



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU⁽¹¹⁾ 2 172 319⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁷ C 07 F 15/06, C 08 B 37/16, A
61 K 31/40, 31/375, A 61 P 35/00

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2000110353/04, 26.04.2000

(24) Дата начала действия патента: 26.04.2000

(46) Опубликовано: 20.08.2001

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Сыркин А.Б., Жукова О.С. и др. Терафтал-новый препарат для бинарной каталитической терапии злокачественных опухолей. - Российский химический журнал, т. XLII, N 5, с.140, 1998. RU 2106146 A1, 10.03.1998. RU 2093515 C1, 20.10.1997. RU 2122547 C1, 10.08.1996. WO 97/05152, 13.02.1997. WO 90/10014, 07.09.1990. EP 0496641 A2, 29.07.1992. EP 0536563 A1, 15.09.1194.

Адрес для переписки:

103787, Москва, ГСП-3, Б. Садовая ул., 1,
корп.4, ГНЦ РФ "НИОПИК", Генеральному
директору Г.Н.Ворожцову

(71) Заявитель(и):
ГНЦ РФ "НИОПИК"

(72) Автор(ы):
Ворожцов Г.Н.,
Калиниченко А.Н.,
Лужков Ю.М.,
Каляя О.Л.,
Кармакова Т.А.,
Лукьянец Е.А.,
Морозова З.В.,
Панкратов А.А.,
Теплякова Н.В.,
Чиссов В.И.,
Якубовская Р.И.

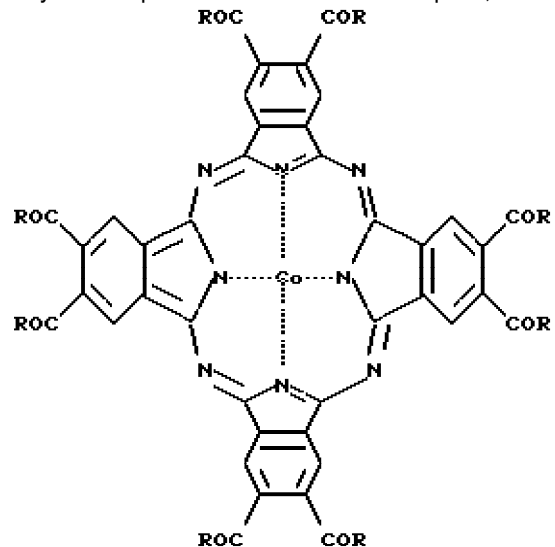
(73) Патентообладатель(ли):
Государственный научный центр Российской
Федерации "НИОПИК" (ГНЦ РФ "НИОПИК")

(54) ЭФИРЫ ОКТА-4,5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ ФТАЛОЦИАНИНА КОБАЛЬТА, ИХ КОМПЛЕКСЫ ВКЛЮЧЕНИЯ С ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЕВЫМ ЭФИРОМ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА И СПОСОБ ПОДАВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии, а также к медицине, а именно касается веществ, используемых в сочетании с аскорбиновой кислотой для терапии злокачественных новообразований (бинарная каталитическая "темновая" терапия злокачественных новообразований) и способа подавления опухолевого роста. Описываются эфиры окта-4,5-карбоксии фталоцианина кобальта общей формулы I, где $R-CH_2O[CH_2CH_2O]_n$ или $HO[CH_2CH_2O]_n$, $n = 3 - 7$, а также их комплексы включения с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина, и способ подавления опухолевого роста с использованием этих соединений и биогенного восстановителя аскорбиновой кислоты. Применение предложенных соединений обеспечивает стойкое биологически значимое торможение роста опухоли и значительное увеличение средней продолжительности жизни

мышей с перевивными злокачественными опухолями различного генеза. 3 с.п. ф-лы, 4 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 172 319** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 F 15/06, C 08 B 37/16, A**
61 K 31/40, 31/375, A 61 P 35/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2000110353/04, 26.04.2000**

(24) Effective date for property rights: **26.04.2000**

(46) Date of publication: **20.08.2001**

Mail address:

**103787, Moskva, GSP-3, B. Sadovaja ul., 1,
korp.4, GNTs RF "NIOPIK", General'nomu
direktoru G.N.Vorozhtsovu**

(71) Applicant(s):
GNTs RF "NIOPIK"

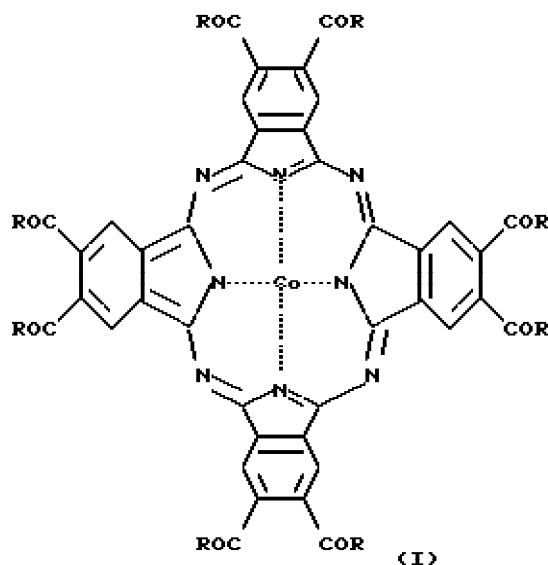
(72) Inventor(s):
**Vorozhtsov G.N.,
Kalinichenko A.N.,
Luzhkov Ju.M.,
Kalija O.L.,
Karmakova T.A.,
Luk'janets E.A.,
Morozova Z.V.,
Pankratov A.A.,
Tepljakova N.V.,
Chissov V.I.,
Jakubovskaja R.I.**

(73) Proprietor(s):
**Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr Rossijskoj
Federatsii "NIOPIK" (GNTs RF "NIOPIK")**

(54) **OCTA-4,5-CARBOXYLIC ACID PHTHALOCYANINE COBALT ESTERS, THEIR INCLUSION COMPLEXES WITH BETA-CYCLODEXTRIN PROPYLENE GLYCOL ESTER AND METHOD OF SUPPRESSION OF TUMOR GROWTH**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, oncology.
SUBSTANCE: invention relates to substances used in combination with ascorbic acid for therapy treatment of malignant neoplasma (binar catalytic "dark" therapy of malignant neoplasms) and method of suppression of tumor growth. Invention describes octa-4,5- carboxyphthalocyanine cobalt esters of the general formula (I) β - where R is



or $-\text{CH}_3\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n$; $n = 3-7$ and also their inclusion complexes with HO $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n$ -cyclodextrin propylene glycol ester and method of suppression of tumor growth using these compounds and ascorbic acid as a biogenic reducing agent. Use of proposed compounds provides the permanent and biologically

significant inhibition of tumor growth and significant increase of mean spanlife of mice with transplanted malignant tumor of different

genesis. EFFECT: enhanced antitumor effectiveness of compounds. 3 cl, 4 tbl, 10 ex

R U 2 1 7 2 3 1 9 C 1
2 1 7 2 3 1 9 C 1

R U 2 1 7 2 3 1 9 C 1

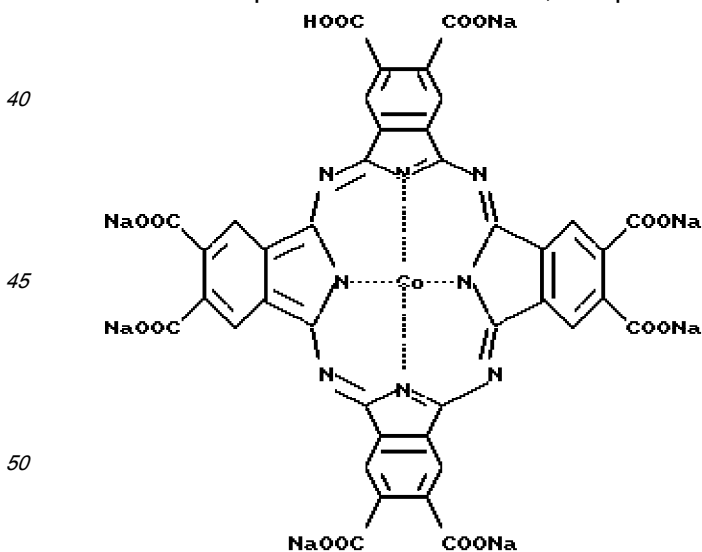
Предлагаемое изобретение относится к медицине и органической химии, а именно касается подавления опухолевого роста путем химиотерапии и применяющихся при этом химических соединений.

Новая стратегия в терапии опухолей предполагает использование оригинальных, нетрадиционных подходов. Одним из таких подходов является "бинарная" терапия опухолей, включающая два компонента, необходимых для получения терапевтического эффекта, каждый из которых в отдельности не проявляет антибластного действия. К такому виду лечения относится фотодинамическая терапия, сочетающая применение фотосенсибилизатора с местным лазерным облучением. Данный метод противоопухолевой терапии основан на образовании при взаимодействии фотосенсибилизатора с лазерным излучением активных форм кислорода (АФК) и других свободнорадикальных частиц различного химического строения, которые и являются цитотоксическими агентами. Этот метод лечения проходит клиническую апробацию во всем мире [Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е. В. и др. РОЖ, 1998, N 4, с. 4-12; Ma L.W., Moan J., Grahn M.F., Iani V. Proc SPIE, 1996, v. 2924, p. 219-223; Raymond Bonnett. Chemical Society Reviews, 1995, v. 24, p. 19-33].

Недостатком данного метода лечения злокачественных новообразований является необходимость активации фотосенсибилизатора светом для достижения клинического эффекта, что существенно ограничивает использование данного метода, не позволяя применять ФДТ для лечения глубоко распространенных злокачественных новообразований.

В ходе клинического изучения также были выявлены нежелательные фармакологические эффекты фотосенсибилизаторов. Это увеличение фоточувствительности кожи, которая проявляется в поражении эпителия и ее соединительно-тканного слоя (коллагенозы, склеротические изменения) и обусловлена тем, что препарат длительное время сохраняется в коже и в условиях естественной освещенности может переходить в активное состояние. Возможно также поражение конъюнктивы и сетчатки глаза.

Другим примером "бинарной" терапии может служить применение каталитической системы, состоящей из металлокомплекса Co или Fe с замещенными фталоцианинами и биогенного восстановителя [Патент РФ 2106146, Борисенкова С.А., Гиренко Е.Г., Калия О.Л. Российский химический журнал, том XXII, N 5, 1998; Вольпин М.Е., Крайнева Н.Ю., Левитин И.Я. и др. Российский химический журнал, том XXII, N 5, 1998; Сыркин А.Б., Жукова О.С., Кикоть С.Б. и др. Российский химический журнал, том XXII, N 5, 1998]. Этот вид "бинарной" терапии, в отличие от ФДТ, получил название "темновой" или каталитической терапии злокачественных новообразований. На сегодня выявлен комплекс - натриевая соль - окта - 4,5- карбоксифталоцианина кобальта

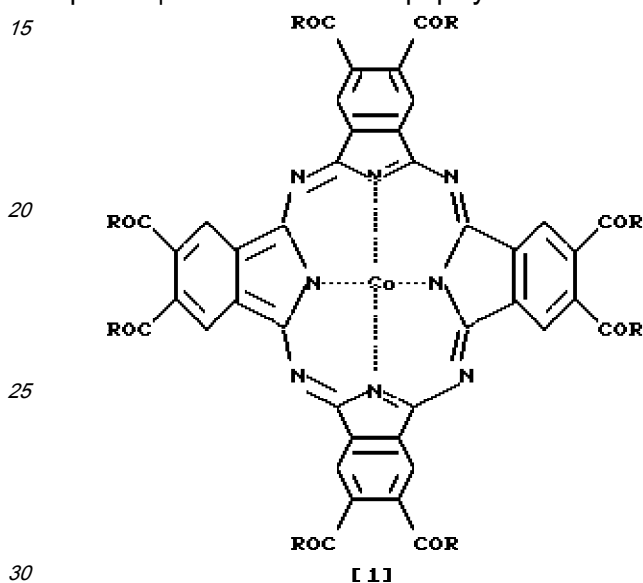


являющийся наиболее активным из всех испытанных комплексов Co и Fe с

замещенными фталоцианинами, который в сочетании с биогенным восстановителем - аскорбиновой кислотой (АК) оказывает противоопухолевое действие. Этот металлокомплекс кобальта получил название "Терафтал" (ТФ) и испытывается в настоящее время в качестве лекарственного средства для лечения злокачественных новообразований в составе бинарной каталитической системы. Бинарная каталитическая система "ТФ + АК" оказывает выраженное противоопухолевое действие *in vitro* и *in vivo* [Сыркин А.Б., Жукова О.С., Кикоть С.Б. и др. Российский химический журнал, том XXLII, N 5, 1998].

Задачей предлагаемого изобретения было создание новых металлокомплексов кобальта с замещенными фталоцианинами, которые в сочетании с аскорбиновой кислотой оказывают выраженное противоопухолевое действие, эффективно уничтожая опухолевые клетки.

Для решения этой задачи были синтезированы эфиры окта-4,5-карбоновой кислоты фталоцианина кобальта формулы 1



где R - $\text{CH}_3\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n$ или $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n$;
 $n = 3-7$.

Синтез этих эфиров осуществляется путем взаимодействия окта-4,5-карбокситфалоцианина кобальта Co с метилполиэтиленгликолем или с тетраэтиленгликолем.

Для дальнейшего создания новых соединений, способных быть использованными для подавления опухолевого роста, были синтезированы комплексы включения эфиров формулы 1 (ЭТФ или ТЭТФ) с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина (ЦДОП), именуемые в дальнейшем (ЭТФ-К или ТЭТФ-К).

Эти комплексы включения получают растворением эфиров формулы 1 в воде, фильтрованием, добавлением к фильтрату ЦДОП, размешиванием, отгонкой воды и последующим высушиванием остатка.

Известен способ подавления опухолевого роста с использованием соли окта-4,5-карбокситфалоцианина Co и аскорбиновой кислоты [патент РФ 2106146]. Этот способ позволяет добиться ингибирования пролиферации опухолевых клеток человека *in vitro*, а также торможения роста опухоли и увеличения средней продолжительности жизни животных с перерывными злокачественными опухолями *in vivo*.

Задачей предлагаемого изобретения являлась разработка такого способа подавления опухолевого роста, который бы обеспечил более стойкое биологически значимое торможение опухоли и значительное увеличение средней продолжительности жизни животных с перерывными злокачественными опухолями. Для решения этой задачи был предложен способ подавления опухолевого роста с использованием комплекса кобальта с замещенными фталоцианинами и аскорбиновой кислоты, в котором в качестве комплекса

используют вышеописанные соединения формулы 1 или их комплексы включения с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина.

Противоопухолевую эффективность предлагаемого способа оценивали как *in vitro*, так и *in vivo*. Методики оценки противоопухолевой эффективности приводятся ниже.

5 Методика 1.

Цитотоксическую активность *in vitro* оценивали по ингибированию роста опухолевых клеток в культуре. Использовали клетки эпидермоидной карциномы гортаноглотки человека (культура клеток Нер-2).

10 Клетки культивировали на среде Игла-МЕМ с добавлением 2 мМ L-глутамин и 8% эмбриональной телячьей сыворотки, при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% диоксида углерода.

15 Клетки рассеивали в лунки 96-луночного микропланшета по 100 мкл в концентрации 70-80 тыс.кл./мл. Для оценки эффективности цитотоксического воздействия каталитической пары через 24 ч (к началу фазы логарифмического роста) в лунки вносили серийные разведения исследуемых эфиров и аскорбиновой кислоты.

В качестве препаратов сравнения использовали традиционный цитостатический препарат "Платидиам".

20 Через 24 ч инкубации клеток с препаратами оценивали число жизнеспособных клеток колориметрическим методом, используя МТТ-тест [Mossmann T.R. Rapid colorimetric for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays/ Journal of immunological methods, 65, 1983, p. 55-63] .

Уровень ингибирования роста культуры вычисляли по формуле:

$$\text{ИР (\%)} = \left[\frac{(\text{П}_к - \text{П}_о)}{\text{П}_к} \right] \cdot 100\%,$$

25 где ИР - ингибирование роста культуры, в процентах;

$\text{П}_о$ и $\text{П}_к$ - число жизнеспособных клеток, выраженное в единицах оптической плотности, соответственно, в опытных (с препаратами) и контрольных (без препаратов) пробах.

Биологически значимым эффектом считали ингибирование роста культуры на 50%.

30 Цитотоксическую активность *in vitro* исследуемых препаратов рассчитывали с использованием интегрального показателя цитотоксической активности ИК₅₀, представляющего собой концентрацию цитотоксического агента, при которой наблюдается ингибирование роста культуры на 50%.

Методика 2.

35 Противоопухолевую активность *in vivo* оценивали на мышах с перевивными злокачественными опухолями. Использовали следующие перевивные злокачественные опухоли мышей - асцитную карциному Эрлиха (АКЭ), аденокарциному молочной железы Са-755 (Са- 755) и лимфоцитарную лейкемию Р-388 (солидный вариант опухоли).

АКЭ прививали беспородным белым мышам самкам интраперитонеально по 0,1 мл асцитной жидкости, взятой у мыши донора на 7 день роста опухоли и разведенной 1:1 0,9% раствором хлорида натрия.

40 Са-755 прививали мышам самкам линии С57В1/6 подкожно по 60 мг опухолевой ткани в 0,3 мл среды 199, взятой у мыши донора на 10 - 12 день роста опухоли.

Р-388 прививали мышам гибридам F1 самкам подкожно по 0,1 мл асцитной жидкости, взятой у мыши донора на 7 день роста опухоли и разведенной 1:100, 9% раствором хлорида натрия.

45 Лечение животных с АКЭ и Р-338 начинали через 24 - 48 ч, а животных с Са-755 через 48 - 72 ч после инокуляции опухоли.

Контрольным животным с перевивными злокачественными опухолями вводили плацебо (0,9% раствор хлорида натрия).

50 В качестве препарата сравнения использовали традиционный цитостатический препарат "Платидиам" (цисдихлордиаминоплатина, ДДП).

Дозы и режимы введения исследуемых препаратов подробно изложены в приводимых примерах.

Противоопухолевый эффект оценивали по средней продолжительности жизни (СПЖ),

увеличению продолжительности жизни (УПЖ), вычисленному по формуле:

$$\text{УПЖ} = [(\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроль}}] \cdot 100\%$$

и торможению роста опухоли, вычисленному по формуле:

$$\text{TPO} = [(\text{PO}_{\text{контроль}} - \text{PO}_{\text{опыт}}) / \text{PO}_{\text{контроль}}] \cdot 100\%.$$

5 Значимым биологическим эффектом считали увеличение продолжительности жизни животных на 25% и торможение роста опухоли на 50%. [Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / под редакцией З.П.Софьиной, А.Б.Сыркина, А.Голдина, А.Кляйна, М., "Медицина", 1980].

Предлагаемое изобретение иллюстрируется нижеприведенными примерами.

10 Пример 1.

Синтез метилполиэтиленгликолевого эфира.

В автоклав загружают 280 г высушенного над оксидом алюминия и перегнанного метилкарбитола и 0,4 г эфирата трехфтористого бора, нагревают до температуры 100°C и постепенно добавляют 410 г окиси этилена. Затем автоклав охлаждают до комнатной температуры и реакционную смесь выгружают. Получают 630 г продукта, имеющего показатель преломления 1,4519 и плотность 1,076, представляющего собой смесь полимергомологов.

Синтез метилполиэтиленгликолевого эфира окта-4,5-карбоновой кислоты фталоцианина кобальта (ЭТФ). В колбу вместимостью 50 мл, снабженную мешалкой, термометром и насадкой Дина-Старка, помещают 3,8 г окта-4,5-карбоксии фталоцианина кобальта, 16,6 г метилполиэтиленгликоля и 0,07 г ортофосфорной кислоты. Реакционную массу нагревают при перемешивании до температуры 160 - 165°C, затем отбирают пробу и проверяют растворимость ее в воде. При положительном результате испытания пробы реакционную массу переносят в стакан, добавляют 200 мл толуола и перемешивают. Образующееся масло отделяют от раствора декантацией и промывают небольшим количеством гексана. Остаток растворяют в воде, раствор фильтруют, отгоняют воду и сушат в вакууме. Получают 7,9 г ЭТФ, представляющего собой вязкую однородную массу темно-синего цвета, медленно растворяющуюся в воде.

30 ИК спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} .

Электронный спектр (фосфорный буфер pH 7,4): полоса 1 - λ 325±2 нм, полоса 2 - λ 667±2 нм.

Пример 2.

В условиях примера 1 из 3,5 г окта-4,5-карбоксиифталоцианина кобальта и 16,0 г метилполиэтиленгликолевого эфира с т. кип. 160 - 200°C/3-5 мм рт. ст. получают 7,1 г ЭТФ.

ИК спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} .

Электронный спектр (фосфорный буфер pH 7,4): полоса 1 - λ 325±2 нм, полоса 2 - λ 667±2 нм.

Пример 3.

40 В условиях примера 1 из 3,8 г окта-4,5-карбоксиифталоцианина кобальта и 16,0 г тетраэтиленгликоля получают 6,3 г тетраэтиленгликолевого эфира окта-4,5-карбоксиифталоцианина кобальта (ТЭТФ).

ИК спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} .

45 Электронный спектр (фосфорный буфер pH 7,4): полоса 1 - λ 325±2 нм, полоса 2 - λ 668±2 нм.

Пример 4.

Синтез комплекса включения ЭТФ с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина (ЦДОП)* - субстанции ЭТФ-К.

50 Субстанцию ЭТФ из примера 1 в количестве 7,9 г растворяют в подогретой до 50-60°C дистиллированной воде, водный раствор фильтруют, отделяя не растворившийся осадок. К фильтрату добавляют 31,6 г ЦДОП и размешивают при температуре 60-70°C, затем воду отгоняют на роторе, остаток высушивают до постоянного веса в сушильном шкафу.

Получают 37,8 г комплекса ЭТФ-К, представляющего собой синий кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Выход 95,8%.

ИК спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} .

Электронный спектр (фосфорный буфер pH 7,4): полоса 1 - λ 326 \pm 2 нм, полоса 2 - λ 670 \pm 2 нм.

* - ЦДОП синтезирован в соответствии со способом, описанным в патенте США N 3459731.

Пример 5.

В условиях примера 4 из 7,1 г субстанции ЭТФ из примера 2 и 28,4 г ЦДОП получают 34,81 г комплекса ЭТФ-К.

ИК спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} .

Электронный спектр (фосфорный буфер pH 7,4): полоса 1 - λ 326 \pm 2 нм, полоса 2 - λ 670 \pm 2 нм.

Пример 6.

В условиях примера 4 из 6,3 г субстанции ТЭТФ из примера 3 и 25,2 г ЦДОП получают 29,5 г комплекса ТЭТФ-К.

ИК спектр: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} .

Электронный спектр (фосфорный буфер pH 7,4): полоса 1 - λ 326 \pm 2 нм, полоса 2 - λ 672 \pm 2 нм.

Пример 7.

Цитотоксическая активность различных субстанций эфира октакарбокситаллоцианина кобальта (СЭТФ) (ЭТФ, ЭТФ-К и ТЭТФ-К), взятых как индивидуально, так и в сочетании с аскорбиновой кислотой, в сравнении с цитотоксической активностью препарата "Платидиам" и бинарной каталитической системы "ТФ + АК" в отношении клеток эпидермоидной карциномы гортаноглотки человека (культура клеток Нер-2).

СЭТФ в культуральную среду вносили в концентрациях от $10 \cdot 10^{-5}$ М до $3 \cdot 10^{-6}$ М, а препарат "Платидиам" - от $2 \cdot 10^{-5}$ М до $2,6 \cdot 10^{-6}$ М.

Аскорбиновую кислоту вносили в культуральную среду после СЭТФ с интервалом от 0 до 5 мин в концентрациях от $1 \cdot 10^{-3}$ М до $6 \cdot 10^{-4}$ М, используя молярное соотношение СЭТФ: АК - 1:20.

Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, индивидуально СЭТФ и аскорбиновая кислота не оказывают какого-либо цитотоксического действия, а бинарные каталитические системы "ЭТФ + АК", "ЭТФ-К+АК", "ТЭТФ + АК" и "ТЭТФ-К+АК" эффективно уничтожают опухолевые клетки. Цитотоксическая активность вышеуказанных бинарных каталитических систем сопоставима с таковой для традиционного противоопухолевого препарата "Платидиам" и бинарной каталитической системы "ТФ+АК" (табл.1).

Пример 8.

Влияние различных СЭТФ (ЭТФ, ЭТФ-К), взятых как индивидуально, так и в сочетании с аскорбиновой кислотой, препарата "Платидиам" и бинарной каталитической системы "ТФ+АК" на увеличение средней продолжительности жизни мышей с асцитной карциномой Эрлиха.

СЭТФ вводили однократно, внутрибрюшинно в дозе (по активному веществу) 250 мг/кг. Аскорбиновую кислоту вводили внутрибрюшинно сразу после введения СЭТФ в дозе 443 мг/кг (молярное соотношение субстанция:АК - 1:30). Бинарную каталитическую систему вводили по следующей схеме: ТФ (40 мг/кг), 1 ч + АК (88 мг/кг), молярное соотношение ТФ:АК - 1:10.

Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, индивидуально ЭТФ, ЭТФ-К и АК не оказывают какого-либо влияния на среднюю продолжительность жизни мышей-опухоленосителей. Бинарные каталитические системы "ЭТФ+АК" и "ЭТФ-К+АК" оказывают

противоопухолевое действие, выраженное в снижении темпов накопления опухолевого асцита и биологически значимом увеличении средней продолжительности жизни (УПЖ составило 110 - 114). Применение бинарной каталитической системы "ТФ+АК" приводит к увеличению средней продолжительности жизни мышей с АКЭ на 42%.

5 Пример N 9.

Влияние различных СЭТФ (ЭТФ и ЭТФ-К), взятых как индивидуально, так и в сочетании с аскорбиновой кислотой, препарата "Платидиам" и бинарной каталитической системы "ТФ+АК" на динамику роста опухоли у мышей с аденокарциномой молочной железы Ca-755.

10 СЭТФ вводили однократно, внутривенно в дозе (по активному веществу) 250 мг/кг. Аскорбиновую кислоту вводили внутривенно через 1 ч после введения СЭТФ в дозе 443 мг/кг (молярное соотношение субстанция:АК - 1:30). Бинарную каталитическую систему вводили по следующей схеме: ТФ (40 мг/кг), 1 ч + АК (88 мг/кг), молярное соотношение ТФ:АК - 1:10.

Результаты представлены в таблице 3.

15 Как видно из данных, представленных в таблице 3, индивидуально ЭТФ, ЭТФ-К не оказывают какого-либо влияния как на динамику роста опухоли, так и на выживаемость мышей- опухоленосителей.

20 Применение бинарных каталитических систем "ЭТФ+АК" и "ЭТФ-К+АК" приводит к стойкому (в течение 18 дней) биологически значимому торможению роста опухоли, где ТРО на 10 день составило 82-85%, а на 18 день - 72-74%. В то же время внутривенное введение бинарной каталитической системы "ТФ+АК" животным с Ca-755 приводит к торможению роста опухоли лишь на 55% (минимальный биологически значимый противоопухолевый эффект).

Пример N 10.

25 Влияние различных СЭТФ (ЭТФ и ЭТФ-К), взятых как индивидуально, так и в сочетании с аскорбиновой кислотой, препарата "Платидиам" и бинарной каталитической системы "ТФ+АК" на динамику роста опухоли у мышей с лимфоцитарной лейкемией Р-388.

30 СЭТФ вводили однократно, внутривенно в дозе (по активному веществу) 250 мг/кг. Аскорбиновую кислоту вводили внутривенно через 1 ч после введения СЭТФ в дозе 443 мг/кг (молярное соотношение субстанция:АК - 1:30). Бинарную каталитическую систему вводили по следующей схеме: ТФ (40 мг/кг), 1 ч + АК (88 мг/кг), молярное соотношение ТФ:АК - 1:10.

Результаты представлены в таблице 4.

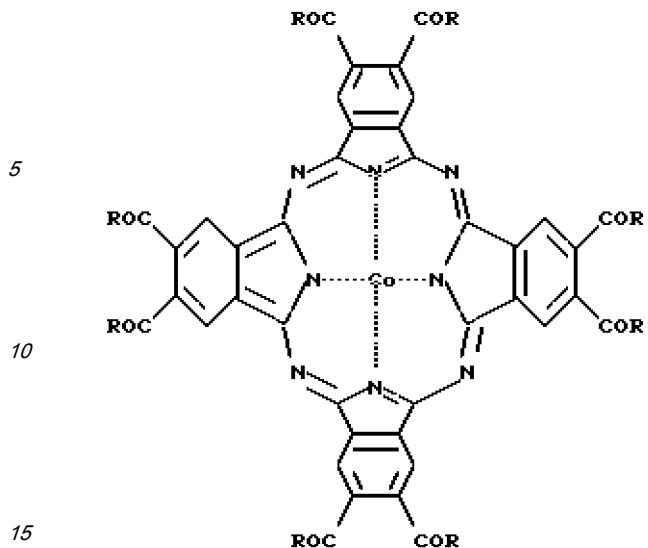
35 Как видно из данных, представленных в таблице 4, индивидуально ЭТФ, ЭТФ-К не оказывают какого-либо влияния как на динамику роста опухоли, так и на выживаемость мышей- опухоленосителей.

40 Применение бинарных каталитических систем "ЭТФ+АК" и "ЭТФ-К+АК" приводит к стойкому (в течение 9 дней) биологически значимому торможению роста опухоли, где ТРО на 5 день составило 70-73%, а на 9 день - 58-61%. Внутривенное введение бинарной каталитической системы "ТФ+АК" животным с солидной формой лейкоза Р-388 приводит к биологически значимому торможению роста опухоли, наблюдаемому в течение 7 дней, где ТРО на 7 день роста опухоли составило 67%.

45 Таким образом, заявленные эфиры и их комплексы включения с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина в сочетании с аскорбиновой кислотой оказывают выраженное цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток человека (культура клеток Нер-2) *in vitro*, сопоставимое с таковым как для бинарной каталитической системы на основе аналога препарата "Терафтал", так и для традиционного противоопухолевого препарата "Платидиам", а в системе *in vivo* у животных с перевивными злокачественными опухолями различного генеза обеспечивают значительное стойкое торможение роста опухоли и
50 увеличение средней продолжительности жизни животных- опухоленосителей.

Формула изобретения

1. Эфиры окта-4,5-карбоновой кислоты фталоцианина кобальта общей формулы 1



где $R-CH_3O[CH_2CH_2O]_n$ или $HO[CH_2CH_2O]_n$;
 $n = 3-7$.

2. Комплекс включения эфиров формулы 1 с пропиленгликолевым эфиром β -циклодекстрина.

3. Способ подавления опухолевого роста с использованием комплекса кобальта с замещенными фталоцианинами и аскорбиновой кислоты, отличающийся тем, что в качестве комплекса используют соединения по п.1 или 2.

Таблица 1

| Воздействие | ИК ₅₀ в М |
|-------------|----------------------|
| ЭТФ | $>10 \times 10^{-5}$ |
| ТЭТФ | $>10 \times 10^{-5}$ |
| ЭТФ-К | $>10 \times 10^{-5}$ |
| ТЭТФ-К | $>10 \times 10^{-5}$ |
| АК | $>1 \times 10^{-3}$ |
| ЭТФ+АК | $1,3 \times 10^{-5}$ |
| ЭТФ-К+АК | $1,4 \times 10^{-5}$ |
| ТЭТФ + АК | $1,3 \times 10^{-5}$ |
| ТЭТФ-К+АК | $1,6 \times 10^{-5}$ |
| ТФ + АК | $1,3 \times 10^{-5}$ |
| Платидиам | $1,0 \times 10^{-5}$ |

Таблица 2

| Воздействие | УПЖ в % |
|-------------|---------|
| ЭТФ | 9 |
| ЭТФ-К | 2 |
| АК | -3 |
| ЭТФ+АК | 114 |
| ЭТФ-К+АК | 110 |
| ТФ + АК | 56 |
| Платидиам | 170 |

Таблица 3

| Воздействие | ТРО в % на день оценки | | | | |
|-------------|------------------------|----|----|----|----|
| | 10 | 14 | 18 | 21 | 24 |
| ЭТФ | 33 | 30 | 35 | 19 | 29 |
| ЭТФ-К | 20 | 30 | 22 | 5 | -2 |
| ЭТФ+АК | 85 | 70 | 74 | 30 | 21 |
| ЭТФ-К+АК | 82 | 65 | 72 | 43 | 30 |
| ТФ + АК | 50 | 55 | 25 | 13 | 20 |
| Платидиам | 92 | 82 | 77 | 41 | 48 |

Таблица 4

| Воздействие | ТРО в % на день оценки | | | |
|-------------|------------------------|-----|-----|----|
| | 5 | 7 | 9 | 11 |
| ЭТФ | 33 | 2 | -11 | 27 |
| ЭТФ-К | 14 | 10 | 5 | -5 |
| ЭТФ+АК | 70 | 66 | 58 | 20 |
| ЭТФ-К+АК | 73 | 52 | 61 | 13 |
| ТФ + АК | 79 | 67 | 21 | 0 |
| Платидиам | 100 | 100 | 94 | 71 |