dos eventos celulares (viabilidade celular, apoptose e necrose) em células HL-60, tratadas com diferentes concentrações dos compostos a base de selênio, por 24 horas. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de três experimentos independentes, realizados em duplicata cada. Os dados foram comparados ao controle negativo pela ANOVA, seguido pelo teste Student Newman-Keuls. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$.

[048] Figura 8: Avaliação da despolarização mitocondrial pelo ensaio JC-1, em microscopia de Fluorescência. As células HL-60 foram incubadas com diferentes concentrações dos compostos a base de selênio por 24 horas. Os dados correspondem à média $\pm$ EPM de dois experimentos independentes, realizados em duplicata cada. Os dados foram comparados ao controle negativo pela ANOVA, seguido pelo teste Student Newman-Keuls. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de formula estrutural



Onde: R_1 e R_2 são independentemente, H, OH, Cl, Br, F, OCH_3 , NO_2 , grupos alquilas variando de 1 a 10 átomos de carbonos, ligado a qualquer um dos carbonos da posição orto, meta ou para dos anéis aromáticos CARACTERIZADO POR ser para tratar o câncer.

2. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para tratar o câncer hormônio dependente, originado a partir de um câncer andrógeno ou estrogênio dependente.

3. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para tratar o câncer relacionado com a proliferação descontrolada de células tumorais de humanos e animais, preferivelmente nas linhagens MCF-7, Hep-2, HOS e HL-60.

4. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para tratar o câncer do sistema nervoso como o tumor cerebral; do tecido hematopoiético, como a leucemia; câncer do sistema osteomuscular e tegumentar, preferivelmente para tratar o osteosarcoma, câncer de pele.

5. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para tratar câncer do sistema glandular ou reprodutor, preferivelmente para tratar o adenocarcinoma mamário, câncer de tireoide, câncer de hipófise, câncer de fígado, câncer do pâncreas, o câncer de próstata, câncer de útero, câncer de ovário, câncer de testículo.

6. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para tratar câncer do sistema aéreo e digestório, preferivelmente para tratar o câncer de boca, câncer de laringe, câncer de faringe, câncer de esôfago, câncer de traqueia, câncer de pulmão, câncer de estômago, câncer do intestino, câncer do reto.

7. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para preparar um medicamento administrado durante a radioterapia, como um agente radiosensibilizador no tratamento do câncer.

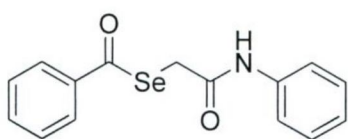
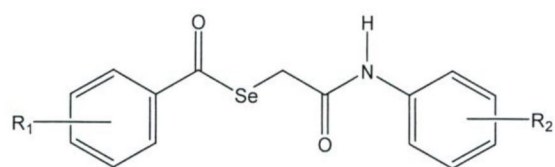
8. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO POR ser para preparar um medicamento administrado como um agente citotóxico ou citostático no tratamento do câncer.

9. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com as reivindicações anteriores, CARACTERIZADO POR o medicamento para tratar o câncer compreender de 0,001 % a 99,999% em massa de compostos da reivindicação 1 associado a um veículo biologicamente inerte e a um ou mais princípios farmacologicamente ativos, bem como a seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

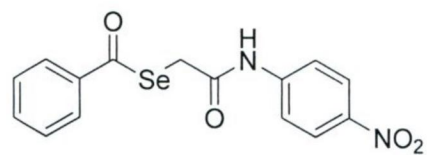
10. COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER de acordo com as reivindicações anteriores, CARACTERIZADO POR ser para preparar um medicamento administrável por via oral ou injetável para tratar o câncer.

Figuras

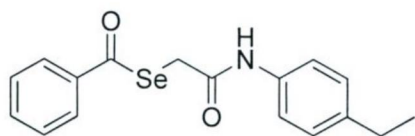
Figura 1



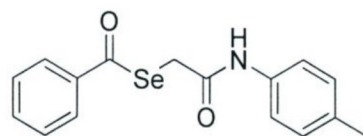
HSe-01



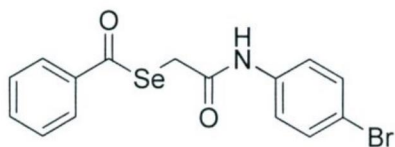
HSe-02



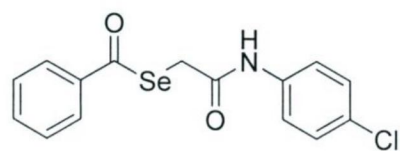
HSe-03



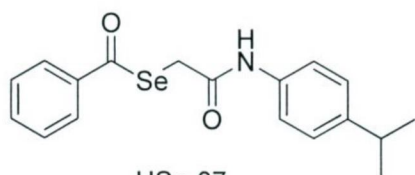
HSe-04



HSe-05



HSe-06



HSe-07

Figura 2

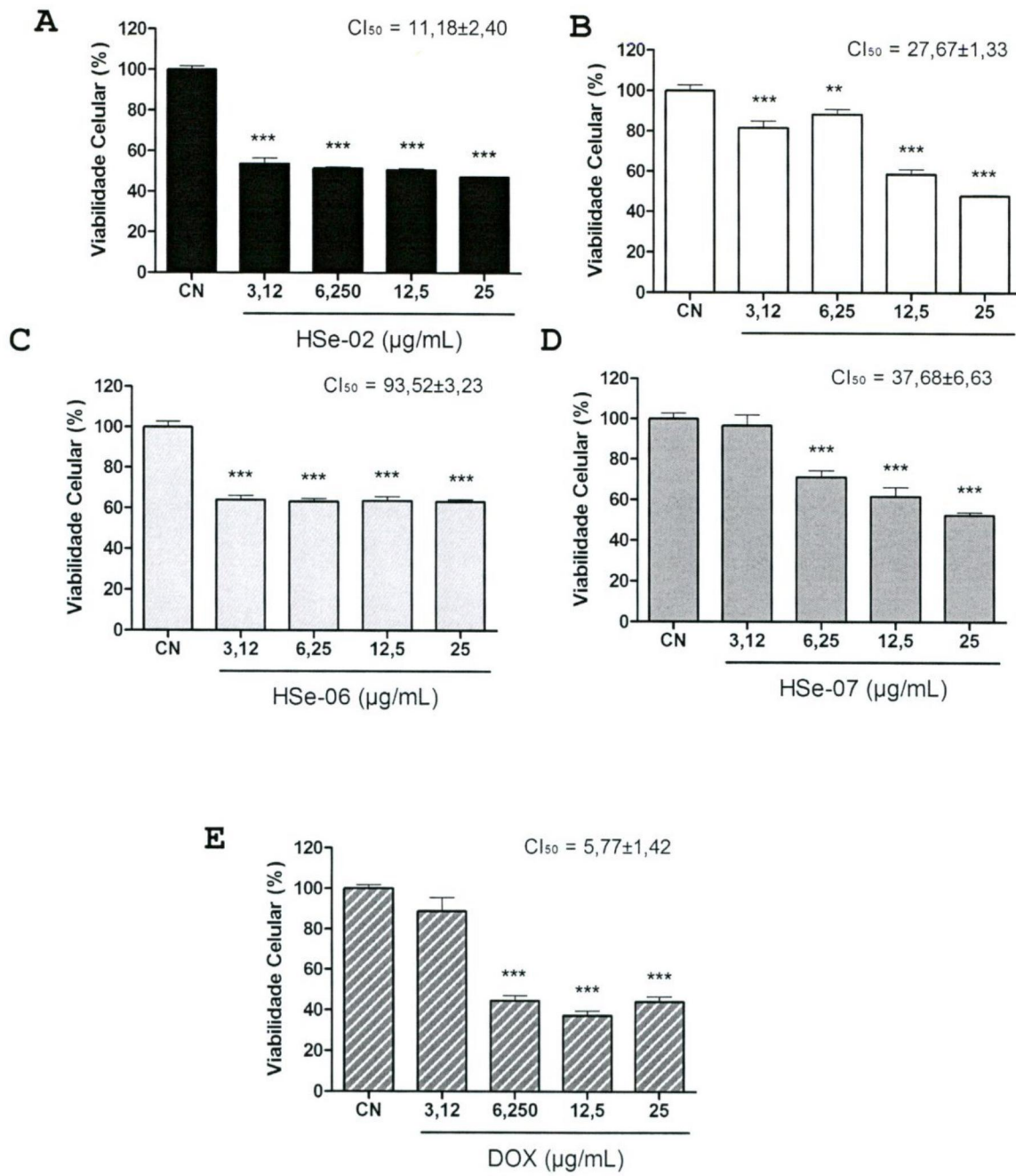


Figura 3

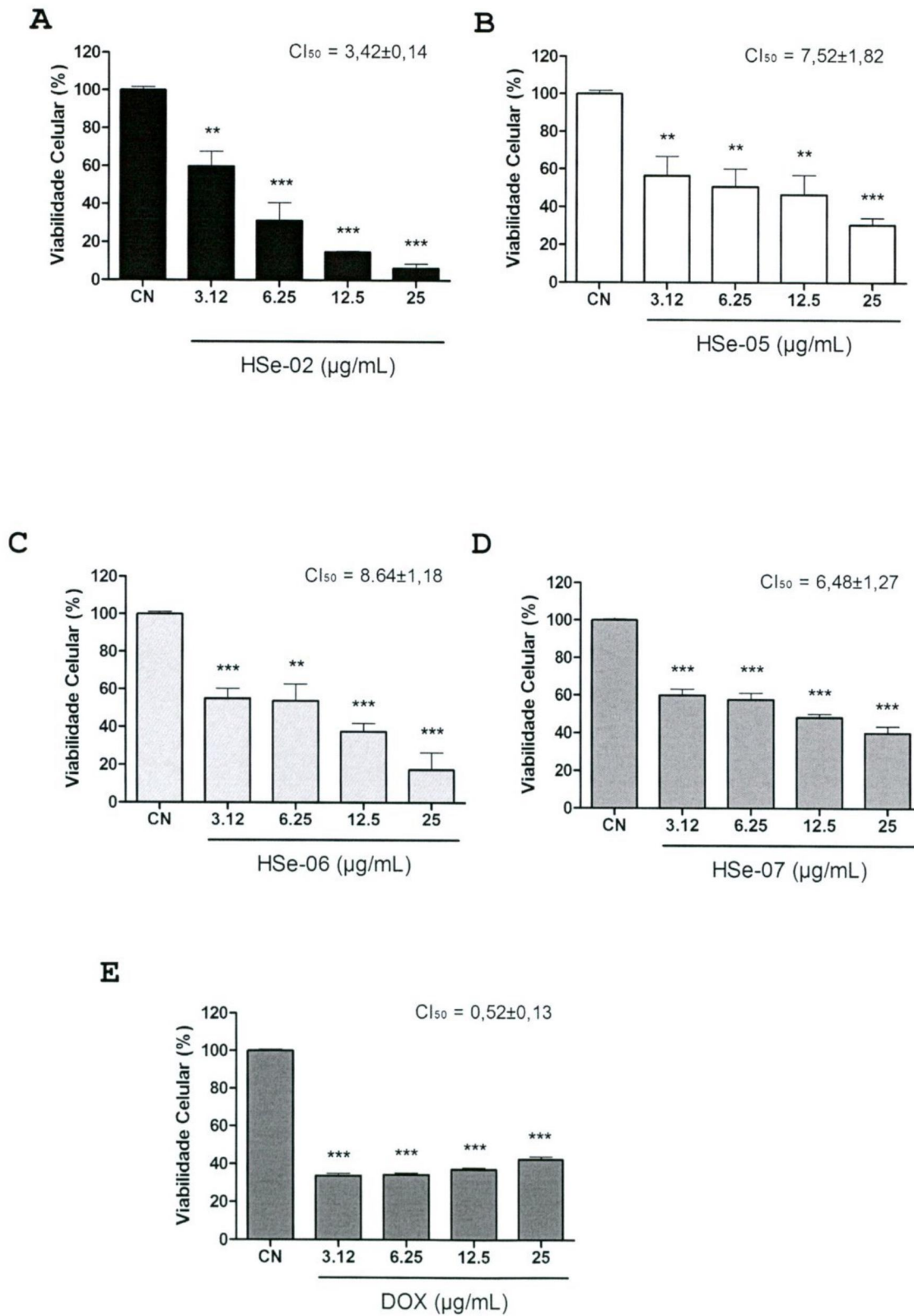


Figura 4

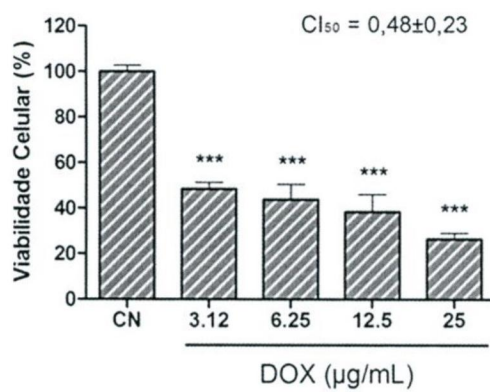
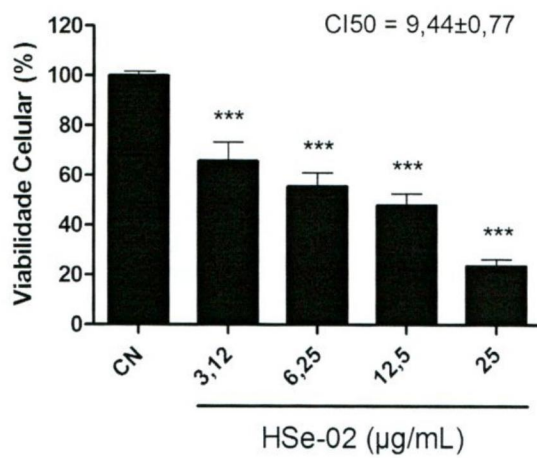


Figura 5

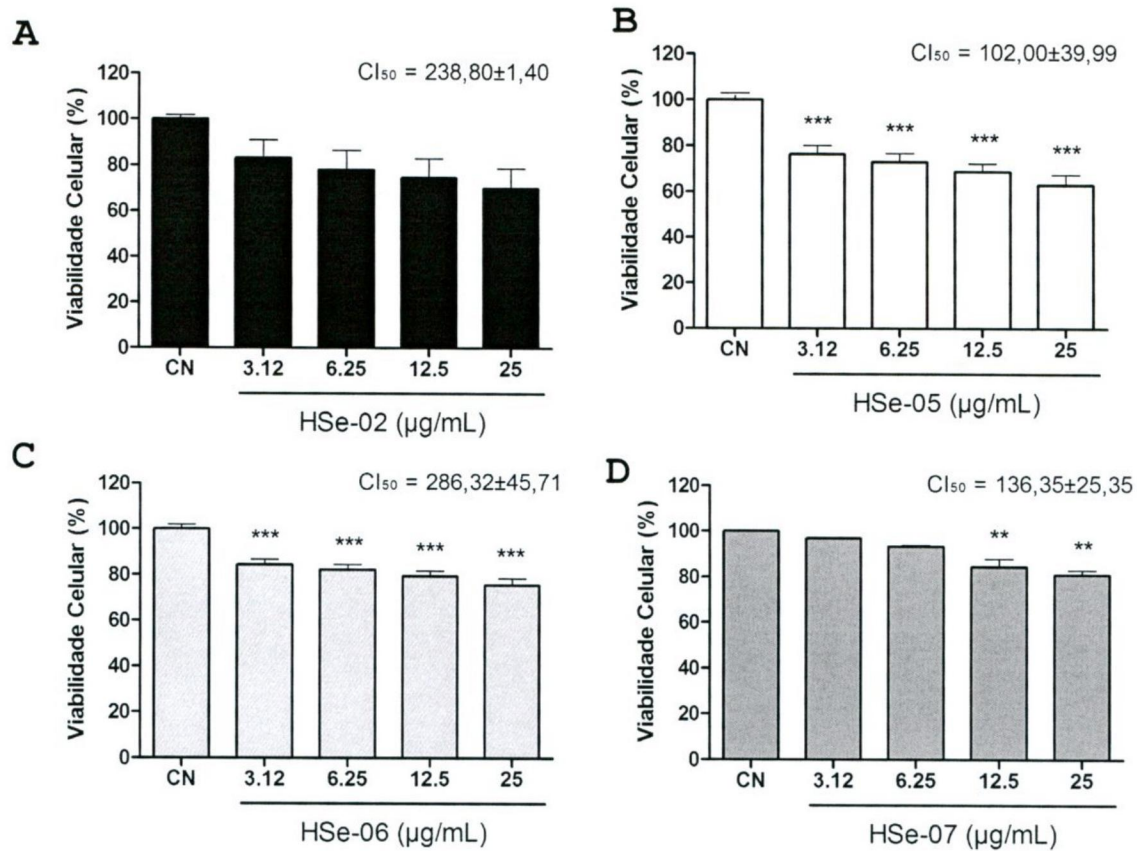


Figura 6

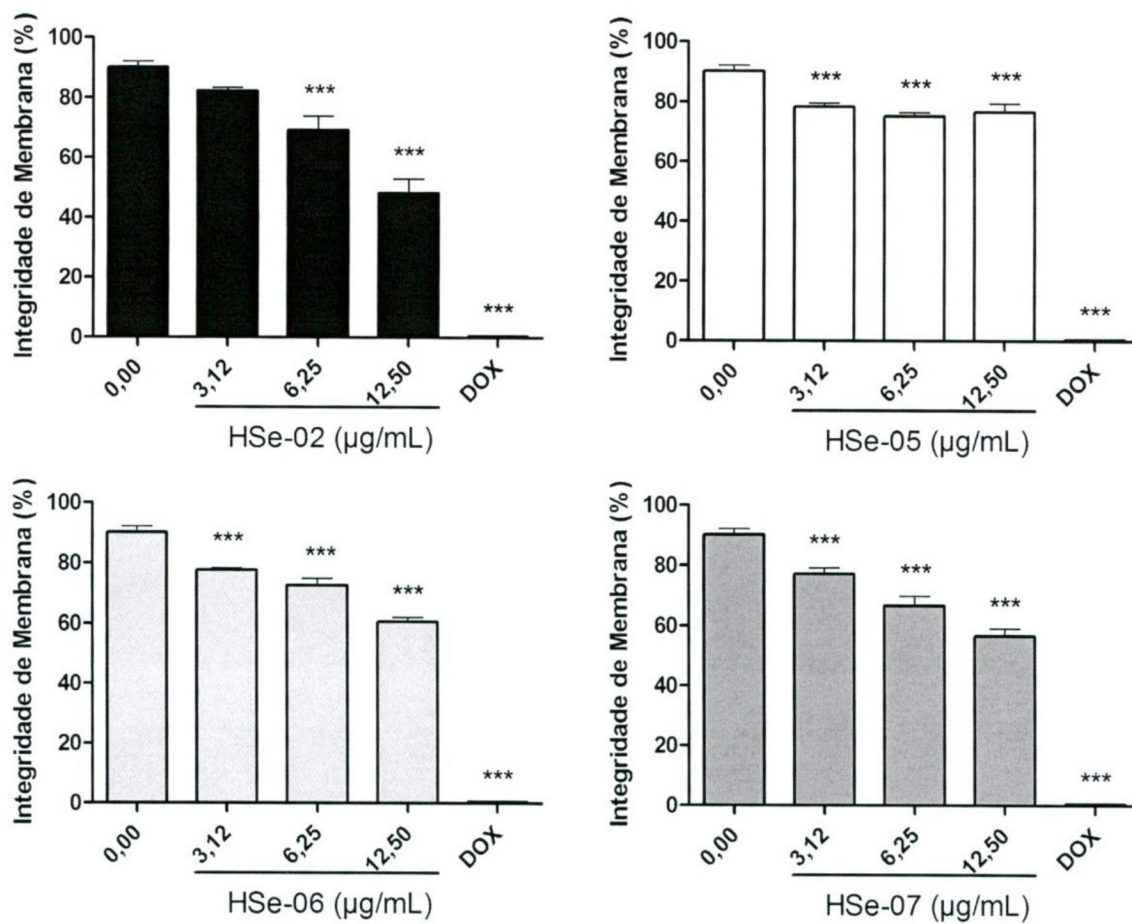
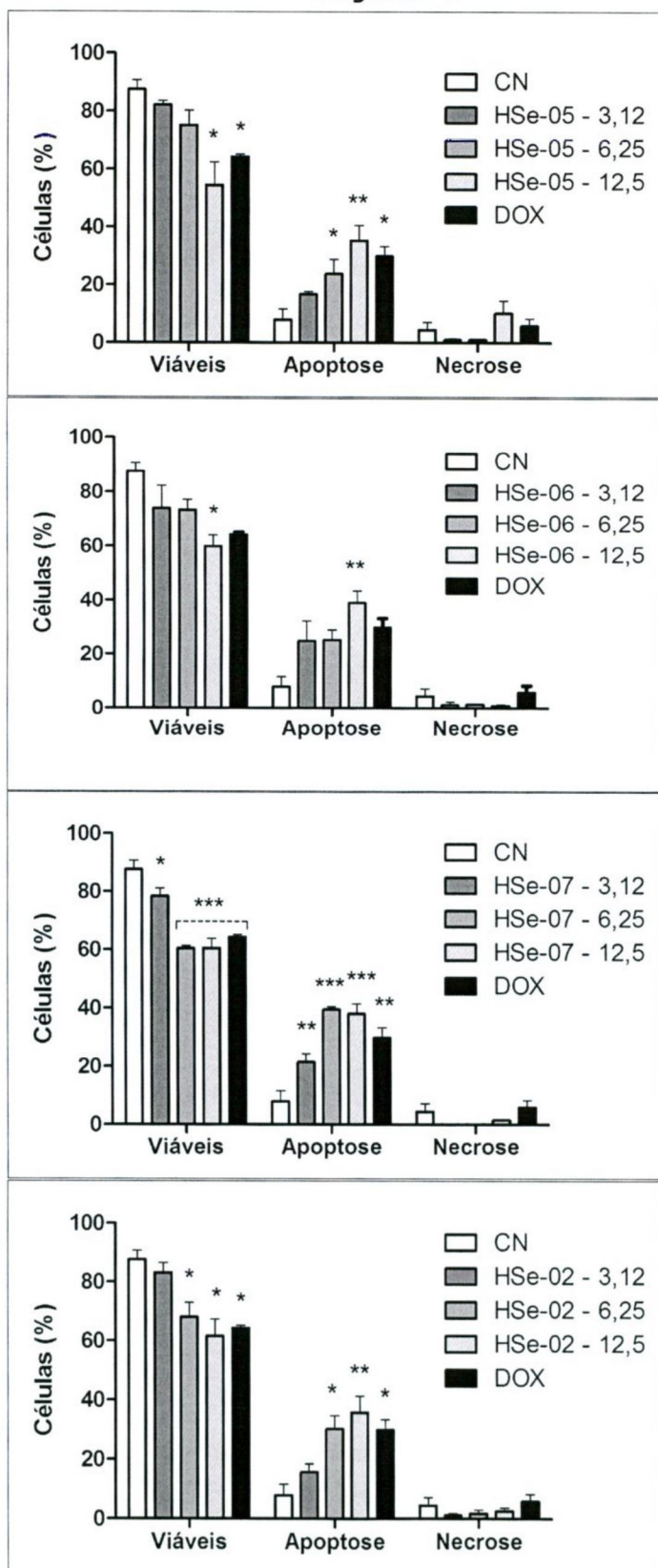
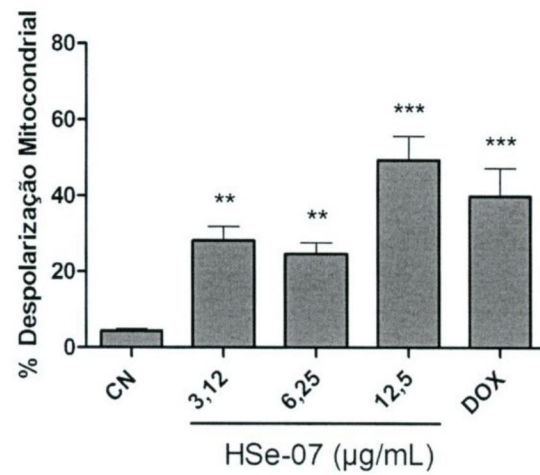
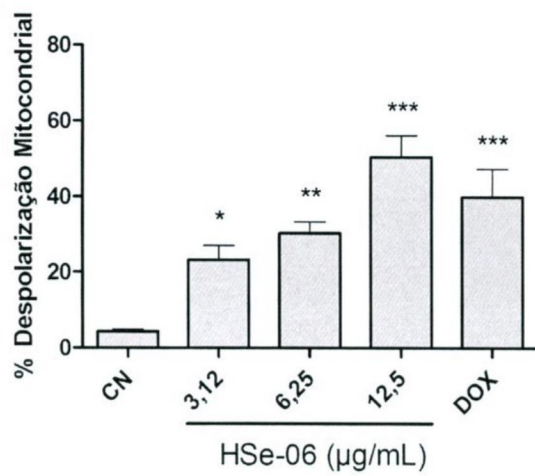
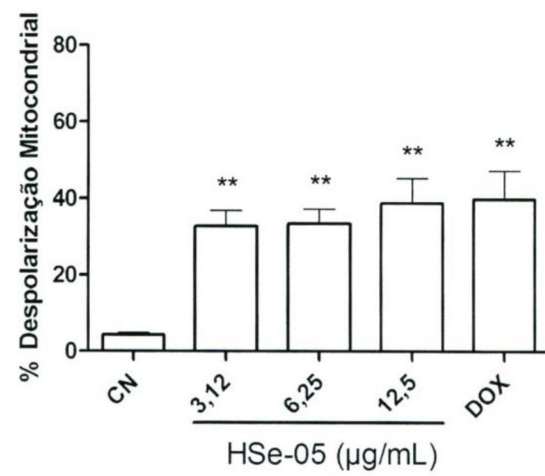
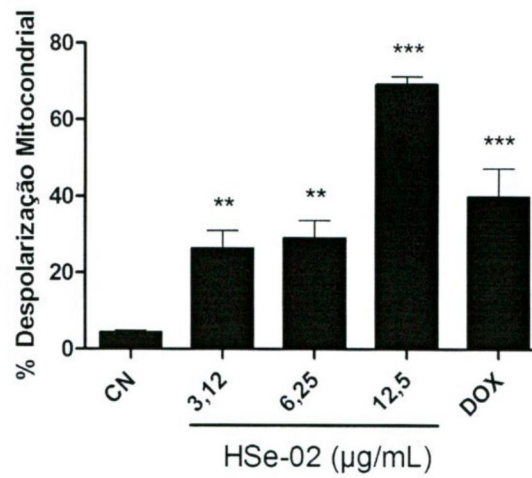


Figura 7





Resumo

"COMPOSTO FARMACÊUTICO DERIVADO DO ÁCIDO SELENOGLICÓLICO PARA TRATAMENTO DO CÂNCER" A presente invenção refere-se a compostos sintéticos, obtidos a partir do ácido selenoglicólico, que possuem ação citotóxica e apoptótica *in vitro* em linhagens celulares de vários tipos de cânceres, a exemplo do adenocarcinoma mamário, osteosarcoma, Leucemia aguda e crônica, câncer de laringe e esôfago. Assim, estes compostos podem ser utilizados para o tratamento de doenças oncológicas em humanos e animais.