



(51) МПК
C07D 487/22 (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007122940/04, 20.06.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 20.06.2007

(45) Опубликовано: 10.12.2008 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2257898 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ "ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОЛУПРОДУКТОВ И КРАСИТЕЛЕЙ" (ФГУП ТНЦ "НИОПИК")), 10.08.2005, MIROSLAV KOSTKA ET ALL, Journal of photochemistry and photobiology A: Chemistry, 2006, 178, 1, 16-25. KAZUHIRO TAKAHASHI ET ALL, Inorganica chimica (см. прод.)

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

(72) Автор(ы):

Барканова Светлана Васильевна (RU),
 Волков Константин Александрович (RU),
 Ворожцов Георгий Николаевич (RU),
 Лужков Юрий Михайлович (RU),
 Лукьянец Евгений Антонович (RU),
 Меерович Геннадий Александрович (RU),
 Меерович Игорь Геннадиевич (RU),
 Негримовский Владимир Михайлович (RU),
 Стратонников Александр Аркадьевич (RU),
 Умнова Любовь Васильевна (RU)

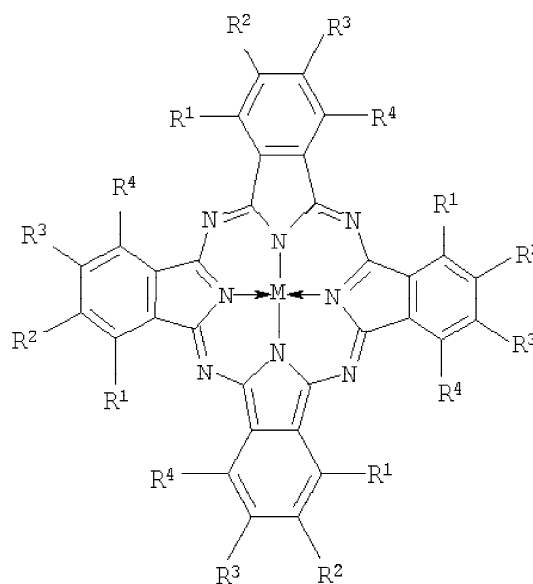
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научный центр "Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей" (ФГУП "ГНЦ "НИОПИК") (RU)

(54) АЛКИЛТИОЗАМЕЩЕННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНЫ, ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СПОСОБ ПРОВЕДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к фотосенсибилизаторам для фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований, к лекарственным формам на их основе и способу проведения фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизаторов предложены эмульсии в водном растворе Проксанола 268 алкилтиозамещенных фталоцианинов общей формулы



где $R^1=R^4=Cl$, $R^2=R^3=n-C_{10}H_{21}S$, $M=Zn$
 или $R^1=t-C_4H_9S$, $R^2=R^3=R^4=H$, $M=HH$
 или $R^1=t-C_4H_9S$, $R^2=R^4=H$, $R^3=t-C_4H_9$, $M=HH$

или $R^1=R^3=t-C_4H_9S$, $R^2=R^4=H$, $M=HH$
или $R^1=R^2=R^3=R^4=t-C_4H_9S$, $M=HH$
или $R^1=R^4=Cl$, $R^2=R^3=t-C_4H_9S$, $M=Zn$. Технический

результат - разработка высокоселективных и эффективных фотосенсибилизаторов для применения при фотодинамической терапии опухолей. 3 н.п. ф-лы, 4 табл., 9 ил.

(56) (продолжение):

acta, 1995, 232, 69-73. ЛУКЪЯНЕЦ Е.А. и др. Российский химический журнал, 1998, 42(5), 9-16.

RU 2340615 C1

RU 2340615 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/22 (2006.01)*C07F 3/06* (2006.01)*A61K 33/30* (2006.01)*A61K 31/409* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2007122940/04, 20.06.2007

(24) Effective date for property rights: 20.06.2007

(45) Date of publication: 10.12.2008 Bull. 34

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Barkanova Svetlana Vasil'evna (RU),
Volkov Konstantin Aleksandrovich (RU),
Vorozhtsov Georgij Nikolaevich (RU),
Luzhkov Jurij Mikhajlovich (RU),
Luk'janets Evgenij Antonovich (RU),
Meerovich Gennadij Aleksandrovich (RU),
Meerovich Igor' Gennadievich (RU),
Negrimovskij Vladimir Mikhajlovich (RU),
Stratonnikov Aleksandr Arkad'evich (RU),
Umnova Ljubov' Vasil'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

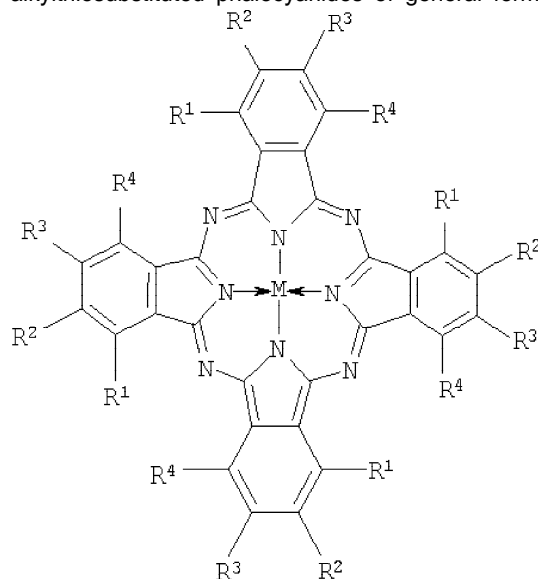
**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriyatje "Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr
"Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej"
(FGUP "GNTs "NIOPIK") (RU)**

(54) **ALKYLTHIOSUBSTITUTED PHTALOCYANIDES, THEIR MEDICINAL FORMS AND METHOD OF PHOTODYNAMIC THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: as photosensibilizers emulsions of
alkylthiosubstituted phalocyanides of general formula



, where $R^1=R^4=Cl$, $R^2=R^3=n-C_{10}H_{21}S$, $M=Zn$ or $R^1=t-C_4H_9S$, $R^2=R^3=R^4=H$, $M=HH$
or $R^1=t-C_4H_9S$, $R^2=R^4=H$, $R^3=t-C_4H_9$, $M=HH$
or $R^1=R^3=t-C_4H_9S$, $R^2=R^4=H$, $M=HH$
or $R^1=R^2=R^3=R^4=t-C_4H_9S$, $M=HH$
or $R^1=R^4=Cl$, $R^2=R^3=t-C_4H_9S$, $M=Zn$, in water
solution of Proxanol 268 are suggested.

EFFECT: elaboration of highly selective and
efficient photosensibilizers for application in
photodynamic therapy of tumours.

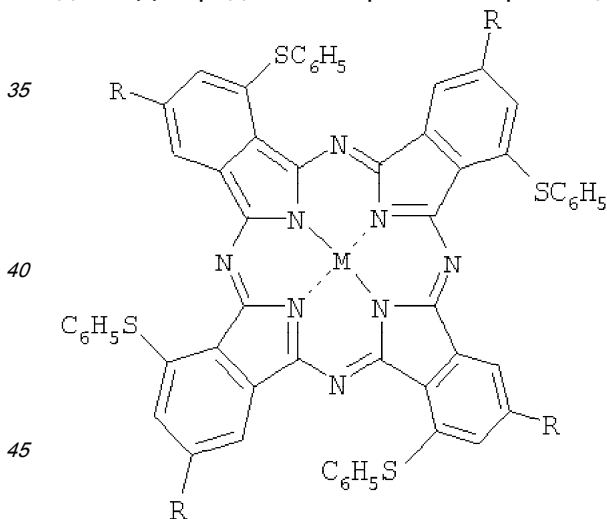
3 cl, 18 ex, 4 tbl, 9 dwg

Настоящее изобретение относится к медицине, а более конкретно к фотосенсибилизаторам для фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований и ряда других заболеваний, лекарственным формам на их основе и способу проведения фотодинамической терапии с использованием приготовленных лекарственных форм.

5 Метод ФДТ основан на использовании фотосенсибилизаторов, которые обладают способностью при системном, например, внутривенном введении селективно накапливаться в опухоли и при последующем световом облучении патологического участка катализировать образование цитотоксических агентов, в частности синглетного кислорода и высокорекреационноспособных кислородсодержащих радикалов. Недостатком
10 применяющихся в клинической практике фотосенсибилизаторов на основе производных гематопорфиринов, например HPD (hematoporphyrin derivative), Fotofrin-2, является невысокая интенсивность поглощения в полосе фотовозбуждения (625-640 нм) (R.Bonnett. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. Chem. Soc. Rev., 24(1), 19-33, 1995). Значительное собственное поглощение
15 биологической ткани в этой спектральной области обуславливает малую глубину проникновения излучения и затрудняет лечение опухолей больших размеров (R.Bonnett. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. Chem. Soc. Rev., 24(1), 19-33, 1995).

Этот недостаток частично устранен при использовании производных фталоцианинов. Известен фотосенсибилизатор "Фотосенс" на основе сульфированного фталоцианина гидроксиалюминия, поглощающий в более длинноволновой красной области (675 нм) с
20 коэффициентом экстинкции, превышающим $10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, благодаря чему его поглощение в рабочем диапазоне вводимых доз становится сопоставимым с собственным поглощением биологической ткани (Е.А.Лукьянец. Новые сенсibilизаторы для фотодинамической терапии. Росс. хим. журнал, 42(5), 9-16, 1998). Собственное
25 поглощение несенсибилизированных тканей остается значительным и в области поглощения "Фотосенса", что ограничивает глубину воздействия на опухоль и снижает эффективность использования энергии светового излучения.

С целью решения задачи повышения эффективности ФДТ глубоких опухолевых тканей
30 разрабатываются фотосенсибилизаторы с интенсивным поглощением в спектральной области "терапевтического окна" - далее 700 нм. Так, в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ предложены фенилтиопроизводные фталоцианина общей формулы



где R=H, t-C₄H₉; M=Hh, AlOH, Zn.

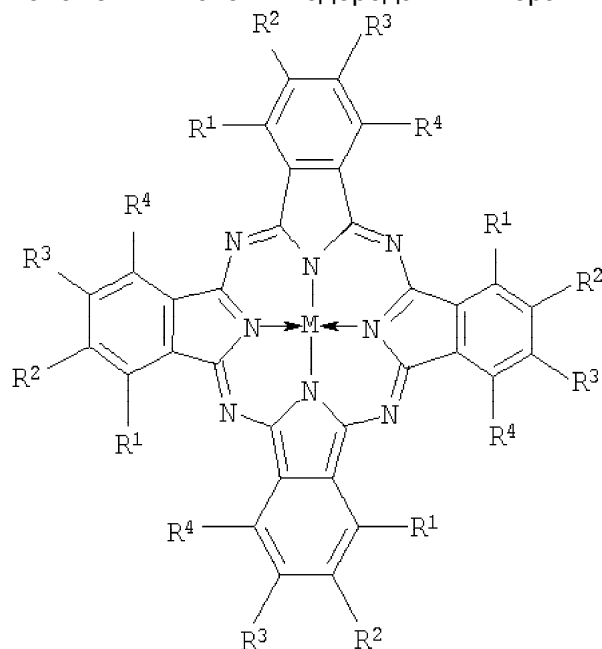
Наличие в бензольных кольцах фталоцианина фенилтиогрупп существенно смещает
50 длинноволновую полосу поглощения в красную область, что позволяет использовать эти соединения в качестве фотосенсибилизаторов, чувствительных в ближней ИК-области спектра (Патент РФ №2257898, А61К 31/409 (2005)). Они являются наиболее близким аналогом предлагаемых в настоящей заявке фотосенсибилизаторов. Предложена также

липосомальная лекарственная форма этих фотосенсибилизаторов, которую используют при проведении фотодинамической терапии, представляющая собой композицию из смеси липидов (лецитина, холестерина, кардиолипина) и фотосенсибилизатора.

Недостатком указанных фотосенсибилизаторов является необходимость использовать для их солюбилизации в водных растворах смеси дорогостоящих и достаточно малоустойчивых липидов природного происхождения, что весьма затрудняет их эксплуатацию.

В предлагаемом изобретении ставится задача создания фотосенсибилизаторов для ФДТ с интенсивным поглощением в спектральной области 710-750 нм и средств на их основе в виде устойчивых водных эмульсий, а также способа проведения ФДТ с использованием этих лекарственных форм.

Указанная задача решается тем, что в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ предлагаются алкилтиопроизводные фталоцианинов, содержащие в макрокольце в качестве заместителей от четырех до шестнадцати алкилтиогрупп, а в остающихся положениях - атомы водорода или хлора или трет-бутильные группы, общей формулы



Обозначение соединения	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(DecS) ₈ Cl ₈ PcZn	Cl	n-C ₁₀ H ₂₁ S	n-C ₁₀ H ₂₁ S	Cl
(Bu ^t S) ₄ PcH ₂	t-C ₄ H ₉ S	H	H	H
Bu ^t ₄ (Bu ^t S) ₄ PcH ₂	t-C ₄ H ₉ S	H	t-C ₄ H ₉	H
(Bu ^t S) ₈ PcH ₂	t-C ₄ H ₉ S	H	t-C ₄ H ₉ S	H
(Bu ^t S) ₁₆ PcH ₂	t-C ₄ H ₉ S	t-C ₄ H ₉ S	t-C ₄ H ₉ S	t-C ₄ H ₉ S
(Bu ^t S) ₈ Cl ₈ PcZn	Cl	t-C ₄ H ₉ S	t-C ₄ H ₉ S	Cl

Лекарственные формы синтезированных липофильных фталоцианинов представляют собой водно-мицеллярные растворы (эмульсии) в неионогенном поверхностно-активном соединении класса плуроников - Проксаноле 268.

Задача изобретения решается также тем, что предложен способ фотодинамической терапии с использованием в качестве фотосенсибилизаторов предложенных выше лекарственных форм.

Предлагаемые замещенные фталоцианины синтезированы по разработанным нами методам. Безметалльные фталоцианины получены тетрамеризацией соответствующих замещенных фталонитрилов в присутствии метилата натрия в среде n-гексанола при температуре кипения. (DecS)₈Cl₈PcZn и (Bu^tS)₈Cl₈PcZn получены сплавлением соответствующего замещенного фталонитрила с ацетатом цинка в присутствии молибдата аммония или кипячением соответствующего замещенного фталонитрила в пентаноле в

присутствии ацетата цинка и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ).

Предлагаемое изобретение иллюстрируется следующими примерами.

ПРИМЕР 1.

Синтез 4,5-бис(децилтио)-3,6-дихлорфталонитрила. К суспензии 1.33 г (5.0 ммоль) 5 тетрахлорфталонитрила и 2.05 мл (10.0 ммоль) децилмеркаптана в 20 мл ДМФА прибавляют 1.40 мл (10.0 ммоль) триэтиламина. Через 1 ч реакционную массу выливают в холодную подкисленную воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют и остаток очищают колоночной хроматографией (адсорбент - силикагель, элюент - бензол). Получают 2.36 г 10 (87.4%) вязкого желтого масла. Найдено, %: С 62.19; Н 7.75; Cl 12.99; N 4.95; S 12.18. $C_{28}H_{42}Cl_2N_2S_2$. Вычислено, %: С 62.08; Н 7.82; Cl 13.09; N 5.17; S 11.84. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2232 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z : 540 [M^+ ; ^{35}Cl , ^{35}Cl]. Спектр ЯМР 1H [DMCO- d_6], δ , м. д.: 0.86 (т, 6H), 1.40-1.54 (м, 32H), 3.10 (т, 4H). Спектр ^{13}C ЯМР [DMCO- d_6], δ , м. д.: 149.2 ($C_{Ar}-S$), 139.8 ($C_{Ar}-Cl$), 117.9 ($C_{Ar}-CN$), 114.1 (CN), 37.2 (CH_2-S), 15 32.0 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.6 (CH_3).

Синтез 2,3,9,10,16,17,23,24-октакис(децилтио)-1,4,8,11,15,18,22,25-октахлорфталоцианина цинка [(DecS) $_8$ Cl $_8$ PcZn].

Метод А. Смесь 0,270 г (0,50 ммоль) 4,5-бис(децилтио)-3,6-дихлорфталонитрила, 0,024 20 г (0,13 ммоль) ацетата цинка и 2-3 мг молибдата аммония постепенно нагревают до температуры 210°C и выдерживают в течение 3 ч. Охлажденную реакционную массу обрабатывают кипящими этанолом и водой, остаток очищают колоночной хроматографией (адсорбент - силикагель, элюент - дихлорметан) и получают 0,056 г (20%) продукта в 25 виде вязкого темно-зеленого масла. Найдено, %: С 60,36; Н 7,89; Cl 12,51; N 4,86; S 11,65. $C_{112}H_{168}Cl_8N_8S_8Zn$. Вычислено, %: С 60,27; Н 7,59; Cl 12,71; N 5,02; S 11,49.

Метод Б. Кипятят 0,270 г (0,50 ммоль) 4,5-бис(децилтио)-3,6-дихлорфталонитрила и 0,024 г (0,13 ммоль) ацетата цинка в 5 мл пентанола или гексанола в течение 2-6 ч. После охлаждения комплекс осаждают из реакционной смеси этанолом, очищают 30 колоночной хроматографией (адсорбент - силикагель, элюент - дихлорметан) и получают 20-28% продукта, идентичного полученному по методу А.

ПРИМЕР 2.

Синтез 3-(трет-бутилтио)фталонитрила. К раствору 3.46 г (20.00 ммоль) 3- 35 нитрофталонитрила в 30 мл ДМФА добавляют 2.48 мл (22.00 ммоль) трет-бутилмеркаптана и 3.07 мл (22.00 ммоль) триэтиламина и перемешивают 30 минут при 50°C. Реакционную массу выливают в холодную подкисленную воду, выпавший осадок промывают на фильтре водой, перекристаллизовывают из гексана и получают 3.13 г (72.5%) белого кристаллического вещества, т.пл. 64-65°C (гексан). Найдено, %: С 67.10; Н 5.52; N 12.94; S 14.37 $C_{12}H_{12}N_2S$. Вычислено %: С 66.67; Н 5.56; N 12.96; S 14.81. ИК-спектр 40 (KBr), ν , cm^{-1} : 2236 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z : 216 [M^+].

Синтез 1,8,15,22-тетракис(трет-бутилтио)фталоцианина [(Bu t S) $_4$ PcH $_2$]. Смесь 0,225 г (1.040 ммоль) 3-(трет-бутилтио)фталонитрила, 0,023 г (0,426 ммоль) метилата натрия и 2 мл 1-гексанола кипятят в течение 3 ч. После охлаждения реакционной массы продукт высаживают метанолом, выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим 45 метанолом и очищают колоночной хроматографией (адсорбент - SiO $_2$, элюент - бензол). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют, разбавляют метанолом, выпавший продукт отфильтровывают, высушивают на воздухе и получают 0.090 г (39,9%) продукта. Найдено, %: С 66.90; Н 6.12; N 12.46; S 14.32. $C_{48}H_{50}N_8S_4$. Вычислено, %: С 66.48; Н 5.81; N 12.92; S 14.79.

ПРИМЕР 3.

Синтез 5-трет-бутил-3-(трет-бутилтио)фталонитрила. Смесь 0.86 мл (7,60 ммоль) трет-бутилмеркаптана и 1.048 г (7.60 ммоль) свежeproкаленного поташа в 20 мл ДМФА перемешивают 30 минут, затем загружают 1.00 г (3,80 ммоль) 3-бром-5-трет-

бутилфталонитрила [Михаленко С.И., Деркачева В.М., Лукьянец Е.А. - ЖОХ, 1981, 51(7), 1650] и нагревают 5 ч при 65°C. Реакционную массу выливают на холодную подкисленную воду, выпавший осадок экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и удаляют растворитель. Полученное масло затирают в

5 гексане, кристаллический продукт перекристаллизовывают из гексана и получают 0.64 г (62.5%) белого кристаллического вещества с т.пл. 94-95°C (гексан). Найдено, %: С 70.61; Н 7.52; N 10.25; S 1.48. $C_{16}H_{20}N_2S$. Вычислено, %: С 70.59; Н 7.35; N 10.29; S 11.76. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2236 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z : 272 [M^+].

10 Синтез 3,10,17,24-тетра-трет-бутил-1,8,15,22-тетраakis(трет-бутилтио)фталоцианина $[Bu^t_4(Bu^tS)_4PcH_2]$. Получают аналогично примеру 2, используя в качестве исходного вещества 0.283 г (1.040 ммоль) 5-трет-бутил-3-(трет-бутилтио)фталонитрила. Получают 0.126 г (44.4%) продукта. Найдено, %: С 70.04; Н 7.22; N 10.04; S 11.24. $C_{64}H_{82}N_8S_4$. Вычислено, %: С 70.41; Н 7.57; N 10.27; S 11.75.

15 ПРИМЕР 4.

Синтез 3,5-бис(трет-бутилтио)фталонитрила. 3,5-Бис(трет-бутилтио)фталонитрил получают аналогично примеру 1, но вместо тетрахлорфталонитрила используют 0,98 г (4.50 ммоль) 3,5-динитрофталонитрила [Негримовский В.М., Деркачева В.М., Лукьянец Е.А. - ЖОХ, 1989, 59(7), 1688] и вместо децилмеркаптана используют 1.03 мл (9.10

20 ммоль) трет-бутилмеркаптана. Получают 1.15 г (83.9%) белого кристаллического вещества, т.пл. 92-93°C (бензол-гексан 1:2). Найдено, %: С 63.20; Н 6.69; N 9.07; S 21.04. $C_{16}H_{20}N_2S_2$. Вычислено, %: С 63.12; Н 6.62; N 9.20; S 21.06. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2226 и 2234 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z : 304 [M^+].

Синтез 1,3,8,10,15,17,22,24-октаakis(трет-бутилтио)фталоцианина $[(Bu^tS)_8PcH_2]$.

25 Получают аналогично примеру 2, но в качестве исходного вещества используют 0.316 г (1.040 ммоль) 3,5-бис(трет-бутилтио)фталонитрила. Получают 0.121 г (38.2%) продукта. Найдено, %: С 63.31; Н 7.17; N 8.83; S 21.51. $C_{64}H_{82}N_8S_8$. Вычислено, %: С 63.01; Н 6.78; N 9.19; S 21.03.

ПРИМЕР 5.

30 Синтез тетраakis(трет-бутилтио)фталонитрила. Тетраakis(трет-бутилтио)фталонитрил получают аналогично примеру 1, но вместо децилмеркаптана используют 2.26 мл (20.0 ммоль) трет-бутилмеркаптана и эквимолярное ему количество триэтиламина. Получают 2.16 г (89.8%) белого кристаллического вещества, т.пл. 140-142°C (этанол). Найдено, %: С 59.86; Н 7.52; N 5.91; S 26.71. $C_{24}H_{36}N_2S_4$. Вычислено, %: С 59.95; Н 7.55; N 5.83; S 26.68. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2228 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z : 480 [M^+]. Спектр ЯМР 1H [DMCO- d_6], δ , м. д.: 1.25 (с, 18H), 1.40 (с, 18H).

Синтез гексадекаakis(трет-бутилтио)фталоцианина $[(Bu^tS)_{16}PcH_2]$. Получают аналогично примеру 2, используя в качестве исходного вещества 0.500 г (1.040 ммоль)

40 тетраakis(трет-бутилтио)фталонитрила. Получают 0.037 г (7.4%) продукта. Найдено, %: С 60.11; Н 7.75; N 5.71; S 26.83. $C_{96}H_{146}N_8S_{16}$. Вычислено, %: С 59.89; Н 7.64; N 5.82; S 26.65.

ПРИМЕР 6.

Синтез 4,5-бис(трет-бутилтио)-3,6-дихлорфталонитрила. 4,5-Бис(трет-бутилтио)-3,6-дихлорфталонитрил получают аналогично примеру 1, но вместо децилмеркаптана

45 используют 1.13 мл (10.0 ммоль) трет-бутилмеркаптана. Получают 1.72 г (92,2%) белого кристаллического вещества, т.пл. 146-148°C (этанол). Найдено, %: С 51.50; Н 4.92; Cl 18.77; N 7.54; S 17.31. $C_{16}H_{18}Cl_2N_2S_2$. Вычислено, %: С 51.47; Н 4,86; Cl 18.99; N 7.50; S 17.18. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2231 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z : 372 [M^+]. Спектр ЯМР 1H [DMCO- d_6], δ , м. д.: 1.27-1.36 (м, 9H) 1.42-1.38 (м, 9H).

50 Синтез 2,3,9,10,16,17,23,24-октаakis(трет-бутилтио)-1,4,8,11,15,18,22,25-октахлорфталоцианина цинка $[(Bu^tS)_8Cl_8PcZn]$. Получают аналогично примеру 1 по методу Б, используя в качестве исходного вещества 0.187 г (0.50 ммоль) 4,5-бис(трет-бутилтио)-3,6-дихлорфталонитрила. Получают 0.043 г (22.0%) продукта. Найдено, %: С

49.78; H 4.90; Cl 17.72; N 7.10; S 16.61. C₆₄H₇₂Cl₈N₈S₈Zn. Вычислено, %: C 49.31; H 4.66; Cl 18.19; N 7.19; S 16.46.

Все синтезированные фталоцианины обладают интенсивным поглощением в спектральном диапазоне 710-730 нм, в котором собственное поглощение несенсибилизированной ткани близко к минимальному (см. табл. 1).

Таблица 1
Максимумы длинноволновых полос (ϵ) и коэффициенты молярной экстинкции (ϵ) в электронных спектрах поглощения алкилтиофталоцианинов в органических растворителях

Фталоцианин	Растворитель	λ , нм ($\epsilon \times 10^{-5}$, дм ³ ·моль ⁻¹ ·см ⁻¹)
(Bu ^t S) ₁₆ PcH ₂	ДМФ:CHCl ₃ 19:1	713 (1.80)
Bu ^t ₄ (Bu ^t S) ₄ PcH ₂	CHCl ₃	713 (1.24), 682 (1.04)
(Bu ^t S) ₄ PcH ₂	CHCl ₃	715 (0.90), 686 (0.76)
(Bu ^t S) ₈ PcH ₂	CHCl ₃	728 (0.90), 704 (0.75)
(DecS) ₈ Cl ₈ PcZn	CHCl ₃	728 (1.90)
(Bu ^t S) ₈ Cl ₈ PcZn	ДМФ:CHCl ₃ 19:1	728 (1.80)

Поскольку производные алкилтиофталоцианинов гидрофобны, для создания на их основе лекарственных средств для системного, в частности, внутривенного введения в настоящем изобретении предложены водно-мицеллярные растворы (эмульсии) этих соединений в присутствии поверхностно-активного вещества класса плуроников - Проксанола 268. Использование 4% водного раствора Проксанола-268 позволяет получить лекарственные средства с высоким содержанием активной субстанции (см. табл. 2).

Таблица 2
Предельно достижимые концентрации алкилтиофталоцианинов в водных эмульсиях 4% Проксанола 268

Фталоцианин	C _{сол} , мг/мл
(Bu ^t S) ₁₆ PcH ₂	1.20
Bu ^t ₄ (Bu ^t S) ₄ PcH ₂	0.27
(Bu ^t S) ₄ PcH ₂	0.88
(Bu ^t S) ₈ PcH ₂	0.47
(DecS) ₈ Cl ₈ PcZn	1.30
(Bu ^t S) ₈ Cl ₈ PcZn	0.42

ПРИМЕР 7.

Получение водной эмульсии и определение концентрации (Bu^tS)₁₆PcH₂ в 4% Проксаноле 268. Растворяют 7.7 мг ((Bu^tS)₁₆PcH₂ в 8 мл хлороформа, аликвоту разбавляют в 20 раз диметилформамидом (ДМФ), регистрируют электронный спектр поглощения и определяют молярный коэффициент экстинкции ϵ (Bu^tS)₁₆PcH₂ (Табл. 1, Фиг.1). К 3 мл 4% (вес.) раствора проксанола-268 в бидистилляте при 65-70°C прибавляют в токе азота приготовленный выше раствор (Bu^tS)₁₆PcH₂ в хлороформе. После удаления остатков хлороформа эмульсию фильтруют через мембранный фильтр "Millipore" (0.45 мкм), аликвоту разбавляют в 20 раз ДМФ, регистрируют электронный спектр поглощения и определяют значение оптической плотности в максимуме длинноволновой полосы D_{max}. Концентрацию (Bu^tS)₁₆PcH₂ в эмульсии рассчитывают по формуле 1:

$$C_{\text{сол}} = \frac{D_{\text{max}}}{\epsilon \times l} \times N \quad (1)$$

где C_{сол} - концентрация фталоцианина в эмульсии, моль/л;

D_{max} - оптическая плотность в максимуме длинноволновой полосы поглощения;

ϵ - молярный коэффициент экстинкции, л/(моль·см);

l - толщина кюветы, см;

N - степень разбавления аликвоты эмульсии (в данном примере N=20).

ПРИМЕР 8.

Получение водной эмульсии и определение концентрации (DecS)₈Cl₈PcZn в 4% Проксаноле 268. Раствор (DecS)₈Cl₈PcZn (22.3 мг в 20 мл хлороформа) разбавляют в 10 раз хлороформом, регистрируют электронный спектр поглощения приготовленного таким

образом 5×10^{-5} М раствора $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ и определяют молярный коэффициент экстинкции ϵ (Табл. 1, Фиг.1). На Фиг.1 представлены электронные спектры поглощения алкилтиофталоцианинов, где сплошной линией обозначены спектры в органических растворителях, а пунктирной линией - спектры поглощения эмульсий в 4% Проксаноле 268:

5 а - $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$, 2.5×10^{-5} М в ДМФ+5% CHCl_3 $l=0.2$ см, 1.13×10^{-4} М в 4% Проксаноле 268 $l=0.05$ см; б - $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$, 5×10^{-5} М в CHCl_3 $l=0.1$ см, 1.35×10^{-4} М в 4% Проксаноле 268 $l=0.05$ см; в - $\text{Bu}^t_4(\text{Bu}^t\text{S})_4\text{PcH}_2$, 5.0×10^{-4} М в CHCl_3 $l=0.009$ см, 1.28×10^{-4} М в 4% Проксаноле 268 $l=0.1$ см; г - $(\text{Bu}^t\text{S})_4\text{PcH}_2$, 4.1×10^{-4} М в CHCl_3 $l=0.02$ см; 1.15×10^{-4} М в 4% Проксаноле 268 $l=0.1$ см; д - $(\text{Bu}^t\text{S})_8\text{PcH}_2$, 5×10^{-4} М в CHCl_3 $l=0.02$ см, 3.9×10^{-4} М в 4% Проксаноле 268 $l=0.05$ см; е - $(\text{Bu}^t\text{S})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$, 2.5×10^{-5} М в CHCl_3 $l=0.2$ см, 3.2×10^{-4} М в 4% Проксаноле 268 $l=0.02$ см. К 5 мл 4% (вес.) раствора Проксанола 268 в бидистилляте прибавляют при 65-70°C и перемешивании в токе азота выше приготовленный раствор $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ в хлороформе. После удаления остатков хлороформа эмульсию фильтруют через мембранный фильтр "Millipore" (0.45 мкм), аликвоту 0.1 мл экстрагируют 5 мл хлороформа, сушат CaCl_2 , фильтруют, регистрируют электронный спектр поглощения фильтрата и определяют значение оптической плотности в максимуме длинноволновой полосы D_{max} . Концентрацию $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ в эмульсии определяют по формуле (1), где $N=50$, используя значение молярного коэффициента экстинкции ϵ длинноволновой полосы раствора $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ в хлороформе.

Получение лекарственных средств для внутривенного введения $(\text{Bu}^t\text{S})_4\text{PcH}_2$, $\text{Bu}^t_4(\text{Bu}^t\text{S})_4\text{PcH}_2$, $(\text{Bu}^t\text{S})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ и $(\text{Bu}^t\text{S})_8\text{PcH}_2$ в виде их водных эмульсий в 4% Проксаноле-268 и определение содержания активных субстанций в лекарственных средствах проводят аналогично примерам 7, 8.

ПРИМЕР 9.

Исследование фармакокинетики пер-трет-бутилтиофталоцианина $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$ при внутривенном введении его водной эмульсии в 4% Проксаноле 268 в дозе 2.0 мг/кг. Для изучения фармакокинетики $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$ используют мышей породы Balb или F_1 с опухолью Эрлиха (ELD), инокулированной внутримышечно за 6 дней до введения. Концентрацию фотосенсибилизатора в опухоли определяют методом диффузионного рассеяния чрезкожно с использованием спектроанализатора "ЛЭСА-01-Биоспек" (Лощенов В.Б., Стратонников А.А., Волкова А.И., Прохоров А.М. Росс. хим. журнал, 42(5), 50-53, 1998). Концентрацию фотосенсибилизатора в нормальной ткани измеряют в контралатеральной зоне левой лапы. На основе полученных данных рассчитывают значения индекса селективности накопления фотосенсибилизатора в опухоли по отношению к нормальной ткани и относительные изменения во времени концентрации фотосенсибилизатора. Спектры поглощения сенсibilизированных 2 мг/кг $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$ в эмульсии водного 4% Проксанола 268 опухоли (1) и нормальной ткани (2) через 2 суток после введения приведены на Фиг.2.

Концентрация $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$ в опухоли достигает максимума через сутки и остается практически постоянной в течение 5 суток. В нормальной ткани концентрация $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$ достигает максимума практически сразу после введения и существенно (в 3-4 раза) падает в течение последующих 2 суток. Динамика индекса селективности накопления $(\text{Bu}^t\text{S})_{16}\text{PcH}_2$ после внутривенного введения в дозе 2 мг/кг его водной эмульсии в 4% Проксаноле 268 двум мышам породы Balb с опухолью Эрлиха представлена на Фиг.3.

ПРИМЕР 10.

Исследование фармакокинетики окта-3,6-децилтио-4,5-октахлорфталоцианина цинка $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ при внутривенном введении его водной эмульсии в 4% Проксаноле 268 в дозе 3.0 мг/кг. Поглощение $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ in vivo исследовано на мышах F_1 с перевитой внутримышечно опухолью Эрлиха (ELD). В течение первых часов после введения эмульсии $(\text{DecS})_8\text{Cl}_8\text{PcZn}$ в дозе 3 мг/кг спектр поглощения в опухоли представляет собой достаточно узкий пик со спектральным максимумом на длине волны 727 нм (Фиг.4, где 3,

4, 5 - спектры поглощения опухоли соответственно через 1, 4 и 24 часа после введения, 6 - спектр поглощения ткани до введения). В дальнейшем нарастание интенсивности этого пика замедляется, при этом появляется коротковолновый пик поглощения со спектральным максимумом около 676 нм, который может быть связан как с агрегацией фталоцианина, так и с его биодеградацией в биологической ткани.

Изучение уровня накопления $(DecS)_8Cl_8PcZn$ в биоткани по интегральной интенсивности поглощения основного пика при 727 нм показала, что наибольшее накопление фотосенсибилизатора в опухоли достигается примерно через сутки после введения и достаточно долго в ней удерживается. В нормальной ткани поглощение фотосенсибилизатора за 3-6 дней спадает до значений, экспериментально не обнаружимых, что свидетельствует о его практически полном удалении из нормальной ткани (Фиг.5, где 7 и 8 - накопление $(DecS)_8Cl_8PcZn$ в опухоли Эрлиха и в нормальной ткани соответственно при внутривенном введении его эмульсии в 4% Проксаноле 268 мышам BDF_1 в дозе 3 мг/кг).

Селективность накопления $(DecS)_8Cl_8PcZn$ в опухоли Эрлиха (ELD) при внутривенном введении в дозе 3 мг/кг по сравнению с нормальной тканью достигает значений ~8 и ~17 через 4 ч и 24 ч после введения соответственно (Фиг.6).

ПРИМЕР 11.

Исследование фармакокинетики окта-3,5-трет-бутилтиофталоцианина $[(Bu^tS)_8PcH_2]$ при внутривенном введении его водной эмульсии в 4% растворе Проксанола 268. Спектр поглощения $(Bu^tS)_8PcH_2$ в биологической ткани представляет собой широкую полосу в диапазоне 670-770 нм, свидетельствующую о существенной агрегации. Структурирование полосы проявляется слабо, в основном в течение первых суток после введения в невысоких дозах (~1 мг/кг). При увеличении дозы и времени после введения преобладает коротковолновое крыло полосы в области 670-710 нм (Фиг.7, где 9, 10, 11 - спектры поглощения сенсibilизированной опухоли Эрлиха при внутривенном введении $(Bu^tS)_8PcH_2$ в дозе 4.7 мг/кг через 2, 24 и 120 часов после введения, 12 - спектр поглощения опухоли до введения). Уровень и селективность накопления $(Bu^tS)_8PcH_2$ в опухоли оценивают по интегральной интенсивности полосы в спектральном диапазоне 702-742 нм. Соединение характеризуется средней селективностью накопления в опухоли (индекс селективности 2.5-3.5) и медленно выводится из биологической, в том числе нормальной, ткани [Фиг.8, динамика уровня накопления $(Bu^tS)_8PcH_2$ в опухоли Эрлиха (13) и в нормальной ткани (14) при внутривенном введении в дозе 4.7 мг/кг мышам BDF_1 ; Фиг.9 - динамика индекса селективности накопления $(Bu^tS)_8PcH_2$ в опухоли Эрлиха в сравнении с нормальной тканью при его внутривенном введении в дозе 4.7 мг/кг].

ПРИМЕР 12.

Фотодинамическая активность *in vivo* водно-проксанольных эмульсий $(Bu^tS)_{16}PcH_2$ изучают на мышах с опухолью Эрлиха или саркомой S-37, инокулированных подкожно на наружную поверхность бедра нижней конечности мышей-самок линий СВА (опухоль Эрлиха) или BDF_1 (S-37).

Лекарственные средства, приготовленные по описанному в примерах 7-8 способу, вводят животным в хвостовую вену однократно на 6 день после инокуляции за 4, 24 или 48 ч до проведения ФДТ.

Сенсibilизированную опухоль облучают излучением аппарата терапевтического онкологического для фотодинамической терапии АТО-1, снабженного фильтром КС-18 и фильтром СЗС. Спектральный максимум излучения на длине волны 700 нм, плотность мощности излучения 220 мВт/см², плотность световой дозы 120 Дж/см². Перед облучением шерсть над опухолью удаляют. Продолжительность наблюдения за животными составляет 20-25 дней после лечения.

Эффективность воздействия оценивают по изменению объема опухоли ($V_{оп}$) и значениям торможения роста опухоли (ТРО), рассчитанным по формулам (2) и (3).

$$V_{оп} = \pi / 6 \times (D_1 \times D_2 \times D_3) \quad (2)$$

$$TPO = \left\{ \left(V_{оп(контроль)} - V_{оп(опыт)} \right) / V_{оп(контроль)} \right\} \times 100\% \quad (3),$$

где D_1 , D_2 и D_3 - три взаимно перпендикулярных размера опухоли.

При изучении биологической активности $(Bu^{tS})_{16}PcH_2$ в 4% Проксаноле 268 в дозах от 0.1 до 5.0 мг/кг установлено, что исследуемые образцы препарата не обладают цитотоксичностью в отсутствие светового воздействия. Облучение опухолей без введения препарата также не приводит к подавлению роста злокачественных новообразований. При однократном проведении ФДТ с использованием $(Bu^{tS})_{16}PcH_2$ в дозах 0.1; 0.25; 0.5; 1.0 и 5.0 мг/кг за 48 ч до облучения во всех случаях отмечены высокие значения ТРО (57.5-100.0%) на протяжении 20-25 дней наблюдения. Сравнительный анализ данных эффективности ФДТ с использованием $(Bu^{tS})_{16}PcH_2$ в исследуемых дозах показал некоторое снижение значений ТРО (на 20-25%) на 15 и 20 день при уменьшении дозы препарата до 0.1 мг/кг. При проведении облучения в различные сроки после введения $(Bu^{tS})_{16}PcH_2$ в дозах 0.1; 0.25 или 0.5 мг/кг не отмечено значимых различий в фотодинамической эффективности соединения при проведении ФДТ через 4; 24 или 48 ч после внутривенной инъекции препарата (Табл. 3).

ПРИМЕР 13.

Фотодинамическая активность *in vivo* водных эмульсий $Bu^t_4(Bu^{tS})_4PcH_2$ в 4% Проксаноле 268 изучена на мышах BDF_1 с перевиваемой саркомой S-37 после введения препарата в дозах 0.37, 0.75 и 1.5 мг/кг. "Темновой" цитотоксичности при введении $Bu^t_4(Bu^{tS})_4PcH_2$ в максимальной исследуемой дозе 1.5 мг/кг не наблюдается. При проведении ФДТ опухолей, сенсibilизированных за 24 ч до облучения, во всех случаях выявлено биологически значимое торможение роста опухоли (ТРО=56.2-100.0%) на протяжении всего периода наблюдения. Отмечена прямая зависимость противоопухолевого эффекта от дозы фотосенсibilизатора. Средние значения ТРО при введении фотосенсibilизатора в дозе 0.37 мг/кг составляют 56.2-75.9%; в дозе 0.75 мг/кг - 72.8-82.3%; в дозе 1.5 мг/кг - 100.0%, то есть наблюдается полная резорбция опухолевых образований на протяжении 20 дней наблюдения (Табл.3).

ПРИМЕР 14.

Фотодинамическая активность *in vivo* водных эмульсий $(Bu^{tS})_4PcH_2$ в 4% Проксаноле 268 изучена на мышах BDF_1 с саркомой S-37 после введения препарата в дозах 8.8; 4.0; 1.0; 0.5 и 0.1 мг/кг. Установлено, что композиция $(Bu^{tS})_4PcH_2$ при введении в максимальной дозе препарата 8.8 мг/кг не обладает "темновой" цитотоксичностью. При проведении ФДТ опухолей, сенсibilизированных $(Bu^{tS})_4PcH_2$ в дозах 8.8 и 4.0 мг/кг за 24 ч до облучения, отмечено биологически значимое торможение роста опухоли (ТРО=53.5-97,1%) на протяжении 20 дней наблюдения. При использовании сенсibilизатора в меньших дозах (1.0; 0.5; 0.1 мг/кг) значимого подавления роста опухоли не установлено (Табл. 3).

ПРИМЕР 15.

Фотодинамическая активность *in vivo* водных эмульсий $(Bu^{tS})_8PcH_2$ в 4% Проксаноле 268 изучена на мышах BDF_1 с саркомой S-37 после внутривенного введения соединения в дозах 6.0 и 1.0 мг/кг. Эмульсия $(Bu^{tS})_8PcH_2$ при введении препарата в максимальной дозе 6.1 мг/кг не обладает "темновой" цитотоксичностью. При проведении ФДТ опухолей, сенсibilизированных $(Bu^{tS})_8PcH_2$ в дозе 6.0 мг/кг за 24 ч до облучения у всех животных в опытной группе отмечена полная резорбция опухолевых образований, регистрируемая на протяжении 20 дней наблюдения. При введении соединения в дозе 1.0 мг/кг и проведении сеанса ФДТ биологически значимое торможение роста опухоли (ТРО= 56.6-86.4%) сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (Табл.3).

ПРИМЕР 16.

Фотодинамическая активность *in vivo* водных эмульсий $(DecS)_8Cl_8PcZn$ в 4% Проксаноле 268 изучена на мышах BDF_1 с саркомой S-37 после введения соединения в дозах 22.0; 5.0 и 1.0 мг/кг. Установлено, что $(DecS)_8Cl_8PcZn$ в водном растворе 4% Проксанола 268 при его внутривенном введении в дозе 5.0 мг/кг в отсутствие облучения не подавляет рост

экспериментальной опухоли. При проведении ФДТ опухолей, сенсibilизированных (DecS)₈Cl₈PcZn в дозе 1.0 мг/кг за 24 ч до облучения биологически значимое подавление роста опухоли отмечено только на 10 день после лечения (ТРО=55.4%). После введения фотосенсibilизатора в больших дозах (5.0 и 22.0 мг/кг) терапевтический эффект более
 5 выражен (ТРО=61.8-75.9%) и отмечается на протяжении 15 дней наблюдения. Сокращение временного интервала между инъекцией и облучением с 24 до 4 ч при дозах 5.0 и 1.0 мг/кг приводит к существенному возрастанию терапевтического эффекта (Табл. 3).

ПРИМЕР 17.

Фотодинамическая активность in vivo водных эмульсий (Bu^tS)₈Cl₈PcZn в 4% Проксаноле
 10 268 изучена на мышах с саркомой S-37 после введения соединения в дозах 3.7, 1.5 и 0.5 мг/кг. При проведении ФДТ опухолей, сенсibilизированных (Bu^tS)₈Cl₈PcZn за 4 ч до облучения, существенное подавление роста опухоли отмечается для всех применяемых доз на протяжении всего срока наблюдения (20 дней, Табл. 3).

15 Таблица 3
Торможение роста опухолей при использовании в качестве фотосенсibilизаторов для ФДТ водных эмульсий алкилтиофталоцианинов в 4% Проксаноле 268

Фотосенсibilизатор	Доза, мг/кг	Время между введением и облучением, час	ТРО, %		
			10 дней	15 дней	20 дней
(Bu ^t S) ₁₆ PcH ₂	5.0	48	100.0	100.0	86.9
	1.0	48	92.4	83.3	72.1
	0.5	48	94.5	93.9	81.8
	0.5	4	100.0	95.5	87.5
	0.5	48	100.0	95.7	85.5
	0.25	48	100.0	95.7	85.5
	0.25	24	80.5	64.7	50.8
	0.25	4	94.5	86.9	75.0
	0.1	48	96.3	71.5	66.1
	0.1	24	96.2	68.9	56.1
Bu ^t ₄ (Bu ^t S) ₄ PcH ₂	1.50	24	100.0	100.0	100.0
	0.75	24	82.3	78.2	72.8
	0.37	24	75.9	56.2	57.5
(Bu ^t S) ₄ PcH ₂	8.8	24	97.1	94.7	88.1
	4.0	24	88.8	72.2	53.5
	1.0	24	9.0	24.1	2.9
(Bu ^t S) ₈ PcH ₂	6.1	24	100.0	100.0	100.0
	1.0	24	64.5	86.4	56.6
(DecS) ₈ Cl ₈ PcZn	1.0	24	55.4	40.6	30.9
	1.0	4	87.4	40.7	42.6
	5.0	24	72.7	61.8	21.8
	5.0	4	82.2	67.0	52.8
	22.0	24	75.9	73.3	-15.6
(Bu ^t S) ₈ Cl ₈ PcZn	3.7	4	93.9	93.3	90.0
	1.5	4	93.8	95.8	85.9
	0.5	4	95.6	80.6	78.4

ПРИМЕР 18.

Фотодинамическая эффективность in vivo водных эмульсий (DecS)₈Cl₈PcZn в 4% Проксаноле при лечении опухолей больших размеров изучена на опухоли Эрлиха (ELD).
 45 Лекарственное средство на основе (DecS)₈Cl₈PcZn вводят через 5 суток после инокуляции опухоли, когда средний объем опухоли достигает 0.6-1 см³, а поперечные размеры превышают 0.8 см. Облучение опухоли проводят лазером ЛФД-730/01-Биоспек с длиной волны 732 нм при плотности мощности 250 мВт/см².

При высокой дозе фотосенсibilизатора (6.0 мг/кг) облучение опухолей больших
 50 размеров через 18 ч после введения приводит к биологически значимому, но промежуточному по уровню терапевтическому эффекту (ТРО=67%). При облучении через 3-4 ч после введения и увеличении времени облучения до 30 мин (доза облучения 450 Дж/см²) эффективность ФДТ возрастает (ТРО=77%). При уменьшении дозы препарата до

3.0 мг/кг терапевтическая эффективность композиции увеличивается и достигает высоких значений (ТРО=75% и 84% при дозе облучения 300 Дж/см² и 450 Дж/см² соответственно (Табл.4).

5

Таблица 4
Фотодинамическая активность лекарственного средства на основе водных эмульсий (DecS)₈Cl₈PcZn при лечении опухолей Эрлиха больших размеров (0.7-1 см³)

Доза ФС, мг/кг	Время между введением и облучением, час	Плотность дозы света, Дж/см ²	ТРО, % (кол-во дней после облучения)									
			7	10	13	14	16	17	21	22	24	27
6.0	3	300	40	51	68	-	57	-	-	63	57	50
6.0	3	450	40	48	74	-	74	-	-	77	72	70
6.0	18	300	30	44	-	66	-	67	-	57	-	-
3.0	3	300	56	64	-	75	72	-	66	-	-	-
3.0	3	300	32	42	60	-	50	-	-	45	36	39
3.0	3	450	58	69	-	81	83	-	84	-	-	-

10

15 Таким образом, предлагаемые в настоящем изобретении алкилтиозамещенные фталоцианины с интенсивным поглощением в спектральной области 710-730 нм представляют собой новый класс эффективных фотосенсибилизаторов ближней ИК области спектра. Лекарственные средства на их основе в виде водных эмульсий могут быть использованы для лечения опухолевых новообразований, в том числе глубоких, методом ФДТ.

20

Формула изобретения

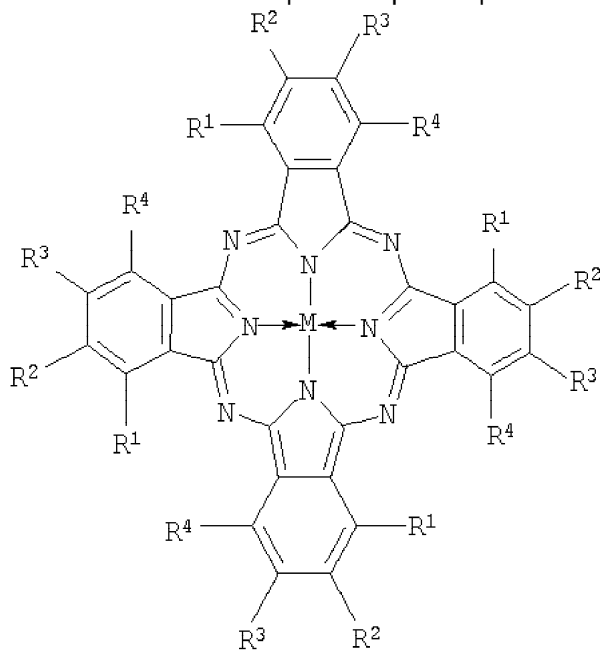
1. Алкилтиозамещенные фталоцианины общей формулы

25

30

35

40



45

где R¹=R⁴=Cl, R²=R³=n-C₁₀H₂₁S, M=Zn;
 R¹=t-C₄H₉S, R²=R³=R⁴=H, M=HH;
 R¹=t-C₄H₉S, R²=R⁴=H, R³=t-C₄H₉, M=HH;
 R¹=R³=t-C₄H₉S, R²=R⁴=H, M=HH;
 R¹=R²=R³=R⁴=t-C₄H₉S, M=HH;
 R¹=R⁴=Cl, R²=R³=t-C₄H₉S, M=Zn.

50

2. Лекарственные средства для фотодинамической терапии рака, представляющие собой водорастворимые формы фотосенсибилизаторов, отличающиеся тем, что они представляют собой водные эмульсии алкилтиозамещенных фталоцианинов по п.1 на основе неионогенного поверхностно-активного вещества - Проксанола 268.

3. Способ проведения фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора на основе производных фталоцианинов, отличающийся тем, что

используют лекарственную форму фотосенсибилизатора по п.2.

5

10

15

20

25

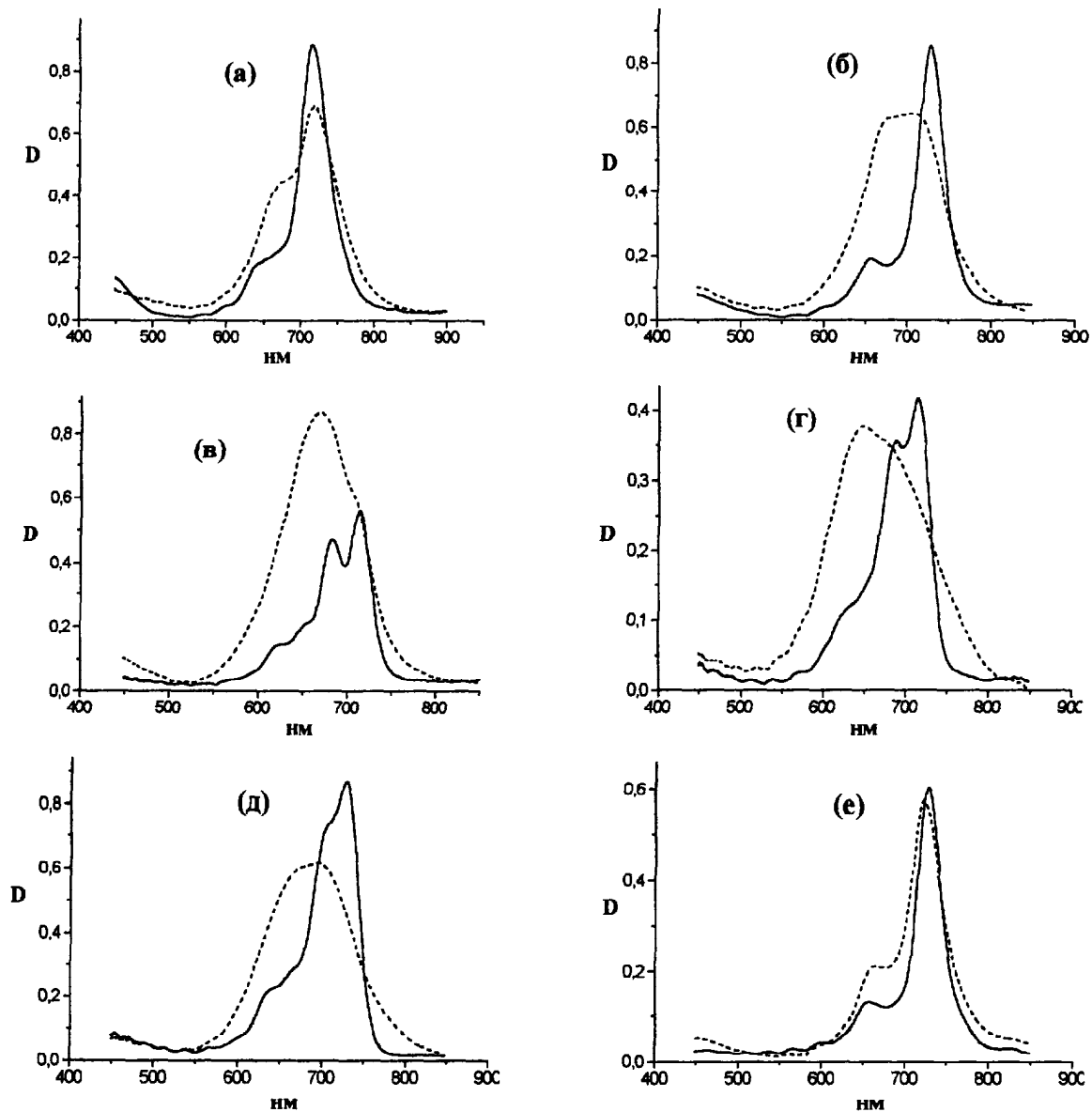
30

35

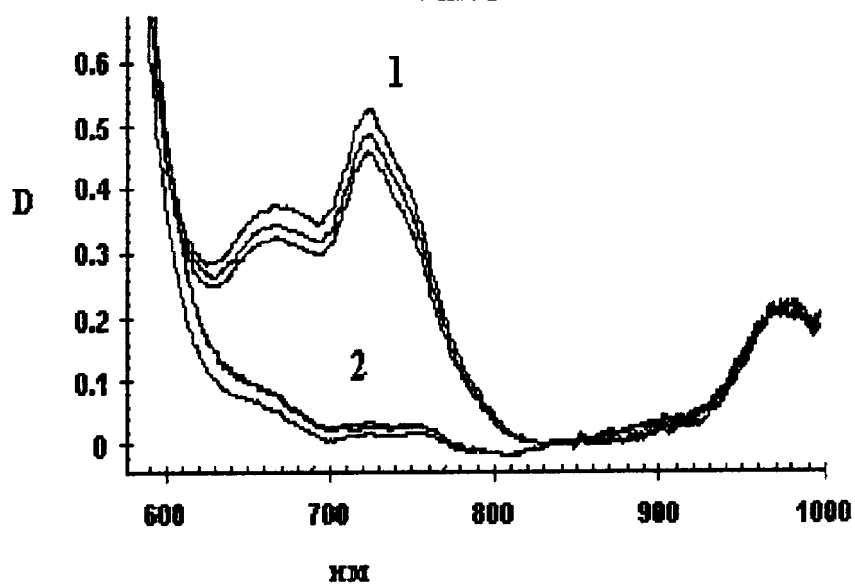
40

45

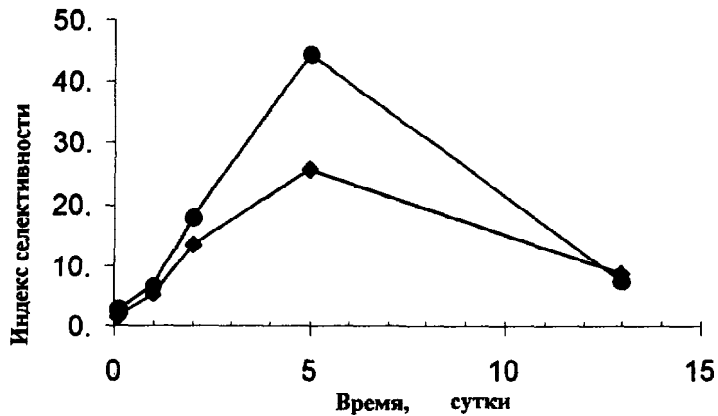
50



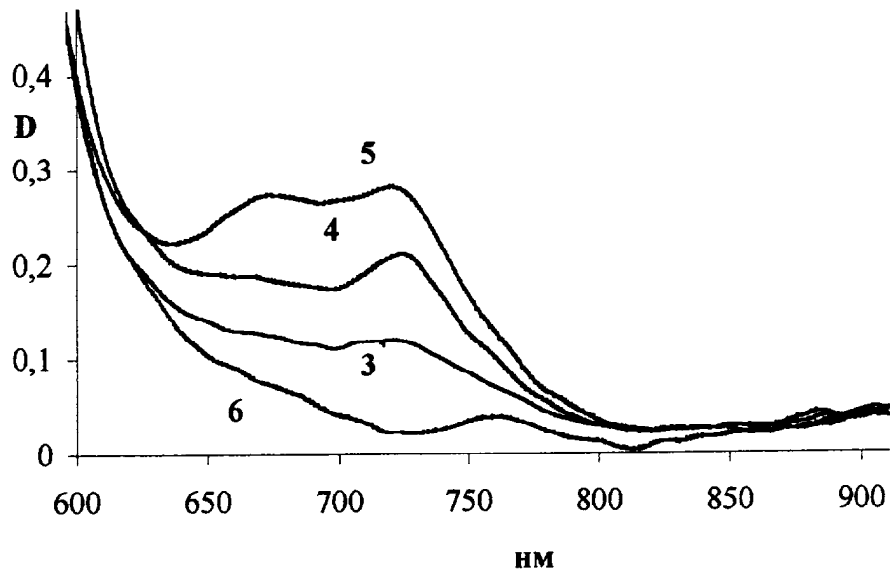
Фиг. 1



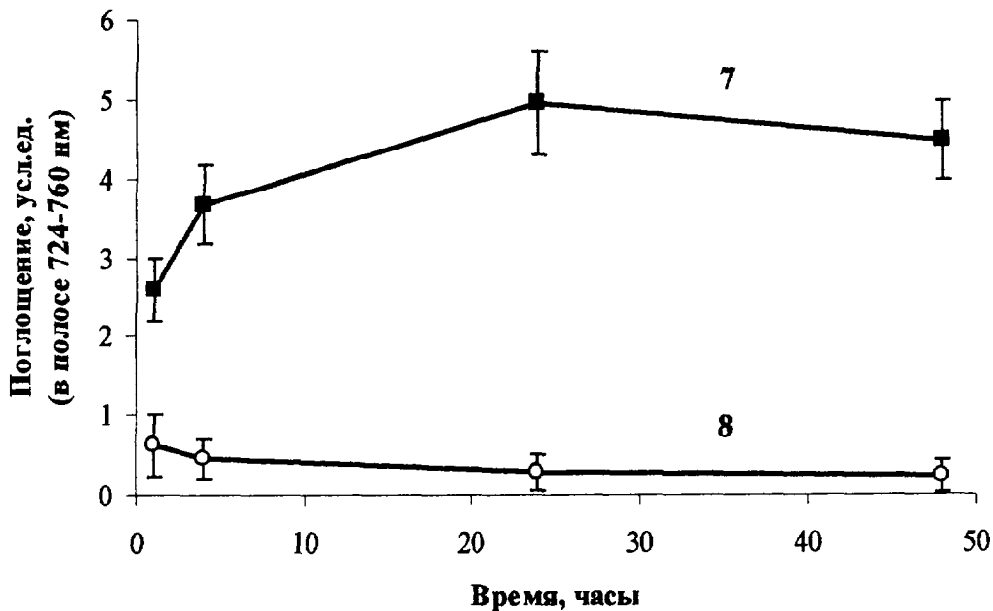
Фиг. 2



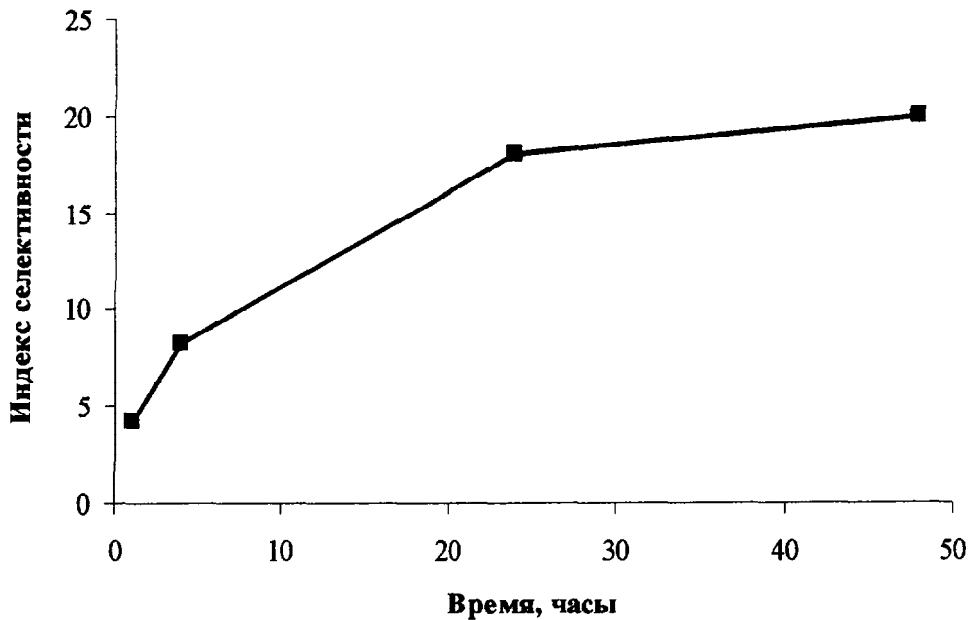
Фиг. 3



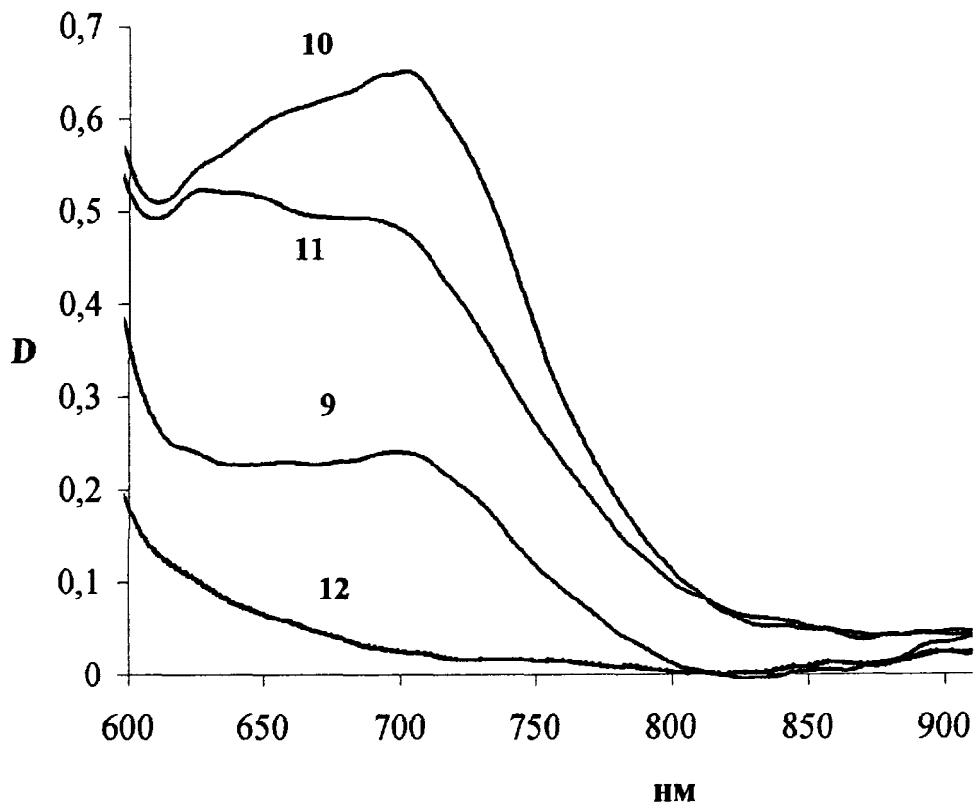
Фиг. 4



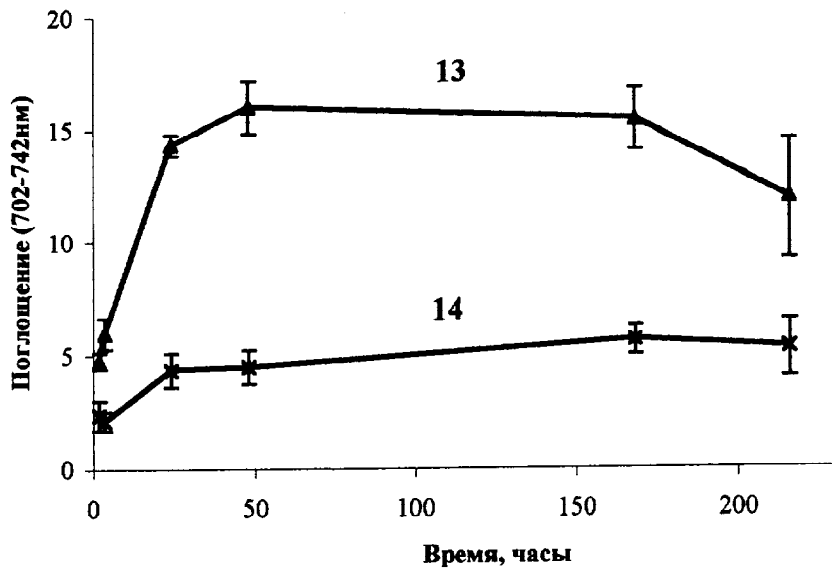
Фиг. 5



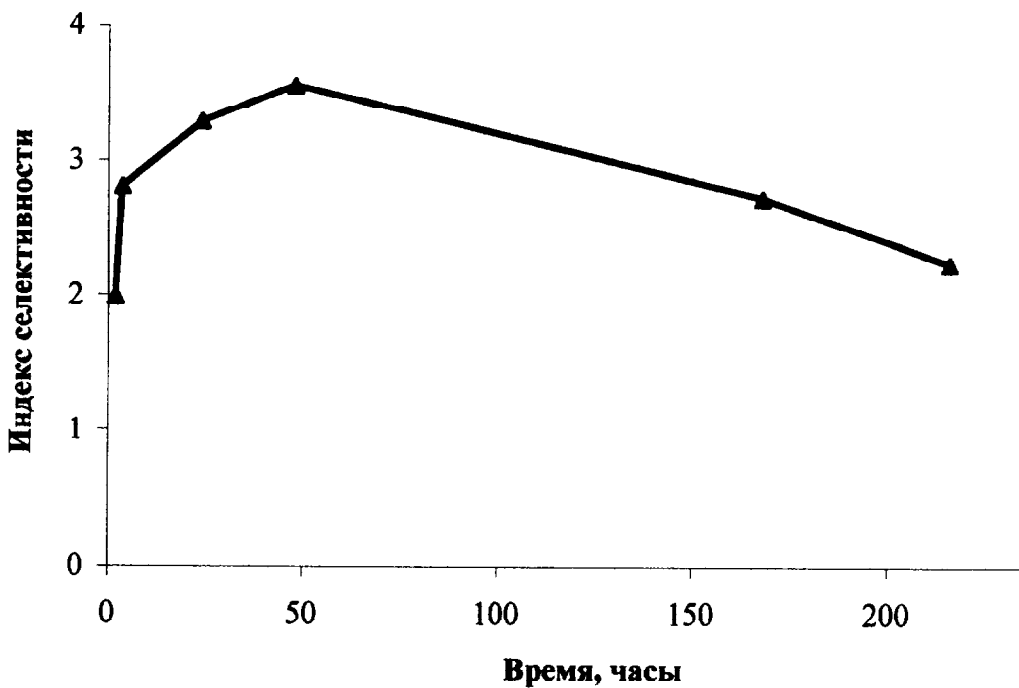
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9