



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C07D 487/22 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012105450/04, 17.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.02.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.02.2012

(45) Опубликовано: 20.04.2013 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: Picard Nathalie et al. Photochemical
@Photobiological Sciences. 8(2), p.224-232,
(english) 2009. US 6410568 B1 25.06.2002. US
2003/0203888 A1, 30.10.2003. CN 101665496 A,
10.03.2010. RU 2220722 C1, 10.01.2004.

Адрес для переписки:

123995, Москва, ГСП-5, ул. Б.Садовая, 1,
корп.4, ФГУП "ГНЦ "НИОПИК"

(72) Автор(ы):

Дудкин Семен Валентинович (RU),
Игнатова Анастасия Александровна (RU),
Кобзева Елена Сергеевна (RU),
Лужков Юрий Михайлович (RU),
Лукъянец Евгений Антонович (RU),
Макарова Елена Александровна (RU),
Морозова Наталья Борисовна (RU),
Плютинская Анна Дмитриевна (RU),
Феофанов Алексей Валерьевич (RU),
Чиссов Валерий Иванович (RU),
Якубовская Раиса Ивановна (RU)

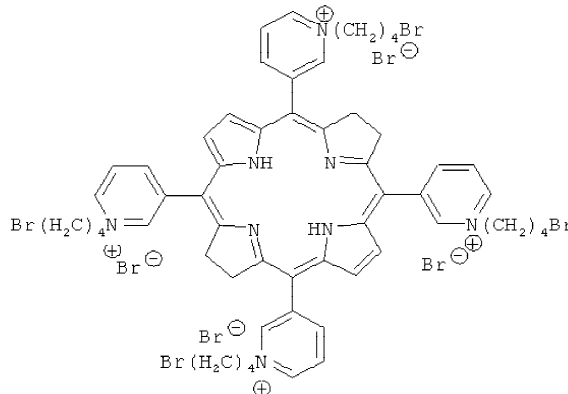
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное унитарное
предприятие "Государственный научный
центр "Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей"
(ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU),
Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Московский научно-
исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Министерства
здравоохранения и социального развития
Российской федерации" (ФГБУ "МНИОИ
им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития
России") (RU)

(54) ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Описывается новый мезо-тетра[1-(4'-
бромбутил)-3-пиридил]бактериохлорин
тетрабромид формулы



в качестве фотосенсибилизатора для
фотодинамической терапии (ФДТ). Данное
соединение обладает всеми необходимыми

свойствами (низкой фототоксичностью, высокой фотоиндуцированной противоопухолевой активностью) для его

дальнейшего использования для ФДТ. 6 пр., 3 ил.

R U 2 4 7 9 5 8 5 C 1

R U 2 4 7 9 5 8 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 487/22 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012105450/04, 17.02.2012

(24) Effective date for property rights:
17.02.2012

Priority:

(22) Date of filing: 17.02.2012

(45) Date of publication: 20.04.2013 Bull. 11

Mail address:

123995, Moskva, GSP-5, ul. B.Sadovaja, 1, korp.4,
FGUP "GNTs "NIOPIK"

(72) Inventor(s):

**Dudkin Semen Valentinovich (RU),
Ignatova Anastasija Aleksandrovna (RU),
Kobzeva Elena Sergeevna (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Luk"janets Evgenij Antonovich (RU),
Makarova Elena Aleksandrovna (RU),
Morozova Natal'ja Borisovna (RU),
Pljutinskaja Anna Dmitrievna (RU),
Feofanov Aleksej Valer'evich (RU),
Chissov Valerij Ivanovich (RU),
Jakubovskaja Raisa Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

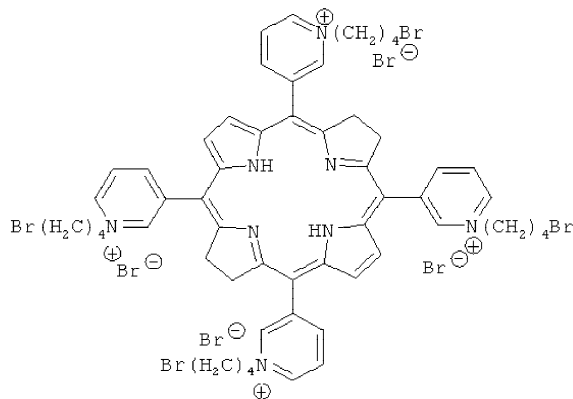
**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatje "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr
"Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej" (FGUP
"GNTs "NIOPIK") (RU),
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie "Moskovskij nauchno-
issledovatel'skij onkologicheskij institut im.
P.A. Gertsena Ministerstva zdravookhraneniya i
sotsial'nogo razvitija Rossijskoj federatsii"
(FGBU "MNIOI im. P.A. Gertsena
Minzdravsotsrazvitija Rossii") (RU)**

(54) PHOTOSENSITISER FOR PHOTODYNAMIC THERAPY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described is a novel meso-tetra[1-
(4'-bromobutyl)-3-pyridyl]bacteriochlorin
tetrabromide of formula



as a photosensitiser for photodynamic therapy (PDT).

EFFECT: low phototoxicity, high photo-induced
anti-tumour activity for further use thereof in PDT.

R U 2 4 7 9 5 8 5 C 1

R U 2 4 7 9 5 8 5 C 1

Настоящее изобретение относится к медицине, а именно к фотосенсибилизаторам (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований и ряда других патологических состояний.

5 Метод ФДТ основан на применении природных или синтетических ФС, которые обладают способностью к избирательному накоплению (тропностью) в опухолевой ткани. При облучении светом определенной длины волны ФС переходит в активированное состояние, которое инициирует образование цитотоксических агентов - синглетного кислорода и свободных радикалов, вызывающих разрушение
10 структурных элементов опухолевой ткани.

Перспективными ФС являются производные фталоцианина. Так, препарат Фотосенс на основе сульфированного фталоцианина алюминия имеет длинноволновый максимум поглощения при $\lambda_{\text{max}}=675$ нм с высоким коэффициентом молярной экстинкции ϵ (свыше 100000), высокий квантовый выход флуоресценции
15 (патент РФ №2220722, А61К 31/409, 2004), что позволяет добиваться фотоиндуцированных некрозов на глубине до 1,0 см. Однако Фотосенс обладает недостаточно высокой селективностью накопления в опухолевых клетках, длительным сохранением в тканях, что может привести к фототоксичности кожи.

20 Успешное применение метода ФДТ для лечения злокачественных новообразований стимулирует поиск новых ФС с улучшенными свойствами. Наиболее перспективны для ФДТ ФС с максимумом поглощения в красном и ближнем инфракрасном диапазоне (700-800 нм), так называемом «терапевтическом окне», где собственное поглощение биологической ткани минимально, что обеспечивает возможность более
25 глубокого проникновения излучения в ткань и, как следствие, высокую эффективность терапии (Bonnett R.J. Heterocyclic Chem. 2002. V.39. P.455-470).

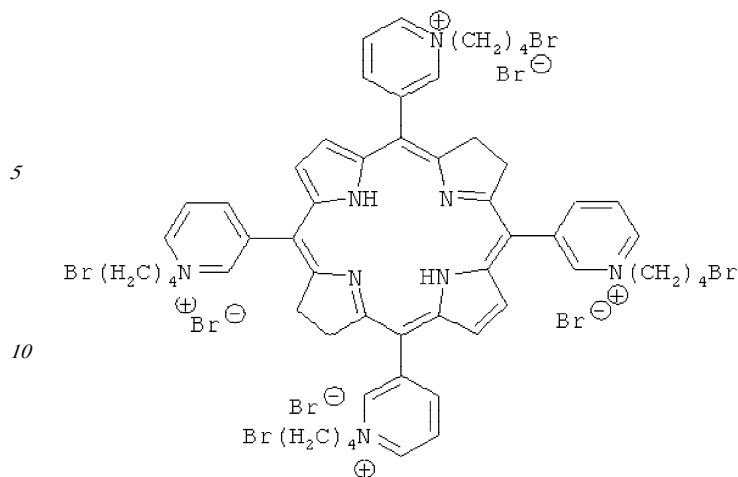
Перспективными ФС для ФДТ, поглощающими в ближнем инфракрасном диапазоне спектра, являются бактериохлорины (тетрагидропорфирины).
30 Гидрирование еще одной двойной связи в молекуле хлорина приводит к дальнейшему батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения. Так, тукад, палладиевое производное бактериохлорина (Тоокад) с максимумом поглощения при 760 нм, разрешен для лечения простаты.

35 Задачей предлагаемого изобретения является изыскание ФС, характеризующегося поглощением в ближнем инфракрасном диапазоне спектра, высокой тропностью к опухолевой ткани, уменьшением побочных эффектов за счет сокращения времени циркуляции в организме и обладающих высокой фотоиндуцированной активностью.

40 Для решения поставленной задачи синтезирован ФС, представляющий собой положительно заряженный бактериохлорин - мезо-тетра[1-(4'-бромбутил)-3-пиридил] бактериохлорина тетрабромида (3-РyBC) следующей формулы:

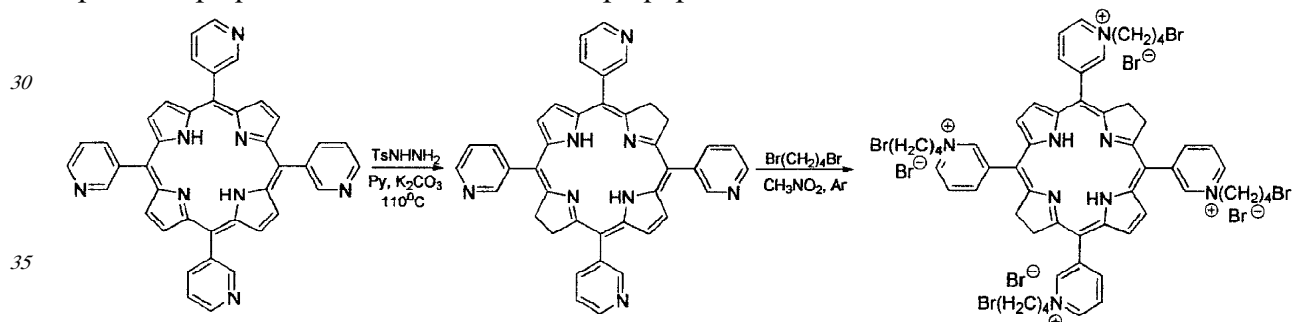
45

50



15 Известны ФС ряда катионных солей мезо-тетра(N-алкил-3-
 пиридил)бактериохлорина (US Patent 6410568, 2002). Предлагаемый ФС отличается
 наличием в алкильной (н-бутильной) цепи терминального атома брома. Введение
 атомов брома способствует увеличению вероятности интеркомбинационного
 20 перехода в триплетное состояние и тем самым увеличению выхода
 фотоиндуцируемого синглетного кислорода и, что более важно, позволяет провести
 дальнейшую кватернизацию с участием терминальных атомов брома.

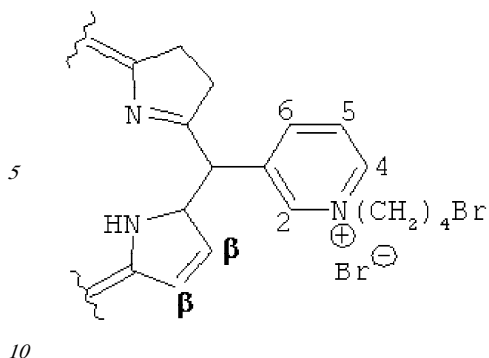
3-РуВС синтезирован алкилированием мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина 1,4-
 дибромбутаном. Исходный мезо-тетра(3-пиридил)порфирин получен конденсацией
 25 эквимольных количеств пиррола с 3-пиридинальдегидом в кипящей уксусной кислоте
 в присутствии воздуха. Выделение и очистку порфирина проводили
 хроматографически на силикагеле хлороформом.



Восстановление мезо-тетра(3-пиридил)порфирина проводили диимидом,
 генерируемым в условиях реакции из п-толуолсульфонилгидразина в присутствии
 40 сухого поташа в сухом пиридине. Катионная водорастворимая четвертичная соль 3-
 РуВС получена при кипячении мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина с избытком 1,4-
 дибромбутана в нитрометане в инертной атмосфере.

В ЭСП спектре тетракатионной соли 3-РуВС в метаноле полосы Q1 и Q2
 расположены при 761 и 515 нм. На Фиг.1 приведен 1H ЯМР спектр 3-РуВС в CD3OD в
 45 области ароматических протонов. В спектре наблюдается синглет β-пиррольных
 протонов при 8,21 м.д. и четыре сигнала протонов мезо-пиридиновых колец - при 8,51
 м.д. (H-5), 9,17 м.д. (H-6), 9,39 м.д. (H-4) и 9,81 м.д. (H-2).

50



Физико-химические и фотофизические свойства 3-ПуВС

3-ПуВС легко растворим в воде и водно-солевых растворах при комнатной температуре.

15 3-ПуВС стабилен в водных многокомпонентных растворах в течение 6 месяцев при варьировании концентраций от 2 до 40 мкМ в темновых условиях ($\lambda_{\text{max}}=761$ нм в спектрах поглощения $\lambda_{\text{max}}=751$ нм в спектрах флуоресценции). На фиг.2 приведены спектры поглощения раствора 3-ПуВС (5 мкМ) в 0,9% растворе NaCl сразу после растворения (сплошная линия), через месяц (штриховая линия) и через 6 месяцев (пунктирная линия) хранения при +4°C.

Фотосенсибилизатор 3-ПуВС в бесклеточной среде подвержен фотовыцветанию, что сопровождается снижением интенсивности флуоресценции без изменения формы спектра.

25 Фотобличинг 3-ПуВС наблюдали также и *in vivo* в процессе облучения кожи мыши, которое проводили под контролем флуоресценции. Показано снижение интенсивности флуоресценции в облученном участке до уровня фона (участок кожи без воздействия), характер спектра при этом оставался неизменным. Это происходило, по-видимому, как за счет прекращения кровотока в результате повреждения сосудов и/или
30 образования тромбов, так и интенсивного выгорания красителя в зоне облучения и не связано с деградацией красителя в процессе облучения. После его завершения флуоресценция в облученном участке кожи начинала увеличиваться, что свидетельствовало о поступлении красителя в облученный участок из кровотока.

35 Фотоиндуцированная активность 3-ПуВС в системе *in vitro*

Краситель обладал высокой фотоиндуцированной активностью в отношении опухолевых клеток человека различного эпителиального происхождения: эпидермоидной карциномы гортаноглотки (HEp2), аденокарциномы легкого (A549) и карциномы толстой кишки (HT29) при варьировании концентрации раствора
40 красителя от 0,15 до 70 мкМ, времени инкубации до светового воздействия 0,5-6 часов и плотности энергии 2-10 Дж/см². Величина ИК₅₀, оцененная по МТТ-тесту, составляла от 0,4 до 5 мкМ.

45 Распределение и флуоресцентная контрастность 3-ПуВС у животных с опухолями различного генеза

Оценка распределения 3-ПуВС в опухолях мышей (карцинома легкого Льюис (LLC), саркома S37 (S37), меланома B16 (B16), лимфолейкоз P388 (P388)) и окружающей
50 ткани, проведенная методом локальной флуоресцентной спектроскопии, показала, что фотосенсибилизатор накапливался как в опухоли, так и в окружающих тканях.

В опухолевой ткани нормированная флуоресценция (ФН) красителя достигала максимального значения через 30-60 минут после введения, а затем к 72 часам снижалась на 72%-85% от максимального значения в зависимости от гистологического

типа опухоли. Наиболее высокие уровни ФН в коже и мышце наблюдались также через 30-60 минут после введения субстанции. Максимальная флуоресцентная контрастность красителя как относительно кожи, так и относительно мышцы регистрировалась через 5 секунд-30 минут после введения и составляла 2,3-3,3 усл. ед. и 1,6-2,3 усл. ед. соответственно.

Кожная фототоксичность 3-РуВС

Эффективность и безопасность фотосенсибилизатора определяется, с одной стороны, фоторазрушением опухолевой ткани, с другой стороны, фотоповреждением окружающей ткани, особенно кожи, которое происходит как во время сеанса ФДТ (характерная местная реакция кожи), так и после его завершения (общая реакция кожи при несоблюдении светового режима).

Оценка фототоксичности кожи у интактных мышей, проведенная через различные интервалы времени между введением 3-РуВС и облучением (30 минут-28 суток) показала, что фотосенсибилизатор обладает низкой кожной фототоксичностью, минимальная реакция кожи на уровне контроля зафиксирована у животных, облученных на 7-28 сутки после введения красителя. Глубокое повреждение кожи не выявлено. Наличие фоновых значений флуоресценции 3-РуВС в коже не оказывало существенного влияния на его кожную фототоксичность.

3-РуВС имеет меньшую фототоксичность кожи по сравнению с фталоцианинами [фотосенсом, фталосенсом и холосенсом (патенты РФ: 2183635, С07D 487/22, 2002 г.; 2282646, С09В 47/32, 2006 г.)].

Фотоиндуцированная противоопухолевая активность 3-РуВС у животных с опухолями различного гистогенеза

При исследовании фотоиндуцированной противоопухолевой активности 3-РуВС у животных с карциномой легкого Льюис (LLC), саркомой S37 (S37), меланомой В16 (В16), лимфолейкозом Р388 (Р388) в зависимости от дозы красителя (1,0-10,0 мг/кг), интервала между его введением и облучением (5 минут - 24 часа) и плотности энергии (50-300 Дж/см²) выявлена высокая дозозависимая противоопухолевая эффективность: ТРО составило 63,6-100%, УПЖ 26,2-48,5%, излеченность животных достигала 33,3%-100% в зависимости от опухолевой модели. Максимальный противоопухолевый эффект был получен у животных с опухолью LLC, минимальный - у мышей с меланомой В16 и лимфолейкозом Р388.

Настоящее изобретение характеризуется следующими примерами.

Пример 1

мезо-Тетра(3-пиридил)бактериохлорин. Смесь мезо-тетра(3-пиридил)порфина (0,2 г, 0,32 ммоль), п-толуолсульфонилгидразида (0,12 г, 0,65 ммоль) и сухого поташа (0,44 г, 3,2 ммоль) в 12 мл сухого пиридина нагревают при перемешивании до 108-110°C в атмосфере аргона. Перемешивание продолжают при этой же температуре в течение 12 ч, добавляя в реакционную массу через каждые 1,5 ч новую порцию п-толуолсульфонилгидразида (0,12 г, 0,65 ммоль). Далее реакционную массу охлаждают, отфильтровывают осадок, фильтрат упаривают досуха, промывают водой и сушат на воздухе. Технический продукт растворяют в хлороформе и хроматографируют на нейтральной окиси алюминия, элюируя хлороформом. Собирают первую розовую фракцию и после удаления растворителя получают 0,08 г (40%) мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина. Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z: 622,025 [M]⁺. ЭСП, λ_{макс}, нм (lg ε), хлороформ: 747 (5,05), 683 (3,78), 521 (4,71), 491 (3,78), 380 (5,08), 367 (4,95), 357 (5,00).

мезо-Тетра[1-(4'-бромбутил)-3-пиридил]бактериохлорин тетрабромид. мезо-Тетра(3-

пиридил)бактериохлорин (0,15 г, 0,24 ммоль) растворяют в 5 мл нитрометана и добавляют 1,5 мл 1,4-дибромбутана. Реакционную массу перемешивают при кипячении в течение 1 ч в инертной атмосфере. После охлаждения до комнатной температуры реакцию массу разбавляют 5 мл бензола и охлаждают льдом.

5 Выпавший осадок отфильтровывают, промывают последовательно смесью нитрометан:бензол (1:1), затем бензолом и гексаном. Получают 0,24 г (66,2%) мезо-тетра[1-(4'-бромбутил)-3-пиридил]бактериохлорин тетрабромид. Электронный спектр поглощения, вода, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 763 (5,02), 702 (4,24), 518 (4,72), 374 (4,95), 351 (4,98). Электронный спектр поглощения, метанол, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 761 (5,04), 700 (3,76), 516 (4,71), 488 (3,89), 374 (4,93), 349 (4,96). Спектр ^1H ЯМР (CD_3OD), δ , м.д.: 2,07-2,14 (м, 8H, CH_2), 2,38-2,45 (м, 8H, CH_2), 3,61 (т, 8H, CH_2), 4,13-4,28 (м, 8H, β -H), 4,94-4,98 (м, 8H, CH_2), 8,21 (с, 4H, β -H), 8,49-8,52 (м, 4H, H-5 (Py)), 9,17 (ш, 4H, H-6 (Py)), 9,39 (д, 4H, H-4 (Py)), 9,78-9,83 (м, 4H, H-2 (Py)).

15 Найдено, %: C 43,39, 43,20; H 4,65, 4,67; N 7,31, 7,13. $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{Br}_8\text{N}_8 \times 3\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 43,66; H 4,45; N 7,27.

Пример 2

20 Фотовыцветание 3-РуВС в бесклеточной среде. Оценку фотовыцветания флуорохрома проводили в среде Игла, содержащей 7% ЭТС. Концентрация рабочего раствора составляла 13 мкМ. Регистрацию спектров флуоресценции проводили сразу после приготовления растворов и после светового воздействия. Световая доза составляла 5 и 10 Дж/см², плотность мощности 16,0 мВт/см². В качестве источника оптического излучения применяли галогеновую лампу мощностью 500 Вт с широкополосным фильтром КС-13 ($\lambda \geq 640$ нм) и водным фильтром толщиной 5 см. Измерения флуоресценции проводили контактным способом на лазерном спектральном анализаторе «ЛЭСА-06» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия) в спектральном диапазоне 649-850 нм. Выявлено значительное снижение интенсивности флуоресценции в максимуме при 751 нм без изменения профиля спектра, что свидетельствовало о фотобликинге 3-РуВС в растворах при воздействии светом. На Фиг.3 приведены спектры флуоресценции 3-РуВС до воздействия светом (1), при облучении 5 Дж/см² (2) и 10 Дж/см² (3) в культуральной среде.

35 Пример 3

Фотоиндуцированная активность 3-РуВС в отношении клеток эпидермоидной карциномы гортаноглотки человека (культура клеток HEp-2). Фотосенсибилизатор вносили в культуральную среду в концентрации от 0,4 до 15 мкМ. Время инкубации варьировали от 30 минут до 4-х часов. Облучение проводили галогеновой лампой мощностью 500 Вт с использованием широкополосного фильтра КС-13 ($\lambda \geq 640$ нм) и водного фильтра толщиной 5 см. Уровень ингибирования роста культуры вычисляли по формуле:

$$\text{ИР}(\%) = \left[\frac{P_k - P_0}{P_k} \right] \times 100\%$$

45 где ИР - ингибирование роста культуры, в процентах;

P_0 и P_k - число жизнеспособных клеток, выраженное в единицах оптической плотности соответственно в опытных (с красителем) и контрольных (без красителя) пробах. Биологически значимым эффектом считали ингибирование роста культуры на 50% (ИК₅₀).

50 Показано, что фотосенсибилизатор 3-РуВС обладал высокой фотоксичностью в отношении клеток культуры HEp2. Максимальная фотоиндуцированная активность наблюдалась при 2-х часах инкубации (ИК₅₀ составляла $0,40 \pm 0,05$ мкМ), при

увеличении временного интервала величина ИК₅₀ изменялась незначительно. 3-РуВС не обладал темновой токсичностью в течение суток наблюдения (ИК₅₀>>20 мкг/мл).

Пример 4

5 Распределение 3-РуВС в опухоли LLC и флуоресцентная контрастность относительно окружающей ткани. Оценку распределения 3-РуВС в опухолевой и окружающей ткани проводили у мышей с карциномой LLC в интервале от 5 секунд до 72 часов методом локальной флуоресцентной спектроскопии. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно в эффективной (терапевтической) дозе 5,0 мг/кг. Флуоресценцию 10 регистрировали контактным способом на лазерном спектральном анализаторе для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля за ФДТ «ЛЭСА-06» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). Флуоресценцию возбуждали излучением He-Ne лазера (длина волны генерации 632.8 нм).

15 В опухолевой ткани LLC нормированная флуоресценция красителя достигала максимального значения через 30 минут после введения, а затем снижалась на 85% от максимального значения к 48 часам. Наиболее высокие уровни нормированной флуоресценции в коже и мышце наблюдались через 30 минут после введения субстанции. Максимальная флуоресцентная контрастность красителя как 20 относительно кожи, так и относительно мышцы регистрировалась также через 30 минут после введения и составляла $3,3 \pm 0,7$ и $2,3 \pm 0,4$ усл. ед. соответственно.

Пример 5

25 Кожную фототоксичность 3-РуВС оценивали у интактных мышей через 30 минут (максимальное накопление красителя в коже), а также через 1, 7 и 28 суток после введения фотосенсибилизатора.

3-РуВС вводили внутривенно в одной из эффективных доз для мышей - 5,0 мг/кг. Для проведения облучения депилированного участка кожи были выбраны стандартные режимы, такие же, как и при ФДТ опухолей (плотность мощности - 100 30 мВт/см², плотность энергии - 150 Дж/см²). Использовали светодиодный источник красного света, длина волны которого соответствовала максимуму поглощения красителя - 759 ± 18 нм.

У всех животных после облучения в течение первых суток развивался отек, интенсивность которого зависела от интервала времени между введением 3-РуВС и 35 облучением. Наиболее выраженный отек регистрировался у животных через сутки после сеанса облучения. Максимальный отек зафиксирован у мышей, облученных через 30 минут после введения красителя, при облучении через сутки размер отека резко снижался и составлял лишь 27% от максимального, через 7 и 28 суток - 10% и 4% 40 соответственно и был соизмерим с отеком у контрольных животных (3% от максимально зафиксированного). Глубокое повреждение кожи не обнаружено.

Пример 6

Фотоиндуцированная противоопухолевая активность 3-РуВС

45 Исследование проведено у животных с карциномой легкого Льюис (LLC) в зависимости от дозы красителя (2,5-5,0 мг/кг). Облучение проводили светодиодным источником (759 ± 18 нм) с плотностью мощности 100 мВт/см² (плотность энергии 150 Дж/см²) через 30 минут после введения фотосенсибилизатора. Противоопухолевую 50 эффективность оценивали по торможению роста опухоли (ТРО), увеличению продолжительности жизни (УПЖ) и критерию излеченности (КИ).

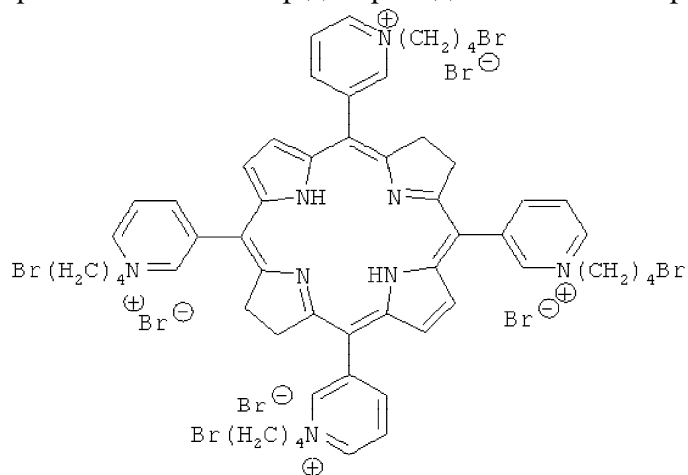
В течение суток после облучения у животных образовался интенсивный отек в зоне облучения, который сохранялся до 4-5 суток. После проведения облучения гибели животных отмечено не было. При использовании тетрабромидного производного

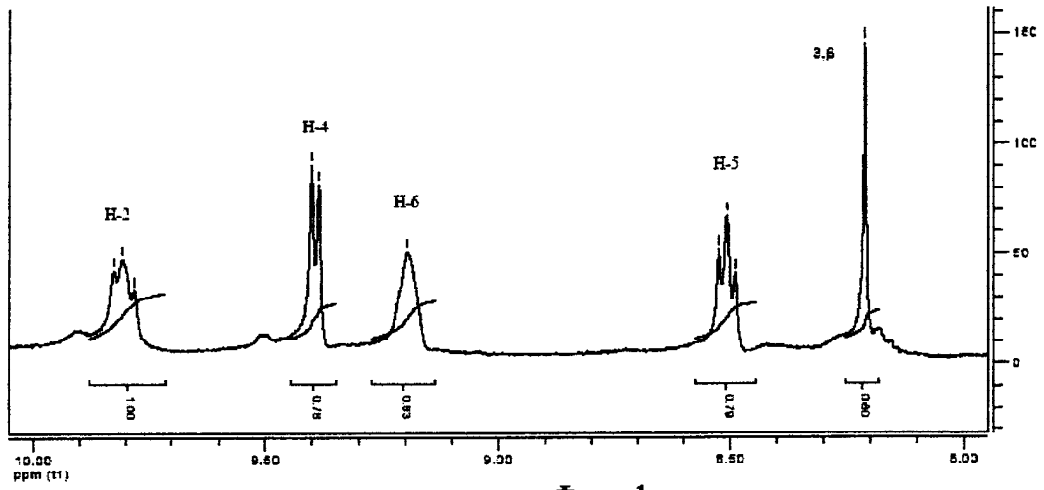
бактериохлорина в дозе 2,5 мг/кг ТРО составило 70,9-100%, УПЖ не достигало биологически значимого уровня, излеченных животных не выявлено. При увеличении дозы до 3,75 мг/кг наблюдалось увеличение эффективности. ТРО составляло уже 94,4-100%, УПЖ - 48,5%, КИ - 33,3%. Для дозы 5,0 мг/кг выявлена еще более высокая эффективность: 100% торможение роста опухоли и 100% излеченность животных (в течение 120 суток наблюдения).

Таким образом, предложенный ФС обладает всеми необходимыми свойствами для его дальнейшего использования для ФДТ.

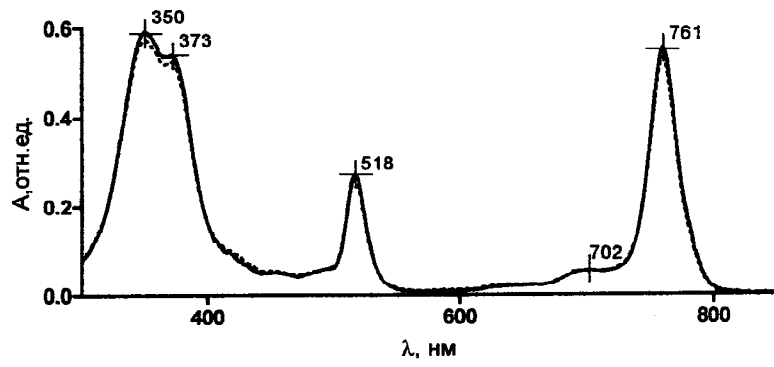
Формула изобретения

Мезо-тетра[1-(4'-бромбутил)-3-пиридил]бактериохлорин тетрабромид как фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии

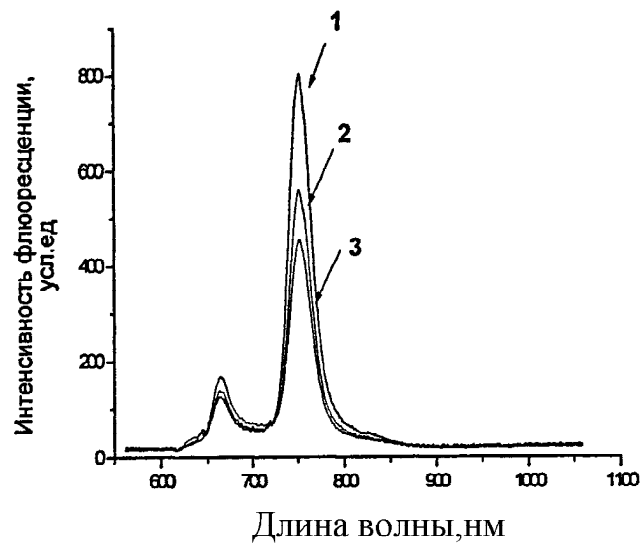




Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3