



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C09B 47/32 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

C07F 3/06 (2006.01)

C07F 5/06 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005116328/04, 31.05.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.05.2005

(45) Опубликовано: 27.08.2006 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2183635 C2, 20.06.2002. RU 2159612
C2, 27.11.2000. RU 2220722 C1, 10.01.2004. RU
2164233 C1, 20.03.2001. US 5190966 A,
02.03.1993. US 5451599 A, 19.09.1995.Адрес для переписки:
123995, Москва, ГСП-5, ул. Б. Садовая, 1,
корп.4, ФГУП "ГНЦ "НИОПИК"

(72) Автор(ы):

Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
Кармакова Татьяна Анатольевна (RU),
Лужков Юрий Михайлович (RU),
Лукьянец Евгений Антонович (RU),
Морозова Наталья Борисовна (RU),
Негримовский Владимир Михайлович (RU),
Панкратов Андрей Александрович (RU),
Плютинская Анна Дмитриевна (RU),
Чиссов Валерий Иванович (RU),
Южакова Ольга Алексеевна (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),
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им.П.А.Герцена
(МНИОИ им.П.А.Герцена) (RU)

(54) ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

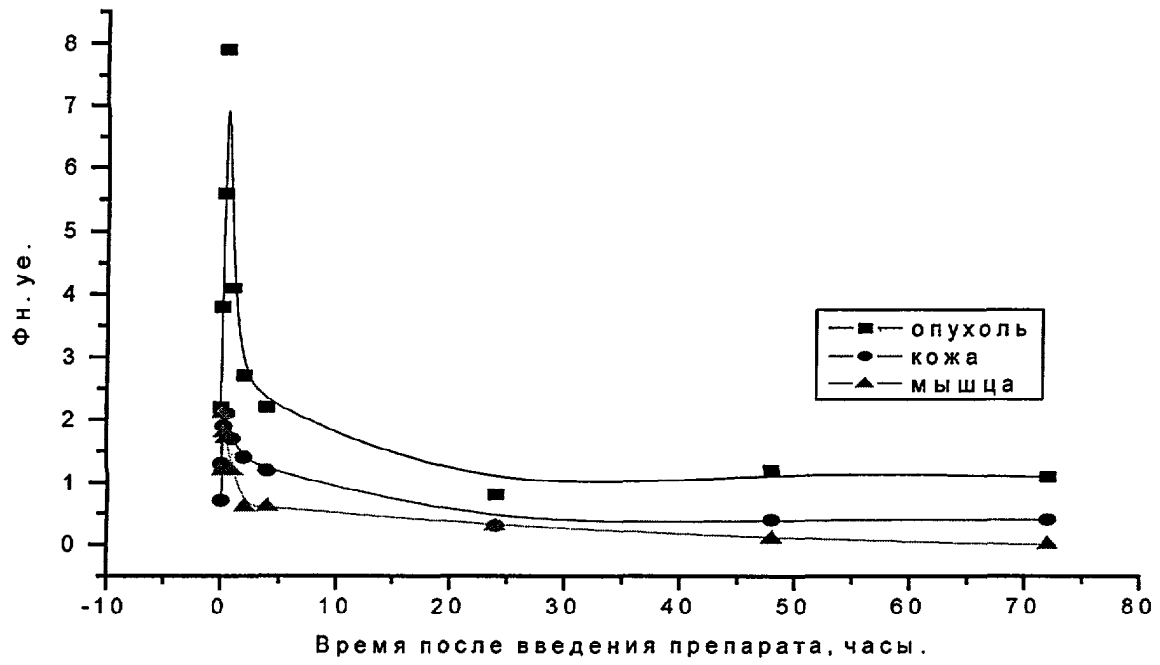
(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности
к фотосенсибилизаторам для фотодинамической
терапии. Описываются кватернизованные
фталоцианины общей формулы
 $MPc(CH_2X)_nCl_n$, где Pс=остаток
фталоцианина $C_{32}H_{16}N_8$, M=Zn, AlY, n=6÷8,

X= $-N^+Me_2CH_2CH_2OH$, $-N^+$ (с изображением бензольного кольца), $N+Me_2CH_2CH_2NMe_2$,

$-N^+Me_2CH_2CH_2N+Me_3I^-$, $CH_2N^+(CH_2CH_2OH)_3$,

Y=Cl, OH, OSO₃H, в качестве
фотосенсибилизаторов для фотодинамической
терапии. Предложенные кватернизованные
фталоцианины имеют высокую опухолетропность,
обладают высокой фотоиндуцированной
активностью in vitro и in vivo и представляют
собой новый класс эффективных
фотосенсибилизаторов, которые могут быть
использованы для лечения методом ФДТ опухолей
различных локализаций. 1 ил.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C09B 47/32 (2006.01)*C07D 487/22* (2006.01)*C07F 3/06* (2006.01)*C07F 5/06* (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005116328/04**, **31.05.2005**(24) Effective date for property rights: **31.05.2005**(45) Date of publication: **27.08.2006 Bull. 24**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Karmakova Tat'jana Anatol'evna (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Luk'janets Evgenij Antonovich (RU),
Morozova Natal'ja Borisovna (RU),
Negrimovskij Vladimir Mikhajlovich (RU),
Pankratov Andrej Aleksandrovich (RU),
Pljutinskaja Anna Dmitrievna (RU),
Chissov Valerij Ivanovich (RU),
Juzhakova Ol'ga Alekseevna (RU),
Jakubovskaja Raisa Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

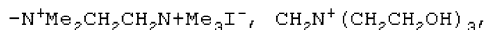
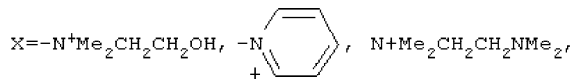
**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatie "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr
"Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej"
(FGUP "GNTs "NIOPIK") (RU),
Moskovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut im.P.A.Gertsena
(MNIIOI im.P.A.Gertsena) (RU)**

(54) **PHOTOSENSITIZING AGENTS FOR PHOTODYNAMIC THERAPY**

(57) Abstract:

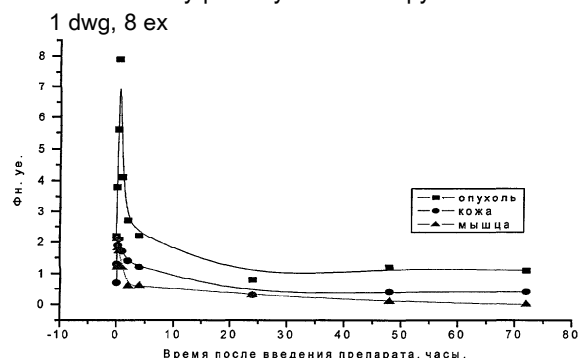
FIELD: medicine, in particular photosensitizing agents for photodynamic therapy.

SUBSTANCE: invention relates to quaternary phthalocyanines of general formula $MPc(CH_2X)_nCl_n$, wherein Pc is phthalocyanine rest $C_{32}H_{16}N_8$; M is Zn, AlY; $n = 6-8$; X is



Y is Cl, OH, OSO_3H , useful as photosensitizing agents in photodynamic therapy having high photoinduced activity in vivo and in vitro.

EFFECT: new class of effective photosensitizing agents useful in treatment of various tumors by photodynamic therapy.



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

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

В настоящее время в клинической практике применяют ФС, относящиеся к классу гематопорфиринов, например фотофрин-2 и фотогем, которые используются для лечения опухолей различных поверхностных локализаций (Van Lier J. Phtalocyanines as sensitizers for PDT of cancer // Photodynamic Therapy of Neoplastic Disease, CRS Press, Boca Raton, FL, 1990, vol.1, pp.279-291). Недостатками ФС этого класса являются: поглощения при длине волны 620-640 нм, что позволяет поражать опухоль глубиной до 0.5 см; низкая интенсивность поглощения в максимуме (величина экстинкции $\varepsilon=3000$), невысокая селективность накопления в опухолевой ткани; медленное выведение из организма и, как следствие, повышенная кожная фоточувствительность.

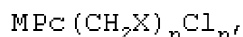
Преимущества в некотором отношении имеют ФС на основе хлоринов, например радохлорин и фотодитазин. Препарат на основе хлорина e_6 фотодитазин с максимумом поглощения при 662 нм имеет более высокую селективность накопления в опухоли и проникающую способность в ткани (Романько Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А. и др. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином на морфо-функциональные характеристики саркомы М1 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т.138. №12. С.658-665).

Перспективными ФС являются производные фталоцианина, например фотосенс. Препарат фотосенс на основе сульфированных производных фталоцианина алюминия имеет максимум поглощения в более длинноволновой области спектра ($\lambda_{max}=675$ нм), высокий коэффициент молярной экстинкции ε (свыше 100000), высокий квантовый выход флуоресценции (Патент РФ N 2220722. А 61 К 31/409, 2004). Это позволяет добиваться фотоиндуцированных некрозов на глубине до 1.0 см, а также проводить многократные курсы ФДТ с использованием одной инъекции фотосенса (Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком кожи головы и шеи // Материалы 6 Ежегодной Российской онкологической конференции. Москва. 2002. С.44-45).

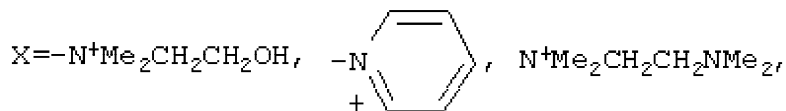
Однако в ходе клинического изучения были выявлены недостатки фотосенса: недостаточно высокая селективность накопления в опухолевых клетках, длительное сохранение в тканях и, как следствие, увеличение фототоксичности кожи.

Задачей предлагаемого изобретения является повышение эффективности лечения злокачественных новообразований с использованием ФДТ на основе ФС, характеризующихся высокой тропностью к опухолевой ткани, поглощением в более длинноволновой области спектра (675-700 нм), уменьшением побочных эффектов за счет сокращения времени циркуляции в организме и обладающих высокой фототоксичностью.

Для решения этой задачи в качестве ФС для ФДТ предлагается использование положительно заряженных фталоцианинов - катионных кватернизованных хлорметилзамещенных фталоцианинов с различными боковыми заместителями и центральными атомами металла следующей общей формулы:



где Рс=остаток фталоцианина $C_{32}H_{16}N_8$,
 М=Zn, AlY,
 n=6÷8,



5 $-N^+Me_2CH_2CH_2N^+Me_3I^-$, $CH_2N^+(CH_2CH_2OH)_3$

Y = Cl, OH, OSO₃H, например:

ZnPcChol₈ - октакис(2-гидроксиэтилдиметиламмониметил)фталоцианин цинка
октахлорид;

10 AlPcChol₈ - октакис(2-гидроксиэтилдиметиламмониметил)фталоцианин хлоралюминия
октахлорид;

ZnPcPym₈ - октакис(пиридинометил)фталоцианин цинка октахлорид;

AlPcPym₈ - октакис(пиридинометил)фталоцианина хлоралюминия октахлорид;

ZnPcTmed₈ - октакис(N-(2-(диметиламино)этил)-N,N-
диметиламмониметил)фталоцианин цинка октахлорид;

15 ZnPcThea₈ - октакис(N,N,N-три(2-гидроксиэтил)аммониметил)фталоцианин цинка
октахлорид;

ZnPcPmed₈ - октакис(N,N-диметил-N-(2-
триметиламмониетил)аммониметил)фталоцианин цинка октаидрид октахлорид.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

20 Пример 1

К 2.5 г (2.58 ммоль) октакис(хлорметил)фталоцианина цинка (найдено, %: Cl 29.05;
вычислено, %: Cl 29.36), полученного аналогично описанному в патенте №844338, 1953,
добавляют 5 мл диметилформамида и 5 мл N,N-диметиламиноэтанола. Смесь

25 перемешивают 2 ч при 100°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном,
сушат и получают 3.4 г (78.3%) октакис(N-(2-гидроксиэтил)-N,N-
диметиламмониметил)фталоцианина цинка октахлорида (ZnPcChol₈). Электронный
спектр поглощения, λ_{max}, нм (H₂O): 679-680. Найдено, %: C 51.41; H 6.84; N 13.07; Cl
15.88. Вычислено для C₇₂H₁₁₂AlCl₈N₁₆O₈Zn, %: C 51.50; H 6.72; N 13.35; Cl 16.89.

Пример 2

30 Аналогично примеру 1 из гексахлорметилзамещенного фталоцианина цинка (найдено,
%: Cl 24.98; вычислено для ZnPc(CH₂Cl)₆, %: Cl 24.48) получают гексакис(N-(2-
гидроксиэтил)-N,N-диметиламмониметил)фталоцианин цинка гексахлорид (ZnPcChol₆).
Электронный спектр поглощения, λ_{max}, нм (H₂O): 677-679.

Пример 3

35 Нагревают при кипении смесь 0.150 мг октакис(хлорметил)фталоцианина цинка и 2 мл
пиридина в течение 1 ч, затем смесь фильтруют, промывают ацетоном, сушат и получают
0.228 г (87.6%) октакис(пиридинометил)фталоцианина цинка октахлорида (ZnPcPym₈).
Электронный спектр поглощения, λ_{max}, нм (H₂O): 679-680.

Пример 4

40 Аналогично примеру 3 из октакис(хлорметил)фталоцианина хлоралюминия получают
октакис(пиридинометил)фталоцианин хлоралюминия октахлорид (AlPcPym₈).
Электронный спектр поглощения, λ_{max}, нм (H₂O): 680. Найдено, %: C 59.09; H 4.36; N
13.49; Cl 18.41. Вычислено для C₈₀H₆₄AlCl₉N₁₆, %: C 60.22; H 4.04; N 14.04; Cl 19.99.

Пример 5

45 К 0.50 г (0.51 ммоль) октакис(хлорметил)фталоцианина цинка добавляют 2 мл
диметилформамида и 3 мл N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин. После растворения
исходного фталоцианина смесь перемешивают 1 ч при 100°C, выпавший осадок отделяют,
промывают диметилформамидом, ацетоном, сушат и получают 0.71 г (73%) октакис(N-(2-
50 (диметиламино)этил)-N,N-диметиламмониметил)фталоцианина цинка октахлорида
(ZnPcTmed₈). Электронный спектр поглощения, λ_{max}, нм (H₂O): 679. Найдено, %: C 55.45;
H 7.68; N 17.09; Cl 15.05. Вычислено для C₈₈H₁₅₂Cl₈N₂₄Zn, %: C 55.70; H 8.08; N 17.70;
Cl 14.92.

Пример 6

Смесь 0.1 г комплекса, полученного в примере 5, 5 мл метанола и 3 мл метилиодида перемешивают при 40°C в течение 3 ч. Осадок отделяют, промывают метанолом, сушат и получают 0.12 г (75%) октаakis(N,N-диметил-N-(2-

5 (триметиламмоний)этил)аммониометил)фталоцианина цинка октаиодида октахлорида (ZnPcPmed₈). Электронный спектр поглощения, λ_{max} , нм (H₂O): 680. Найдено, %: С 38.20; Н 5.65; N 10.75; Cl 9.05. Вычислено для C₉₆H₁₇₆Cl₁₈N₂₄Zn, %: С 38.04; Н 5.85; N 11.08; Cl 9.35.

Пример 7

10 Аналогично примеру 3 из гексахлорметилзамещенного фталоцианина алюминия со степенью замещения, примерно равной шести, (найденно, %: Cl 23.27; вычислено для HO₃SOAlPc(CH₂Cl)₆, %: Cl 22.93) получают гексаakis(пиридиниометил)-фталоцианин гидросульфатоалюминия гексахлорид (AlPcPum₆). Электронный спектр поглощения, λ_{max} , нм (H₂O): 680-682.

Пример 8

15 Аналогично примеру 1 из гексахлорметилзамещенного фталоцианина алюминия (найденно, %: Cl 23.27; вычислено для HO₃SOAlPc(CH₂Cl)₆, %: Cl 22.93) получают гексаakis(N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметиламмониометил)фталоцианин гидро-сульфатоалюминия гексахлорид (AlPcChol₆). Электронный спектр поглощения, λ_{max} , нм (H₂O): 680-682.

20 Исследование фотоиндуцированной активности in vitro проводили на 2-х клеточных линиях: эпидермоидной карциноме гортаноглотки человека (Her2) и аденокарциноме легкого человека (A 549). Для культивирования клеток использовали среду Игла-MEM (Her2, A 549) с добавлением 2 mM L-глутамина и 8-10% эмбриональной телячьей сыворотки. Культивирование проводили при 37°C во влажной атмосфере с 5% содержанием CO₂. Клетки рассеивали в лунки плоскодонного 96-луночного микропланшета ("Costar", США) по 100 мкл суспензии клеток в концентрации 0.5×10⁵ кл/мл. Через 24 часа вносили в лунку по 50 мкл тестируемых соединений в серийных разведениях и инкубировали в течение 2 часов в стандартных условиях и далее облучали галогеновой лампой мощностью 500 Вт через водный фильтр толщиной 5 см и широкополосный фильтр КС-13 ($\lambda \geq 640$ нм). Плотность мощности составляла 14±2 мВт/см², время облучения 13-15 мин, расчетная световая доза - 10 Дж/см².

30 После облучения клетки инкубировали в стандартных условиях в течение 24 часов. Для оценки цитотоксической активности клетки помещали в затемненные условия на 24 часа. Выживаемость клеток определяли визуально, оценивая с помощью световой микроскопии морфологические изменения клеток, и колориметрическим методом с использованием МТТ-теста.

Уровень ингибирования роста клеток вычисляли по формуле (1):

$$40 \text{ ИР(\%)} = \frac{(\text{OD}_k - \text{OD}_o)}{\text{OD}_k} \times 100 \quad (1)$$

где ИР - уровень ингибирования роста клеток в культуре,

OD_o - оптическая плотность в опыте,

OD_k - оптическая плотность в контроле.

45 Биологически значимым эффектом считали ингибирование роста клеток в культуре более чем на 50%. Величины ИК₅₀ и ИК₉₀, соответствующие концентрации тестируемого соединения, при которой наблюдается 50 и 90% торможение роста культуры, рассчитывали как среднюю величину по результатам трех независимых тестов.

50 Субстанция ZnPcChol₈ обладает фотоактивностью в отношении двух исследованных культур клеток, причем величины ИК₅₀ и ИК₉₀ близки по своим значениям. При облучении в присутствии тестируемого соединения в среде инкубации (время инкубации 2 часа) концентрация ИК₅₀ составляет 0.24±0.08 мкМ (культура Her 2) и 0.29±0.09 мкМ (культура A 549), а ИК₉₀ - 1.31±0.08 мкМ и 1.30±0.08 мкМ соответственно.

Производные фталоцианина цинка ZnPcTmed₈, ZnPcThea₈ и ZnPcPmed₈ обладают

высокой фотоиндуцированной активностью в отношении культуры клеток Her2: величина IK_{50} данных соединений составила 0.3 ± 0.1 мкМ, 0.69 ± 0.4 мкМ и 0.18 ± 0.2 мкМ соответственно. Темновая токсичность ФС на культуре клеток в исследованном диапазоне концентраций не выявлена.

5 Специфическую активность *in vivo* положительно заряженных ФС изучали на животных с перевивными опухолями. Исследовали флуоресцентные свойства по способности ФС накапливаться в опухоли, оценивая уровень нормированной флуоресценции (Фн) в тканях мышей, а также противоопухолевую фотоиндуцированную активность красителей. Все ФС накапливались в опухолевой ткани и разрушали ее при облучении.

10 Нормированную флуоресценцию определяли в тканях мышей с привитым подкожно на бедро лимфолейкозом Р-388. Содержание $ZnPcChol_8$ оценивали флуоресцентным методом на лазерной диагностической установке "ЛЭСА" (ТОО "Биоспек", Москва) на основе He-Ne лазера с длиной волны генерации 633 нм контактным способом *ex vivo* на различные сроки наблюдения от 5 секунд до 72 часов. Интегральную интенсивность флуоресценции в
15 диапазоне 641-724 нм нормировали на интегральную интенсивность сигнала обратного диффузного рассеяния возбуждающего лазерного излучения, таким образом определяли нормированную флуоресценцию (Фн) в ткани.

$ZnPcChol_8$ вводили внутривенно в дозе 1.0 мг/кг. В ходе исследования оценивали Фн красителя и рассчитывали отношение Фн в опухоли к Фн в коже и мышце, определяя таким
20 образом показатель селективности (Кс) накопления ФС в опухоли по сравнению с окружающими тканями.

Исследования показали, что $ZnPcChol_8$ имеет максимум флуоресценции в тканях мышей при 696 нм. В мышце препарат накапливается в течение 5 минут, а в опухолевой ткани Р-388 и коже максимальное значение Фн достигается через 30 минут. В тканях организма
25 препарат задерживается в течение 1 часа, а затем быстро выводится (см. чертеж).

Чертеж. Нормированная флуоресценция (Фн) $ZnPcChol_8$ в тканях мышей с опухолью Р-388.

$ZnPcChol_8$ обладает тропностью к опухолевой ткани Р-388. Максимальное значение показателей селективности, которое регистрируется через 30 минут после введения
30 препарата, составляет 3.3 ± 0.6 (Фн опухоль/Фн кожа) и 3.9 ± 0.7 (Фн опухоль/Фн мышца).

Изучение специфической противоопухолевой активности субстанций *in vivo* проводилось на мышах гибридах BDF_1 самках с лимфолейкозом Р-388 на 6-й-7-й день роста с использованием различных доз красителя и режимов облучения. Опухоль Р-388 прививали
35 подкожно на бедро по 0.7×10^6 клеток/мышь. ФС вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг, интервал между введением ФС и облучением составлял 5, 15, 30 и 60 минут. В качестве источника излучения применяли аппарат АТО-1 на основе галогеновой лампы мощностью 150 Вт с оптоволоконным жгутом и фильтрами КС-10 и СЗС-26 (длина волны - 600-800 нм). Плотность мощности ($100-300$ мВт/см²) контролировали с помощью измерителя мощности
40 ИМПО (НПО "Плюс"), световая доза 90-270 Дж/см². Перед облучением шерсть над опухолью удаляли. В качестве анестезии применяли 5% раствор ketamini в дозе 2.5 мг/мышь внутривенно. Продолжительность наблюдения за животными продолжалась до их гибели. В качестве контроля использовали мышей-опухоленосителей, не подвергавшихся какому-либо воздействию.

45 Эффективность ФДТ с $ZnPcChol_8$ оценивали по торможению роста опухоли (ТРО) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ), которые рассчитывали по формулам (2) и (3):

$$ТРО(\%) = \frac{V_{оп(контроль)} - V_{оп(опыт)}}{V_{оп(контроль)}} \times 100 \quad (2)$$

$$50 \quad УПЖ(\%) = \frac{СПЖ_{(опыт)} - СПЖ_{(контроль)}}{СПЖ_{(контроль)}} \times 100 \quad (3)$$

где $V_{оп}$ - объем опухоли, равный $d_1 \times d_2 \times d_3$, где d_1 , d_2 и d_3 - три взаимно

перпендикулярных диаметра опухоли, СПЖ - средняя продолжительность жизни в опытной и контрольной группе.

ФДТ с $ZnPcChol_8$ приводило к развитию отека с последующим формированием некротического струпа в зоне облучения, который исчезал через 8-10 суток после облучения. На эффективность ФДТ оказывает влияние световая доза. Так, увеличение дозы света от 90 до 270 Дж/см² приводит к возрастанию значений ТРО с $ZnPcChol_8$ от 47.1 ÷ 75.2% до 93.6 ÷ 97.1%.

Увеличение дозы $ZnPcChol_8$ от 0.5 до 1.0 мг/кг также приводит к увеличению ТРО от 55.9 ÷ 68.6% до 93.6 ÷ 97.1% на все сроки наблюдения (15 суток). При дальнейшем увеличении дозы до 2 мг/кг ТРО сохраняется на высоком уровне (85.3-91.2%). Продолжительность жизни животных увеличивается на 38.8% при дозе 1 мг/кг и 23.1% при дозе 2 мг/кг.

При облучении через различные интервалы времени Δt 5, 15, 30 и 60 минут после введения красителя в дозе 1 мг/кг и световой дозе, равной 270 Дж/см², лечебный эффект оказался выше при Δt 15 и 30 минут: ТРО составляет 87.8-100% и 95.2-100%, а УПЖ - 31.4% и 38.8% соответственно. Увеличение интервала Δt до 60 минут приводит к некоторому снижению ТРО - 73.7-91.2%.

Изучение фотоиндуцированной активности *in vivo* на мышах с опухолью Colo 26 проводили на мышах линии Balb/c самках на 6-й-7-й день роста опухоли. Аденокарциному толстой кишки мыши Colo 26 прививали подкожно на бедро по 0.05×10^6 клеток/мышь. Субстанцию $ZnPcChol_8$ вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг. Интервал между внутривенным введением Фс и облучением составлял 30 минут. В качестве источника излучения использовали светодиодный источник красного света с максимумом поглощения при 685 нм с регулятором плотности световой мощности (25-100 мВт/см²); световая доза 90 Дж/см². Перед облучением шерсть над опухолью удаляли. Для анестезии применяли 5% раствор ketamini в дозе 2.5 мг/мышь внутрибрюшинно. В качестве контроля использовали мыши-опухоленосители, не подвергавшиеся какому-либо воздействию. Эффективность ФДТ с $ZnPcChol_8$ оценивали по критерию излеченности (K_i), который рассчитывали по формуле (4).

$$K_i(\%) = \frac{N_i}{N_o} \times 100 \quad (4)$$

где N_i - количество излеченных животных,

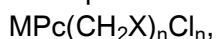
N_o - общее количество животных в опытной группе.

ФДТ с $ZnPcChol_8$ (доза 1.0 мг/кг) приводит к полной резорбции опухоли Colo 26 ($K_i=100\%$) независимо от условий облучения - 100, 50 и 25 мВт/см², 90 Дж/см², Δt 30 минут.

Предлагаемые в настоящем изобретении соединения - положительно заряженные фталоцианины с различными боковыми заместителями и центральными атомами металла - имеют высокую опухолетропность, обладают высокой фотоиндуцированной активностью *in vitro* и *in vivo* и представляют собой новый класс эффективных фотосенсибилизаторов, которые могут быть использованы для лечения методом ФДТ опухолей различных локализаций.

Формула изобретения

Кватернизованные фталоцианины общей формулы



где Pс - остаток фталоцианина $C_{32}H_{16}N_8$,

M - Zn, AlY,

n=6÷8,

