



MD 4838 C1 2023.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4838** (13) **C1**  
(51) Int.Cl: *A61K 31/175* (2006.01)  
*A61K 31/30* (2006.01)  
*A61P 39/06* (2006.01)  
*C07F 1/08* (2006.01)  
*C07C 337/08* (2006.01)  
*C07C 47/56* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

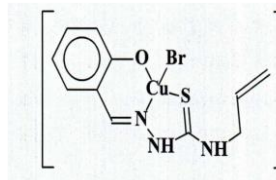
<p>(21) Nr. depozit: a 2022 0016 (22) Data depozit: 2021.11.23 (67) Numărul cererii transformate și data transformării: s 2021 0099; 2022.03.30</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2022.12.31, BOPI nr. 12/2022</p>
<p>(71) Solicitant: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GUDUMAC Valentin, MD; GRAUR Vasilii, MD; ȚAPCOV Victor, MD; ANDRONACHE Lilia, MD; CEBAN Emil, MD; PANTEA Valeriana, MD (73) Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p>	

(54) Utilizarea bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden}metil}fenolatocupru în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus coordinativ de cupru biologic activ din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei. Acest compus complex poate găsi aplicare în medicină în calitate de preparat, care, stimulând producerea și/sau activitatea catalazei în organism, poate preveni și/sau reduce dezvoltarea leziunilor celulare și tisulare, legate de acumularea excesivă a speciilor reactive ale oxigenului (SRO), precum și apariția patologiilor neurodegenerative, renale, cardiovasculare, aterosclerozei și carcinogenezei, și proceselor inflamatorii.

2  
Esența invenției constă în utilizarea bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden}metil}fenolato-cupru cu formula:



în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei.

Revendicări: 1

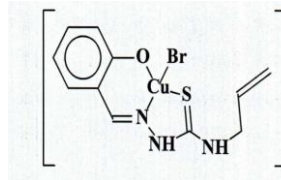
MD 4838 C1 2023.07.31

**(54) Use of bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ylcarbamothioyl)hydrazinylidene}methyl}phenolatocopper as a catalase production and/or activity stimulator**

**(57) Abstract:**

1  
The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use of a biologically active copper coordination compound of the class of transition metal thiosemicarbazidates as a catalase production and/or activity stimulator. This complex compound can be used in medicine as a drug which, by stimulating the production and/or activity of catalase in the body, can prevent and/or reduce the development of cellular and tissular lesions associated with excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS), as well as the occurrence of neurodegenerative, renal, cardiovascular pathologies, atherosclerosis and carcinogenesis, and inflammatory processes.

2  
Summary of the invention consists in the use of bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ylcarbamothioyl)hydrazinylidene}methyl}copper phenolate of the formula:



as a catalase production and/or activity stimulator.

Claims: 1

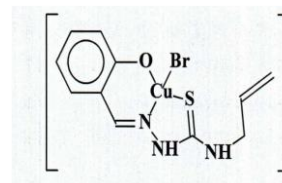
**(54) Использование бром-2-{{2-(проп-2-ен-1-илкарбамотиоил)гидразинилиден}метил}фенолятомеди в качестве стимулятора выработки и/или активности каталазы**

**(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к химии и медицине, а именно к использованию биологически активного координационного соединения меди из класса тиосемикарбазидатов переходных металлов в качестве стимулятора выработки и/или активности каталазы. Это комплексное соединение может найти применение в медицине в качестве препарата, который, стимулируя выработку и/или активность каталазы в организме, может предотвращать и/или уменьшать развитие клеточных и тканевых повреждений, связанных с избыточным накоплением реактивных форм кислорода (РФК), а также возникновение нейродегенеративных, почечных, сердечно-сосудистых патологий,

2  
атеросклероза и канцерогенеза, и воспалительных процессов.

Сущность изобретения состоит в использовании бром-2-{{2-(проп-2-ен-1-илкарбамотиоил)гидразинилиден}метил}фенолятомеди формулы:



в качестве стимулятора выработки и/или активности каталазы.

П. формулы: 1

**Descriere:**

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus coordinativ de cupru biologic activ din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei. Acest compus complex poate găsi aplicare în medicină în calitate de preparat, care stimulând producerea și/sau activitatea catalazei în organism, poate preveni și/sau reduce dezvoltarea leziunilor celulare și tisulare, legate de acumularea excesivă a speciilor reactive ale oxigenului (SRO), precum și apariția patologiilor neurodegenerative, renale, cardiovasculare, aterosclerozei și carcinogenezei, și proceselor inflamatorii.

S-a constatat că rezistența naturală față de stresul oxidativ în celulele canceroase umane indus de acidul ascorbic este mediată în principal de activitatea catalazei, iar silenciarea (stingerea) catalazei crește sensibilitatea acestor celule la stresul oxidativ (Klingelhoeffer, C., Kammerer, U., Koospal, M. et al. Natural resistance to ascorbic acid induced oxidative stress is mainly mediated by catalase activity in human cancer cells and catalase-silencing sensitizes to oxidative stress. BMC Complement Altern. Med. vol.12, no 61, 2012. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-61>).

S-a constatat că catalaza scade semnificativ aberațiile cromozomiale și, de asemenea, întârzie sau previne transformarea neoplazică spontană la șoareci în fibroblastele și keratinocitele epidermice (G. M. Jones, K. K. Sanford, R. Parshad, R. Gantt, F. M. Price, and R. E. Tarone. Influence of added catalase on chromosome stability and neoplastic transformation of mouse cells in culture. British Journal of Cancer, 1985, vol. 52, no. 4, p. 583-590). Tot așa, activitatea catalazei hepatice scade în prezența unei tumori în creștere, iar după ce tumoarea este înlăturată, această activitate revine la normal, fapt ce demonstrează importanța acestei enzime antioxidante în tumorigeneză (J. P. Greenstein, W. V. Jenrette, and J. White. The liver catalase activity of tumorbearing rats and the effect of extirpation of the tumors. Journal of the National Cancer Institute, 1941, vol. 2, p. 283-291).

Metodele de creștere a activității catalazei sunt importante pentru tratarea stresului oxidativ retinian asociat cu retinopatia diabetică (Courtney R. Giordano, Robin Roberts, Kendra A. Krentz, et al. Catalase Therapy Corrects Oxidative Stress-Induced Pathophysiology in Incipient Diabetic Retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015, no 56(5), p. 3095-3102).

Astfel, catalaza este una dintre enzimele antioxidante cruciale, care într-o măsură considerabilă atenuază stresul oxidativ prin distrugerea peroxidului de hidrogen celular. Deficiența sau funcționarea deficitară a catalazei este legată de patogeneza mai multor boli degenerative asociate vârstei, cum ar fi diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, anemia, vitiligo, boala Alzheimer și Parkinson, tulburarea bipolară, cancerul și schizofrenia (Ankita Nandi, Liang-Jun Yan, Chandan Kumar Jana, Nilanjana Das. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 19 pages, Article ID 9613090, <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>).

Prin urmare, stimularea terapeutică a producerii și/sau activității catalazei sau menținerea la un nivel fiziologic optimal al biosintezei catalazei este o contribuție nouă, deoarece substanțele bioactive care influențează asupra capacității de stimulare a producerii endogene a catalazei pot fi folosite în calitate de remedii pentru prevenirea și medicația diferitor boli (Gaspar, T., Domoki, F., Lenti, L., et al. Neuroprotective effect of adenoviral catalase gene transfer in cortical neuronal cultures. Brain research. 2009, no 1270, p. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.03.006>).

Este cunoscută o metodă de creștere a activității catalazei în eritrocitele pacienților cu diabet zaharat de tip II prin administrarea acestora cu metformină [1].

Dezavantajul acestei metode constă în faptul că ea este puțin eficientă, deoarece nu asigură o stimulare suficient de înaltă a activității catalazei.

Mai este cunoscută o metodă de creștere a producerii și/sau activității catalazei în linia celulară RAW264 asemănătoare macrofagelor de șoarece prin tratarea cu nitroprusiat de sodiu (SNP) și 1-hidroxi-2-oxo-3,3-bis-(2-aminoetil)-1-triazen (NOC18), care în concentrația maximă de 300 mkM/L cresc activitatea catalazei statistic concludent până la circa 150%, fapt ce protejează macrofagele de apoptoza indusă de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [2].

Dezavantajul acestei metode constă în faptul că ea este puțin eficientă, deoarece nu asigură o stimulare suficient de înaltă a activității catalazei.

Mai este cunoscută o metodă de creștere a activității catalazei în țesutul hepatic în carcinogeneza experimentală prin infuzii de cafea incorporată în hrana animalelor, fapt manifestat prin restabilirea catalazei din ficat, valorile acestei enzime apropiindu-se de condițiile animalelor sănătoase [3].

Dezavantajul acestei metode constă în faptul că ea este puțin eficientă, deoarece nu asigură o stimulare suficient de înaltă a activității catalazei.

Mai este cunoscută o metodă de creștere a activității catalazei în celulele mononucleare ale sângelui periferic (PBMC) prin tratarea cu melatonină, manifestată prin creșterea semnificativă a activității catalazei (CAT) cu 80% ( $p = 0,015$ ), comparativ cu celulele netratate [4].

Dezavantajul acestei metode constă în faptul că ea este puțin eficientă, deoarece nu asigură o stimulare suficient de înaltă a activității catalazei.

Mai este cunoscută o metodă de creștere a activității CAT prin tratamentul cu acid ursolic a diabetului zaharat experimental, manifestată prin creșterea semnificativă a acesteia (cu 60%,  $p < 0,05$ ), comparativ cu grupul de animale netratat [5].

Dezavantajul acestei metode constă în faptul că ea este puțin eficientă, deoarece nu asigură o stimulare suficient de înaltă a activității catalazei.

Mai este cunoscută o metodă de creștere a producerii și/sau activității catalazei în eritrocite prin tratarea cu fulerenol  $C_{60}(OH)_{36}$ , manifestată prin creșterea semnificativă a enzimei CAT cu 24% ( $p < 0,05$ ), comparativ cu eritrocitele netratate [6].

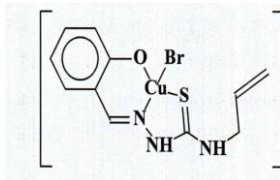
Dezavantajul acestei metode constă în faptul că ea este puțin eficientă, deoarece nu asigură o stimulare suficient de înaltă a activității catalazei.

În calitate de cea mai apropiată după esența tehnică și rezultatul obținut este metoda, care se bazează pe creșterea producției și/sau activității catalazei la un organism animal sau uman prin administrarea vitaminei  $D_3$  sau a derivaților ei [7].

Metoda menționată prezintă un șir de dezavantaje manifestate prin aceea că nu asigură stimularea suficient de înaltă a producției și/sau activității catalazei, iar utilizarea concomitentă a vitaminei  $D_3$  cu alți analogi ai acesteia crește riscul apariției hipervitaminozei D și a efectelor toxice ale acesteia.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în utilizarea în calitate de stimulator sintetic al producerii și/sau activității catalazei a compusului bromo-2-([2-(prop-2-en-1-ylcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru, cu scop de extindere a arsenalului de compuși sintetici cu activitate de stimulare a producției și/sau activității catalazei.

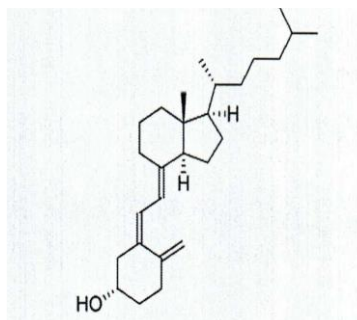
Esența invenției constă în utilizarea bromo-2-([2-(prop-2-en-1-ylcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru cu formula:



în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei.

Compusul dat, proprietățile lui și procedeele de sinteză sunt descrise în sursele (Graur, V. Designul și sinteza compușilor biologic activi ai metalelor 3D cu 4-alilcalcogensemicarbazone și derivații lor. Autoreferat al tezei de doctor în științe chimice. Chișinău, 2017, 30 p.; Gulea A., E. Zariciuc E., Graur V., Tsapkov V., Rudic V. The study of antimicrobial and antitumor activity of biometal coordination compounds of substituted salicylaldehyde 4-allylthio semicarbazones. International Scientific Conference on Microbial Biotechnology. 3rd edition. Chisinau. Moldova. October 12-13, 2016. Abstracts. p. 67-68).

În calitate de etalon pentru determinarea activității de stimulare a producerii și/sau activității catalazei s-a utilizat vitamina  $D_3$  cu formula:



Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul revendicat a activității de stimulare a producerii și/sau activității catalazei, care se manifestă prin stimularea activității concludente a catalazei eritrocitelor, ce depășește de 2,7 ori nivelul controlului, aceste valori fiind superioare în raport cu cele manifestate de vitamina D<sub>3</sub>, utilizată în calitate de cea mai apropiată soluție pentru determinarea capacității de stimulare a producerii și/sau activității catalazei.

Proprietatea stabilită a compusului bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru menționat este nouă, deoarece, până acum nu a fost descrisă utilizarea lui în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei.

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

Exemplu de utilizare a bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei.

Acțiunea compușilor bioactivi asupra catalazei eritrocitare a fost evaluată în experiențe pe un lot de 30 de șobolani albi, masculi, cu masa de 180...230 g, divizați în 3 loturi, a câte 10 animale în fiecare. Primul lot este lotul martor, a fost constituit din 10 animale, întreținute la un regim obișnuit alimentar de vivariu și cărora li s-a injectat subcutanat de 3 ori pe săptămâna soluție fiziologică, timp de 30 de zile.

Animalelor din loturile experimentale 2 și 3 li s-au administrat compuși bioactivi subcutanat de 3 ori pe săptămâna, pe parcursul a 30 de zile, în următoarea succesiune: lotul 2 - compusul coordonativ al cuprului - bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru (1,0 μM/kg), lotul 3- vitamina D<sub>3</sub> (20,0 μM/kg).

După 24 ore de la expirarea termenului experiențelor, a fost colectat sânge pentru evaluarea catalazei. Masa eritocitară, obținută după decantarea serului sangvin, a fost spălată de 3 ori cu ser fiziologic. Determinarea activității catalazei (CAT) a fost efectuată conform metodei descrise (Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабор. Дело, 1988, №1, p. 16-19). Determinarea a fost efectuată în microplăci cu 96 de godeuri în modul următor. Se măsoară câte 0,01 mL de material de cercetat (masa eritocitară diluată de 1000 ori cu apă distilată) și s-a adăugat câte 0,18 mL sol. 0,03% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. În probele martor în loc de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> s-a adăugat aceeași cantitate de apă distilată. Paralel s-au pregătit 3 probe paralele de referință, care conțin numai H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> și apă distilată. Probele s-au incubat timp de 10 min la temperatura de 37°C, apoi s-a adăugat câte 0,10 mL de soluție de 4% de molibdat de amoniu, s-a agitat și s-a măsurat absorbanta la 410 nm. S-a calculat diferența dintre absorbanta probei de referință și celei experimentale. Calcularea activității enzimatică se efectuează utilizând curba de calibrare și se exprimă în μmol pe s la 1 g Hb (μmol/s·g Hb).

Evaluarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programului computerizat StatsDirect. A fost calculată media aritmetică ± eroarea mediei (M±m). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație „p” (p<0,05).

Datele experimentale obținute privind studiarea proprietăților de stimulare a producerii și/sau activității catalazei de către bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru sunt prezentate în tabel, din care se observă, că compusul menționat manifestă activitate mai înaltă, decât cea produsă de vitamina D<sub>3</sub>, utilizată în calitate de soluția cea mai apropiată.

Influența bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru precum și a vitaminei D<sub>3</sub> asupra proprietăților de stimulare a producerii și/sau activității catalazei eritrocitare

Tabel

Grupurile de studiu	Catalaza, ILM/s.g.Hb
1. Lotul martor (grupul de control)	118,80±1,34 (100%)
2. Bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru (0,1 μM/kg)	50,8±2,66*** (270%)
3. Vitamina D <sub>3</sub> (cea mai apropiată soluție) (20 μM/kg)	28,6±1,42*#### (152%)

*Notă:* diferența statistic semnificativă cu lotul martor: \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ); diferența statistic semnificativă cu lotul cu bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru ### -  $p < 0,001$ ).

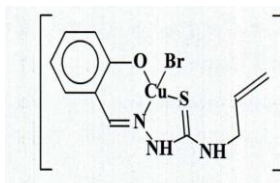
- 5 La animalele expuse acțiunii bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru s-a constatat o stimulare a producerii și/sau activității catalazei eritrocitare, care excedează de 2,7 ori valorile martorului, aceste valori fiind cu 56% ( $p < 0,001$ ) mai mari comparativ cu vitamina D. Aceasta indică existența unei sinteze excesive a catalazei la acțiunea acestui compus, fapt deosebit de important, stabilit de noi în premieră.
- 10 Semnificația importantă a fenomenului de stimulare a producerii și/sau activității catalazei reiese din posibilitățile largi de aplicare în practică a acestui stimulator. Astfel, acest compus ar putea fi folosit în calitate de remediu eficient pentru tratarea și prevenirea fibrozei renale indusă de deficiența catalazei (Mizuho Kobayashi, Hitoshi Sugiyama, Da-Hong Wang, et al. Catalase deficiency renders remnant kidneys more susceptible to oxidant tissue injury and renal fibrosis in mice. *Kidney International*, vol. 68, 2005, p. 1018-1031) sau tratarea unor forme ale infertilității (Park, Y.S., You, S.Y., Cho, S., et al. Eccentric localization of catalase to protect chromosomes from oxidative damages during meiotic maturation in mouse oocytes. *Histochem. Cell Biol.* 2016, no 146, p. 281-288).
- 15 Reieșind din capacitatea derivaților tiosemicarbazidei de a pătrunde ușor prin bariera hematoencefalică (Xue Fu, Yanshu Zhang, Wendy Jiang, et al. Regulation of Copper Transport Crossing Brain Barrier Systems by Cu-ATPases: Effect of Manganese Exposure, *Toxicological Sciences*, vol 139, Issue 2, June 2014, p. 432-451) împreună cu stabilitatea lor în fluxul sangvin, acest compus ar putea fi folosit pentru dezvoltarea unor noi metode eficiente de diagnostic timpuriu a maladiilor severe ale creierului, cum ar fi tumorile craniene și a metastazelor lor, precum și vizualizarea plăcilor A $\beta$  ai bolii Alzheimer.
- 20 De asemenea, acest compus ar putea fi extrem de util pentru dezvoltarea unor terapii eficiente ale disfuncțiilor cerebrale și neurologice, tratarea maladiilor neurodegenerative, reieșind din faptul că, activitatea catalazei cerebrale este extrem de scăzută în comparație cu alte țesuturi și organe și scăderea activității catalazei prin stres oxidativ joacă un rol important în etiopatogeneza bolilor menționate mai sus (Mustafa Naziroglu. Molecular role of catalase on oxidative stress-induced Ca<sup>2+</sup> signaling and TRP cation channel activation in nervous system, *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2012, vol. 32, no 3, p. 134-141). Compusul menționat ar putea fi o țintă terapeutică atrăgătoare pentru prevenirea complicațiilor și medicația infecției cu SARS-CoV-2
- 30 (Qin Meng, Cao Zheng, Wen Jing, Yu Qingsong et al. An Antioxidant Enzyme Therapeutic for COVID-19. *Advanced materials* (Deerfield Beach, Fla.). 32, e2004901, 2020. 10.1002/adma.202004901; Cardenas-Rodriguez N., Bandala C., Vanoye-Carlo A., et al. Use of Antioxidants for the Neuro-Therapeutic Management of COVID-19. *Antioxidants*. 2021, vol. 10(6), p. 971).
- 35 Astfel, proprietățile depistate ale compusului bromo-2-{{2-(prop-2-en-1-ilcarbamotioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru prezintă un mare interes pentru medicină din punct de vedere al
- 40 extinderii arsenalului de stimulatori sintetici ai producerii și/sau activității catalazei.

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. Pavlovie D., Kocie R., Kocie G., Jevtovie T., Radenkovie S., Mikie D., Stojanovie M., Djordjevie P.B. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2000 Aug, no 2(4), p. 251-256, găsit în Internet la 2021.11.23, accesat din: doi: 10.1046/j.1463-1326.2000.00089.x.PMID: 11225659
2. Yasuhiro Yoshioka, Tatsuya Kitao, Takashi Kishino, et al. Nitric Oxide Protects Macrophages from Hydrogen Peroxide-Induced Apoptosis by Inducing the Formation of Catalase. *The Journal of Immunology*, 2006, no 176, p. 4675-4681
3. Cristiana Schmidt de Magalhaes, Jessica Emi Takarada, Nathalia Costa Carvalho, et al. The Coffee Protective Effect on Catalase System in the Preneoplastic Induced Rat. Liver. *Journal of Chemistry*, 2016, Article ID 8570321, 9 pages, găsit în Internet la 2021.11.23, accesat din: <https://doi.org/10.1155/2016/8570321>
4. Solaleh Emamgholipour, Arash Hossein-Nezhad, Mohammad Ansari. Can Melatonin Act as an Antioxidant in Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress Model in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells? *Hindawi Publishing Corporation Biochemistry Research International* Volume 2016, 8 pages, Article ID 5857940
5. Bacanlı, Merve, Aydin, Sevtap, Anlar, Hatice Güll, Çal, Tugbagül, Ari, Nuray, Ündeğer Bucurgat, Ülkü, Başaran, Arif Ahmet and Başaran, Nurşen. Can ursolic acid be beneficial against diabetes in rats? *Turkish Journal of Biochemistry*, vol. 43, no. 5, 2018, p. 520-529, găsit în Internet la 2021.11.23, accesat din: <<https://doi.org/10.1515/tjb-2017-0289>>
6. Grebowski J., Kazmierska-Grebowska P., Cichon N., Piotrowski P., Litwinienko G. The Effect of Fullerenol C<sub>60</sub>(OH)<sub>36</sub> on the Antioxidant Defense System in Erythrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, no 23(1), published 2021 Dec 23, p. 119, găsit în Internet la 2021.11.23, accesat din: doi:10.3390/ijms23010119
7. RU 2012157084 A 2014.08.10

**(57) Revendicări:**

Utilizarea bromo-2-{[2-(prop-2-en-1-ilcarbamtioil)hidraziniliden]metil}fenolatocupru cu formula:



în calitate de stimulator al producerii și/sau activității catalazei.