



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 95112240/14, 17.07.1995

(46) Опубликовано: 10.03.1998

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Kimoto E., Tanaka H., Gyutoku J., Morishige F., Pauling L., Cancer Reseach, 1983, 43, p.824-828.

(71) Заявитель(и):

Институт элементоорганических соединений  
РАН,  
Государственный научный центр РФ  
"НИОПИК",  
Онкологический научный центр РАМН,  
Московский научно-исследовательский  
онкологический институт им.П.А.Герцена

(72) Автор(ы):

Вольпин М.Е.,  
Ворожцов Г.Н.,  
Герасимова Г.К.,  
Жукова О.С.,  
Казачкина Н.И.,  
Каля О.Л.,  
Крайнова Н.Ю.,  
Левитин И.Я.,  
Лужков Ю.М.,  
Лукиянец Е.А.,  
Новодарова Г.Н.,  
Трещалина Е.М.,  
Сыркин А.Б.,  
Чиссов В.И.,  
Якубовская Р.И.

(73) Патентообладатель(ли):

Институт элементоорганических соединений  
РАН,  
Государственный научный центр РФ  
"НИОПИК",  
Онкологический научный центр РАМН,  
Московский научно-исследовательский  
онкологический институт им.П.А.Герцена

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

(57) Реферат:

Использование: в биологии и медицине, для подавления роста злокачественных опухолей. Сущность изобретения: средство содержит комплекс кобальта или железа с замещенными фталоцианинами или нафталоцианинами и биогенный восстановитель, при соотношении

компонентов 1 - 5 - 1 : 50. Использование нового средства позволяет эффективно подавить рост широкого круга злокачественных новообразований, добиться подавления пролиферации раковых клеток (in vitro) и торможения роста опухолей у мышей (in vivo) и значительного увеличения продолжительности их жизни. 4 табл.



RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 106 146** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 31/40**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **95112240/14, 17.07.1995**

(46) Date of publication: **10.03.1998**

(71) Applicant(s):  
**Institut ehlementoorganicheskikh soedinenij RAN,  
Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK",  
Onkologicheskij nauchnyj tsentr RAMN,  
Moskovskij nauchno-issledovatel'skij  
onkologicheskij institut im.P.A.Gertsena**

(72) Inventor(s):  
**Vol'pin M.E.,  
Vorozhtsov G.N.,  
Gerasimova G.K.,  
Zhukova O.S.,  
Kazachkina N.I.,  
Kalija O.L.,  
Krajnova N.Ju.,  
Levitin I.Ja.,  
Luzhkov Ju.M.,  
Luk'janets E.A.,  
Novodarova G.N.,  
Treshchalina E.M.,  
Syrkin A.B.,  
Chissov V.I.,  
Jakubovskaja R.I.**

(73) Proprietor(s):  
**Institut ehlementoorganicheskikh soedinenij RAN,  
Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr RF "NIOPIK",  
Onkologicheskij nauchnyj tsentr RAMN,  
Moskovskij nauchno-issledovatel'skij  
onkologicheskij institut im.P.A.Gertsena**

(54) **MEANS TO INHIBIT TUMOR GROWTH**

(57) Abstract:

FIELD: biology, medicine. SUBSTANCE: the means in question contains a complex of cobalt or iron with substituted phthalocyonines and biogenous reducing agent at the ratio of components being 1:5-1:50 to inhibit the growth

of a wide range of malignant neoplasms and proliferation of cancer cells in vitro and suppress tumor growth in mice in vivo followed by considerable increase of their life duration. EFFECT: higher efficiency. 4 tbl

RU 2 1 0 6 1 4 6 C 1

RU 2 1 0 6 1 4 6 C 1

Изобретение относится к биологии и медицине, а именно подавлению роста злокачественных опухолей.

Известны следующие средства для подавления опухолевого роста.

1. Цис-дихлордоднаминоплатина. Обладая широким спектром действия, она используется для лечения солидных опухолей различной локализации [1, 2], но проявляет высокую нефротоксичность [3].

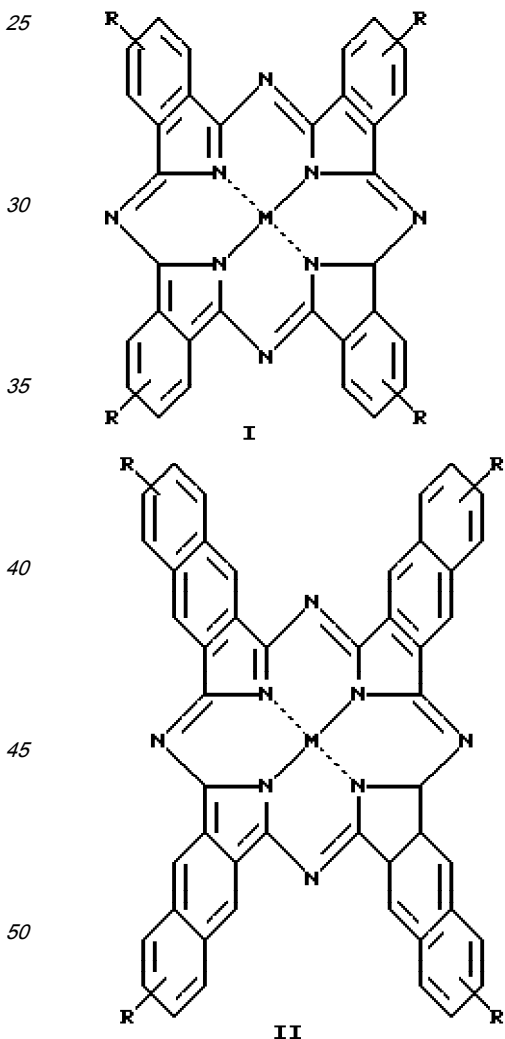
2. Фотодинамическая терапия опухолей, в которой используются фотосенсибилизаторы - свободные тетрапиррольные макроциклические лиганды или их комплексы с металлами, например алюминиевый комплекс сульфированного фталоцианина  $Al[Pc(SO_3H)_4]$ . Их применение возможно только в случае опухолей поверхностной локализации, точнее - доступных для лазерного зонда [4].

3. Наиболее близко к изобретению средство, состоящее из комплекса меди (II) с трипептидом глицилглицилгистидином  $[Cu(GGH)]Cl$  и натриевой соли аскорбиновой кислоты в соотношении 1:10; оно вызывает увеличение продолжительности жизни (УПЖ) мышей с асцитной карциномой Эрлиха [5].

Недостатками прототипа являются малая эффективность, связанная с низкой селективностью этого комплекса в отношении опухолей и его неустойчивостью в физиологических условиях, и высокая токсичность, обусловленная продуктами распада комплекса.

Задачей изобретения является изыскание более эффективных и менее токсичных средств для подавления опухолевого роста.

Сущность изобретения заключается в том, что для подавления опухолевого роста используют средство, состоящее из комплекса кобальта или железа с замещенными фталоцианинами (I) или нафталоцианинами (II) и биогенного восстановителя.



где

$R = \text{COONa}, \text{SO}_3\text{Na}, \text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{Cl}^-, \text{CH}_2(\text{NH}_2)_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{Cl}^-.$

Научной основой изобретения служат литературные данные о селективном накоплении тетрапиррольных макроциклических соединений и их комплексов с металлами в опухолевых тканях [4, 6] и установленные нами факты, свидетельствующие о высокой каталитической активности фталоцианиновых комплексов кобальта и железа в модельных химических системах, а именно:

1) они являются гомогенными катализаторами автоокисления ряда биогенных восстановителей и их аналогов, например аскорбиновой кислоты, убихинона и цистеина;

2) в этой реакции происходит (промежуточное) образование активных форм кислорода - анион-радикала супероксида, перекиси водорода и гидроксильного радикала, цитостатическая и другая биологическая активность которых хорошо известна [7];

3) в условиях этой реакции предлагаемые комплексы вызывают окислительное расщепление нуклеиновых кислот.

Испытания заявляемого средства на цитотоксическую и противоопухолевую активность были проведены на культурах опухолевых клеток (in vitro) и на мышах с перевиваемыми опухолями (in vivo).

Определение активности препаратов на культурах опухолевых клеток (in vitro).

Методика 1. Методика оценки цитостатического эффекта комбинации фталоцианинов с аскорбиновой кислотой в системе in vitro разработана на культуре опухолевых клеток карциномы яичника человека (линия Caov).

Культуру клеток выращивают в монослое в среде 199, содержащей 10%-ный раствор эмбриональной сыворотки теленка.

В начале эксперимента клетки засевают при плотности посева 100000/мл в общем объеме 2 мл и инкубируют при 37°C в течение 24 ч. Далее тестирование проводят в следующих вариантах:

1. Контроль. Питательную среду образцов заменяют на свежую интактную питательную среду и инкубируют в течение 48 ч, затем в среду проб вводят <sup>3</sup>H-тимидин (<sup>3</sup>H-T) в конечной концентрации 1 мкКи/мл, промывают раствором Хенкса, 2,5%-ным раствором хлорной кислоты и гидролизуют кислотонерастворимую фракцию в 5 мл 5%-ной хлорной кислоты. Гидролизаты в объеме 100 мкл вносят во флаконы со

сцинтилляционной жидкостью ЖС-8 и считают уровни радиоактивности в пробах на жидкостном сцинтилляционном счетчике RackBeta (Швеция). Вычисляют средние значения уровня радиоактивности.

2. Для оценки влияния аскорбиновой кислоты на рост клеток линии Caov питательную среду образцов заменяют на свежую, содержащую аскорбиновую кислоту в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  М, инкубируют в течение 4 ч, а затем пробу обрабатывают по методике, описанной в п.1.

3. Для оценки влияния фталоцианиновых металлокомплексов на рост клеток линии Caov питательную среду образцов заменяют на свежую, содержащую комплексы в заданной концентрации, и следуют методике, описанной в п.1.

4. Для оценки цитостатического эффекта комбинации фталоцианина с аскорбиновой кислотой в питательную среду, содержащую комплекс, добавляют аскорбиновую кислоту при соотношении концентраций 1:10 и далее следуют методике, описанной в п.1.

Подавление включения <sup>3</sup>H-T в опытных пробах вычисляют по формуле

$$1 - \frac{\left( \frac{\text{средн. значение распад/мин/опыт. образцы}}{\text{средн. значение распад/мин/контр. образцы}} \right) \times 100\%}{100\%}$$

Статистическую обработку результатов проводят методом проб анализа.

Методика 2. Определение цитостатической активности исследуемых препаратов проводят с использованием биотеста, основанного на ингибировании пролиферации перевивной культуры клеток аденокарциномы легкого человека А-549, обусловленном воздействием цитотоксических агентов.

Для культивирования клеток линии А-549 использовали среду Игла с добавлением 100 мкг/мл гептамицина и 10%-ного раствора эмбриональной телячьей сыворотки, предварительно инактивированной нагреванием. Культивирование клеток проводили в стандартных условиях: при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% двуокиси углерода.

При постановке цитостатического биотеста в лунки плоскодонного 96-ти луночного микропланшета ("Sarstedt", США) вносили по 100 мкл суспензии клеток линии А-549 (концентрация)  $7,5 \cdot 10^4$  клеток/мл с добавлением к началу фазы логарифмического роста тестируемых препаратов в объеме 100 мкл/лунку.

Цитостатическую активность тестируемых препаратов оценивают колориметрическим методом, основанным на способности митохондриальных дегидрогеназ живых тест-клеток восстанавливать экзогенно вносимый растворимый бромид 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия (МТТ, "Sigma Chemical Co", США) в нерастворимый кристаллический формазан. При этом в каждую лунку 96-ти луночного микропланшета вносят по 20 мкл раствора МТТ концентрацией 5 мг/мл, после чего центрифугируют клеточные культуры, удаляют из лунок весь объем культуральной среды. Для солюбилизации окрашенных продуктов реакции (кристаллов формазана) в каждую лунку микропланшета вносили по 150 мкл диметилсульфоксида ("Sigma") и инкубируют микропланшеты при комнатной температуре и непрерывном встряхивании. Результаты учитывают по поглощению при длине волны 550 нм на миниридере "Dynatech" (ФРГ).

Уровни ингибирования пролиферации клеточных культур препаратами, тестируемыми на цитостатическую активность, вычисляют по формуле

$$\text{ИП}(\%) = 100\% - \frac{P_o}{P_k} \times 100\%$$

где

ИП - уровень ингибирования пролиферации;

$P_o$  - уровень пролиферации в опыте (с препаратами); поглощение красителя в опытных образцах;

$P_k$  - уровень пролиферации в контроле (без препаратов); поглощение красителя в опытных образцах.

В табл. 1 представлены данные об отсутствии цитотоксической активности отдельно аскорбиновой кислоты ( $\text{AH}_2$ ) и фталоцианиновых комплексов относительно клеток линии СаоV и MCF-7 при заданном критерии активности  $\text{CE}_{50} 10^{-4}$  М при 48-часовом периоде инкубации.

Соединение считали активным, если  $\text{CE}_{50}$  (концентрация при которой наблюдается 50% подавление включения  $^3\text{H-T}$  в клетках (см. методику 1)) была  $1 \cdot 10^{-4}$  М в данных условиях эксперимента. Как видно из представленных результатов, комплекс  $\text{Co}[\text{Nc}(\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+)_2]\text{Cl}_2^-$  и комплекс  $\text{Fe}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$  обладают пограничной активностью, все остальные комплексы и  $\text{AH}_2$  были не активны.

В табл. 2 сгруппированы данные, полученные при исследовании ингибирования пролиферации опухолевых клеток *in vitro* при совместном применении фталоцианинов и аскорбиновой кислоты в нецитотоксических концентрациях.

Определение противоопухолевой активности препаратов на мышах с перевивными опухолями (*in vivo*).

Испытания были проведены на штаммах опухолей: асцитная карцинома Эрлиха (пример 1), асцитная гепатома 22 (примеры 2, 3), солидная аденокарцинома молочной железы Са-755 (пример 4).

Комплексы растворяют в стерильном физиологическом растворе до получения концентраций от 0,005 до 1%. Аскорбиновую кислоту растворяют в стерильной дистиллированной воде или изотоническом растворе хлористого натрия до концентрации от 0,011 до 2,2%. Путь введения комплексов и аскорбиновой кислоты - внутрибрюшинный, внутривенный или интратуморальный.

Пример 1. Опухоль, асцитную карциному Эрлиха, прививают мышам внутривентрально. Испытания проводят аналогично примеру 2.

Мыши контрольной группы без лечения погибли на 9-15 сут. при развитии опухолевого плеврита.

5 Мыши, получившие лечение комплексом  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$  в разовой дозе 75 мг/кг с последующим введением 165 мг/кг аскорбиновой кислоты, прожили 18-40 дней. Гибели от токсичности не наблюдают (табл. 3).

Пример 2. Опухоль, асцитную гепатому 22, прививают внутривентрально, прививочная доза  $10^6$  клеток на мыш. Использованы мыши обоего пола. Вес мыши - не менее 18 г.

10 Начало лечения - через 48 ч после прививки опухоли. Мыши контрольной группы без лечения живут 19,3+1,7 дней и погибают с выраженным асцитом. В группе мышей, получивших лечение комплексом  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$  в разовой дозе 100 мг/кг с последующим введением аскорбиновой кислоты (курсовая доза 550 мг/кг), одна мыш погибла на 19 сутки с асцитом, остальные 8 из 9-ти мышей живут без признаков опухоли  
15 более 70-ти дней. Гибели от токсичности не наблюдали (табл. 3).

Пример 3. Испытания проводят аналогично примеру 1, но опухоль, асцитную гепатому 22, прививают мышам внутривентрально.

Мыши контрольной группы без лечения живут 5,7+1,6 дня и погибают с выпотом в плевральной полости в объеме около 2,0 мл.

20 В группе мышей, получивших лечение комплексом  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$  в разовой дозе 75 мг/кг с последующим введением 165 мг/кг аскорбиновой кислоты, мыши живут более 70 дней без признаков опухоли. Гибели от токсичности не наблюдаются (табл.3).

Пример 4. Аденокарциному молочной железы Ca-755 прививали подкожно в количестве 50 мг опухолевой ткани на мыш. Начало лечения через 48 ч или на 9 сут. после прививки опухоли. Для введения комплексов и аскорбиновой кислоты использовали несколько путей: внутривенно, внутривентрально, интратуморально (табл.4).

Результаты, полученные на мышах с опухолями, оценивают с помощью общепринятых показателей противоопухолевой активности при наличии в качестве контроля мышей, не получавших противоопухолевой терапии.

30 Расчет увеличения продолжительности жизни проводят по формуле

$$\text{УПЖ} = \frac{L_{\text{опыта}} - L_{\text{контроля}}}{L_{\text{контроля}}} \times 100\% ,$$

где

35 L - продолжительность жизни в днях.

Для солидной опухоли рассчитывали торможение роста опухоли по формуле

$$\text{ТРО} = \frac{V_{\text{ср. контроля}} - V_{\text{ср. опыта}}}{V_{\text{ср. контроля}}} \times 100\% ,$$

где

40  $V_{\text{ср}}$  - средний объем опухоли, рассчитанный как произведение трех измерений и выраженный в  $\text{см}^3$ .

Регрессию опухоли определяли для развившейся солидной аденокарциномы Ca-755, процент регрессии высчитывали по формуле

45 
$$R = \frac{V_0 - V_n}{V_0} \times 100\% ,$$

где

R - процент регрессии;

$V_0$  - начальный средний объем опухоли;

50  $V_n$  - средний объем опухоли после лечения на n-е сутки.

Таким образом, использование предлагаемого средства позволяет эффективно подавить рост широкого круга злокачественных новообразований, а именно добиться подавления пролиферации раковых клеток (in vitro) и торможения роста опухолей у мышей

(in vivo) и значительного увеличения продолжительности их жизни, в том числе по сравнению с использованным прототипом.

#### Литература

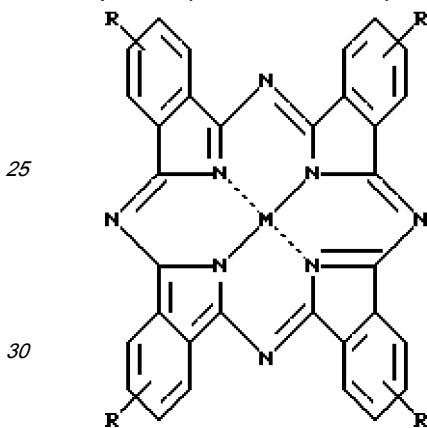
1. Rose W.C. et al., Cancer Treatment Rep., 1982, 66, p. 135-146.
- 5 2. Горбунова В.А. Вопросы онкологии, 1989, 35, с.325-331.
3. Белгородский В.В. и др. Вопросы онкологии, 1975, 21, с.95-105.
4. Миронов А. Ф. Фотосенсибилизаторы на основе парафинов и родственных соединений для фотодинамической терапии рака, в кн.: Итоги науки и техники. М.; ВНИИТИ, 1990, 3, с. 5-62.
- 10 5. Kimoto E. , Tanaka H., Gyutoku J., Morishige F., Pauling L., Cancer Research, 1983, 43, p. 824-828 (прототип).
6. Amato I., Science, 1993, 262, p. 32-33.
7. Aust S.D., Morehouse L.A. and Thomas C.E., J. of Free Radicals in Biology & Medicine, 1985, 1, p. 3-25.

15

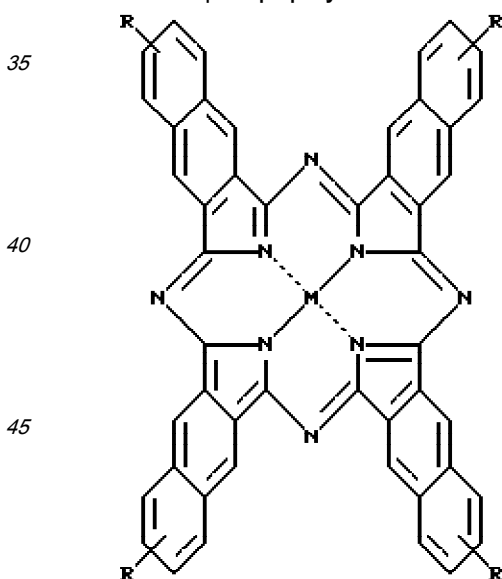
#### Формула изобретения

Средство для подавления опухолевого роста, содержащее комплекс переходного металла с полиидентатным лигандом и восстановитель, отличающееся тем, что оно содержит комплекс кобальта или железа с замещенными фталоцианинами или

20 нафталоцианинами общей формулы I



или общей формулы II



50

где M = Co или Fe;

R = COONa, SO<sub>3</sub>Na, CH<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>+Cl<sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>Cl<sup>-</sup>,

и биогенный восстановитель при соотношении компонентов от 1 : 5 до 1 : 50.

Таблица 1

Антипролиферативная активность компонентов заявленного средства (фталоцианиновых и нафталоцианинового комплексов металлов и аскорбиновой кислоты) относительно опухолевых клеток человека *in vitro*

Содержание	CE <sub>50</sub> , М	
	Карцинома яичника человека CaOV*	Аденокарцинома молочной железы, линия MCF-7
Co[Pc(SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub> ]	2,5×10 <sup>-4</sup>	
Fe[Pc(SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub> ]	2×10 <sup>-4</sup>	
Fe[Pc(COONa) <sub>8</sub> ]	0,5×10 <sup>-4</sup>	
Co[Pc(CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sup>+</sup> ) <sub>6</sub> ]Cl <sub>6</sub> <sup>-</sup>	5×10 <sup>-4</sup>	1×10 <sup>-4</sup>
Co[Pc(SO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub> ]	5×10 <sup>-4</sup>	1×10 <sup>-4</sup>
Co[Pc(CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>8</sub> ] <sup>-</sup>	2,5×10 <sup>-4</sup>	
Co[Nc(CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sup>+</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> <sup>-</sup>	1×10 <sup>-4</sup>	
Co[Pc(COONa) <sub>8</sub> ]	5×10 <sup>-4</sup>	1×10 <sup>-4</sup>
AH <sub>2</sub>	>1×10 <sup>-3</sup>	>1×10 <sup>-3</sup>

\* AH<sub>2</sub> - аскорбиновая кислота.

Таблица 2

Ингибирование пролиферации опухолевых клеток в присутствии фталоцианиновых и нафталоцианинового комплексов металлов и аскорбиновой кислоты при одновременном введении в культуру клеток

	Ингибирование пролиферации (%)		
	Карцинома яичника человека CaOV*	Аденокарцинома молочной железы, линия MCF-7*	Аденокарцинома легкого человека А-549**
Co[Pc(SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub> ]	0		0
Co[Pc(SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub> ] + AH <sub>2</sub>	52		83
Fe[Pc(SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub> ]	0		
Fe[Pc(SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub> ] + AH <sub>2</sub>	12		
Fe[Pc(COONa) <sub>8</sub> ]	50		
Fe[Pc(COONa) <sub>8</sub> ] + AH <sub>2</sub>	51		
Co[Pc(CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sup>+</sup> ) <sub>6</sub> ]Cl <sub>6</sub> <sup>-</sup>	0	0	0
Co[Pc(CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sup>+</sup> ) <sub>6</sub> ]Cl <sub>6</sub> <sup>-</sup> + AH <sub>2</sub>	74	50	55
Co[Pc(SO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub> ]	0	0	
Co[Pc(SO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub> ] + AH <sub>2</sub>	76	30	
Co[Pc(CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>8</sub> ] <sup>-</sup>	0		
Co[Pc(CH <sub>2</sub> (NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>8</sub> ] <sup>-</sup> + AH <sub>2</sub>	64		
Co[Nc(CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sup>+</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0		
Co[Nc(CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sup>+</sup> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> <sup>-</sup> + AH <sub>2</sub>	64		
Co[Pc(COONa) <sub>8</sub> ]	0	0	
Co[Pc(COONa) <sub>8</sub> ] + AH <sub>2</sub>	99,5	86	

\* - методика 1, [комплекс]=5·10<sup>-5</sup>М, [AH<sub>2</sub>]=1·10<sup>-4</sup>М;

\*\* - методика 2, [комплекс]=100 мкг/мл, [AH<sub>2</sub>]=227 мкг/мл.



Таблица 3

Влияние комплекса  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$  и аскорбиновой кислоты ( $\text{AH}_2$ ) на продолжительность жизни мышей с перевиваемыми опухолями, в сопоставлении с прототипом

Вещество	Штамм опухоли			
	Карцинома Эрлиха		Гепатома 22	
	УПЖ, %	Извлечение, %	УПЖ, %	Извлечение, %
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8] + \text{AH}_2$	296	0	370	70
$[\text{Cu}(\text{GGH})]\text{Cl}$ (прототип [5])	60	0		

Таблица 4

Торможение роста солидной аденокарциномы молочной железы Ca-755 мышей после введения фталоцианиновых комплексов кобальта и аскорбиновой кислоты ( $\text{AH}_2$ )

Комплекс	Доза (мг/кг)	ТРО*, %
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+)_6]\text{Cl}_6$	25	58
$\text{AH}_2$	27,5	38
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+)_6]\text{Cl}_6 + \text{AH}_2$	25 + 27,5	91
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{SO}_3\text{Na})_2]$	25	68
$\text{AH}_2$	56,75	66
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{SO}_3\text{Na})_2] + \text{AH}_2$	25 + 56,75	88
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$	10	44
$\text{AH}_2$	22	38
$\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8] + \text{AH}_2$	10 + 22	61

\* - данные по Co комплексам  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+)_6]\text{Cl}_6$  и  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{SO}_3\text{H})_2]$  приведены на 14 день, данные по комплексу  $\text{Co}[\text{Pc}(\text{COONa})_8]$  приведены на 16 день после трансплантации опухоли.