



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41285 (13) C2

(51) 6 A61K31/66, A61P35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

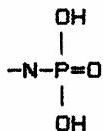
(54) КРЕАТИН ФОСФАТ І ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МАЄ ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) 94005324
(22) 01.12.1992
(24) 17.09.2001
(86) PCT/FR92/01118, 01.12.1992
(31) 91/14967
(32) 03.12.1991
(33) FR
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.
(72) Бру Ніколь, FR, Израель Віктор, FR
(73) БРУ НІКОЛЬ, ІЗРАЕЛЬ ВІКТОР, FR
(56) EP 0 222 257
(57) 1. Применение по крайней мере одного соединения, выбранного из креатин фосфата и его фармацевтически приемлемых солей, для ингибирования или снижения роста опухоли у млекопитающих.

Настоящее изобретение относится к применению соединений, имеющих фосфамидную связь или фосфатную связь энзима, для получения фармацевтических препаратов, предназначенные для лечения опухолей.

В настоящем описании под соединением, имеющим фосфамидную связь, подразумевается любое соединение, химическая структура которого содержит группу



Предпочтительным примером такого соединения является фосфокреатин (называется также фосфатом креатина), широко распространенное вещество в организме позвоночных животных. Он присутствует в частности в поперечно-полосатых мышцах, но отсутствует в крови и внеклеточной жидкости. Другим примером такого соединения является фосфоаргин, который найден в мышцах беспозвоночных животных.

Подобным образом, под соединением, имеющим фосфатную связь энзима, подразумевается

2

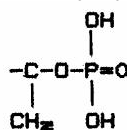
2. Применение в соответствии с п.1, в котором фармацевтически приемлемой солью является натриевая соль.

3. Фармацевтическая композиция для ингибирования или снижения роста опухоли у млекопитающих, содержащая активное начало и фармацевтический приемлемый носитель, отличающаяся тем, что активное начало выбрано из креатин фосфата и его фармацевтически приемлемых солей в количестве от 0,1 до 50 г на композицию.

4. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.3, в которой фармацевтически приемлемой солью является натриевая соль.

5. Фармацевтическая композиция в соответствии с п.3, в инъекционной форме.

любое соединение, химическая структура которого содержит группу



Предпочтительным примером таких соединений является фосфоенолпировиноградная кислота, которая является промежуточным эндогенным метаболитом, вовлеченным в гликолиз, и которая поэтому в физиологических условиях локализована в клетках и отсутствует в крови.

Фосфамидная связь или фосфатная связь энзима указанных выше соединений относится к семейству так называемых обогащенных энергией связей.

Документы EP-A-O 199 117 и EP-A-O 222 257 описывают в общих выражениях применение фосфокреатина и его натриевой соли в кристаллической форме для лечения заболеваний сердца, в частности инфаркта миокарта.

В документе WO 83/02391 описаны в общих выражениях фармацевтические препараты, содержащие соль фосфоенолпировиноградной ки-

(13) C2

(11) 41285

(19) UA

слоты в смеси с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). Эти препараты предназначены для лечения и профилактики повреждения, вызванного ишемией клеток.

Документ US-4 769 318 относится к растворам, содержащим различные производные фосфоенолпировиноградной кислоты. Эти растворы предназначены для консервирования крови.

Наконец, в документе EP-A-239-357 описано применение моноводной соли фосфоенолпировиноградной кислоты для лечения заболевания сердца и почек, связанного с ишемией.

Было обнаружено, и это является основой настоящего изобретения, что соединения, имеющие фосфоамидную связь или фосфатную связь энола, обладают ценными, неизвестными фармакологическими свойствами, в частности заметно проявляемой противоопухолевой активностью.

Таким образом, настоящее изобретение относится в основном к применению по меньшей мере одного соединения, имеющего обогащенную энергией связь (фосфоамидную связь или фосфатную связь энола), для получения фармацевтических препаратов, предназначенных для лечения опухолей.

В одном типичном предпочтительном примере осуществления изобретения в качестве соединения, имеющего обогащенную энергией связь, применяют фосфатокреатин и его фармацевтически пригодные соли, в частности, натриевые соли.

В другом примере соединением, имеющим обогащенную энергией связь, является фосфоенолпировиноградная кислота и ее фармацевтически пригодные соли, в частности натриевые соли.

Фармацевтические препараты, полученные в соответствии с настоящим изобретением, особенно пригодны для лечения свежих опухолей или опухолей, которые оказались устойчивыми к химиотерапии, например аденокарцином (ободочной кишки, поджелудочной железы, желудка, бронхов, почек, молочной железы, матки, яичников); эпидермоидных карцином (верхнего дыхательного - пищеварительного тракта, бронхов, мочевых путей, заднего прохода, кожи); злокачественной меланомы; саркомы мягких тканей; лейкемии; лимфом и множественной миеломы.

Эти фармацевтические препараты будут готовить обычными способами и вводить внутривенно, в форме пилюли или препарата для прерывистой или непрерывной перфузии, внутриартериально, внутрибрюшинно или внутримышечно в дозах от 50 мг до 5 г/кг тела на 24 ч.

В соответствии с одной из характеристик настоящего изобретения фармацевтический препарат выпускается в виде доз на один прием.

Предпочтительная дозированная единица содержит 0,1 - 50 г активного компонента.

В предпочтительном варианте препарат выпускают в виде инъекционного препарата, содержащего 0,1-50 г активного компонента.

В одном предпочтительном примере осуществления изобретения активный компонент разбавлен наполнителем, совместимым со способом введения препарата. Применяют хорошо известные наполнители, примерами которых являются :
- маннит;

- сорбит;
- фосфатный буфер, содержащий безводный вторичный кислый фосфат натрия/первичный кислый фосфат натрия;
- нитратный буфер, содержащий цитрат натрия/лимонную кислоту;
- лактатный буфер, содержащий лактат натрия/молочную кислоту;
- хлористый натрий.

В нашем предпочтительном примере осуществления изобретения активный компонент можно разбавить реконструирующим растворителем, совместимым со способом введения препарата.

Применяют хорошо известные реконструирующие растворители, примерами которых являются:

- вода для инъектируемых препаратов;
- 0,9%-ный раствор NaCl;
- 5-15%-ный раствор глюкозы;
- 10-30%-ный раствор маннита;
- 20-30%-ный раствор сорбита;
- раствор тринатриевой соли лимонной кислоты.

Цель настоящего изобретения является также способ лечения опухолей у людей введением терапевтически эффективного количества, по меньшей мере одного соединения, имеющего фосфоамидную связь или фосфатную связь энола.

Фармакологические свойства соединений, имеющих фосфоамидную связь или фосфатную связь энола были показаны проведением различных исследований для оценки действия фосфокреатина на различные опухолевые клетки.

Действие это неоспоримо обусловлено присутствием фосфоамидной связи в его молекуле.

Дополнительные опыты с фосфоенолпировиноградной кислотой показывают, что аналогичные фармакологические свойства можно достичь при применении соединений, имеющих фосфатную связь энола.

Экспериментальные протоколы и результаты позволившие показать фармакологические свойства соединений, имеющих фосфоамидную связь или фосфатную связь энола, приведены ниже.

1. Способ

1.1. Принцип изобретения

Образование опухолей у "голой" мыши вызвали подкожным инокулированием раковых клеток. Через неделю после инокулирования внутрибрюшной инъекцией вводили фосфокреатин, обозначенный далее как UP-999-247, или NaCl. В процессе лечения животных взвешивали и размер опухоли измеряли каждую неделю.

1.2. Методика

1.2.1. Развитие рака человека у "голых" мышей

Четырехнедельных "голых" мышей штамма Swiss выращивали в изоляторе (стерильная среда) под давлением.

Линии раковых клеток человека, а именно Caco2 (ободочной кишки), SK-MEL5 (меланомы), Capan-1 (поджелудочной железы) и NCI-H69 (мелкоклеточного рака легких), культивировали в различных средах, содержащих 10-20% сыворотки плода теленка и 1% неосновных аминокислот.

5×10^6 (SK-MEL5), 9×10^6 (Caco2), 2×10^5 (Capan-1) и $2,3 \times 10^6$ (NCI-H69) клеток d забуферен-

ном фосфатном физиологическом растворе инокулировали в правый бок каждой мыши. Операцию проводили в камере в стерильных условиях.

Каждую неделю после инокулирования животных взвешивали и измеряли у них опухоль штангенциркулем.

Объем опухоли (полуэллипсоидной) подсчитывали при помощи следующей формулы (DETHLEFSEN L.A., PRNITT I.M.S., MENDELSON M.L. Анализ кривых роста опухолей, J.Natl. Cancer Institute, 1968.40, 368-408, RADULOVIC S., MILLER G., SCHALLY A. V. Ингибирование роста ксенотрансплантантов рака ободочной кишки человека HT-29 в "голых" мышах лечением антагонистом пептида, высвобождающего бомбезин/гастрин (RC-3095). Cancer Res., 1991, 51, 6006-6009):

$$\text{Объем опухоли} = \frac{\text{ширина} \times \text{длина} \times \text{высота} \times \pi}{6}$$

1.2.2. Поучение влияния UP 999-247 на рост опухоли

Лечение начинают через 7 дней после инокулирования путем внутрибрюшинной инъекции UP 999-247 (группа, подвергнутая лечению) или изотонического раствора (контрольная группа). Каждая группа содержит 10-15 мышей. Животные, индивидуально идентифицированные татуировкой на спине, разделяют по макролоновым камерам.

Продолжительность лечения зависит от цели лечения для каждой изучаемой серии.

После окончания лечения опухоли удаляют и закрепляют в фиксаторе Bouin для патологоанатомического анализа.

1.2.3. Схема введения

Изучаемый продукт применяют в 0,9%-ном растворе NaCl. Его стерилизуют при помощи 0,2 мкм фильтра. Раствор вводят внутрибрюшинно в количестве 1 мл на мышь.

Контрольным животным вводят 1 мл 0,9%-ного раствора хлористого натрия.

Схема дозирования предусматривает инъекцию 0,04 ммоль, 0,1 ммоль, 0,2 ммоль и 0,4 ммоль UP 999-247 каждой мышь.

Эти дозы выбраны соответственно максимальной дозе, которую можно вводить внутрибрюшинно, и соответственно концентрации плазмы, определенной заранее в фармакокинетических исследованиях.

1.2.4. Выражение результатов

Из полученных измерением отдельных величин рассчитаны следующие параметры!

- Масса тела в г, (среднее значение \pm стандартное отклонение), измеряемая каждую неделю.

- объем опухоли в мм³ (среднее значение \pm стандартное отклонение), намеряемый каждую неделю.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены в помещенных ниже таблицах. Полученные результаты указывают на ингибирование роста опухоли после введение фосфокреатина "голым" мышам с различными установленными опухолями человека.

Ингибирование зависит от дозы соединения.

Изменение массы и поведение животных со-

ответствовали экспериментальному периоду.

Биохимические и гематологические измерения проводили на плазме и крови, отобранных после надреза животных.

В описанных экспериментальных условиях фосфокреатин не вызывал летального исхода.

Наблюдаемое отклонение относится к группе животных, которым ввели самые высокие дозы, вызывающие умеренное повышение содержания трансаминазы и натрия и понижение содержания щелочных фосфатов и элементов крови.

Другие изменения находятся в соответствии с колебаниями, обычно наблюдаемыми у крыс.

Фосфокреатин проявляет прекрасную биологическую толерантность при дозах до 2400 мг/кг, введенных внутривенно.

Подобным образом, фосфоенолпировиноградная кислота имеет хорошую биологическую толерантность при введении крысам в дозах до 50 мг/кг и не индуцирует летальный исход.

Некоторые примеры фармацевтических препаратов на основе соединения, имеющего фосфамидную связь или фосфатную связь энола, будут приведены ниже.

Фосфокреатин может быть в виде готового к применению стерильного раствора или в виде стерильного порошка или лиофилизатора. В этом случае можно применять наполнитель без фармакологической активности. В качестве наполнителя применяют лактозу, маннит, фосфатный буфер, содержащий безводный первичный кислый фосфат натрия/вторичный кислый фосфат натрия, нитратный буфер, содержащий цитрат натрия/лимонную кислоту, молочный буфер, содержащий лактат натрия/молочную кислоту, хлористый натрий или смесь этих наполнителей в любых пропорциях. Наполнитель применяют хорошо известным способом.

В качестве реконструирующего растворителя используют либо инъекционные растворители для обычного применения (0,9%-ный раствор NaCl, 5%-ный или 15%-ный раствор глюкозы, 20-30%-ный раствор сорбита, раствор тринатриевой соли лимонной кислоты или инъеклируемый препарат) или любой другой обычно применяемый растворитель для перфузии.

фармацевтический препарат рекомендуется применять в виде стерильного лиофилизатора, содержащего 25 г фосфокреатина, реконструированного 100 мл 0,9%-ного раствора хлористого натрия.

Пример 1:

нитратный буфер	pH 7
лимонная кислота	0,0329%
Na ₂ HPO ₄ • 2H ₂ O	0,253%
глюкоза	5%
вода для инъеклируемого	
препарата	gsg 100%

Если применяют лиофилизат, то для инъеклируемых препаратов растворителем служит вода.

Пример 2:

фосфатный буфер	pH 7,2
Na ₂ HPO ₄ • 2H ₂ O	0,758%
NaH ₂ PO ₄	0,184%

7	41285	8
NaCl	0,44%	Пример 4:
вода для инъектируемого пре- парата	gsg 100%	глюкоза 5%
Пример 3:		вода для инъектируемого препарата gsg 100%
маннит		Если применяют лиофилизат, то растворе- лем для инъектируемых препаратов служит вода.
вода для инъектируемого пре- парата	gsg 100%	Пример 5:
Если применяют лиофилизат, то растворе- лем для инъектируемых препаратов служит вода.		КН ₂ РO ₄ 0,178
		Na ₂ НРO ₄ • 2Н ₂ O 0,953%
		глюкоза 2%
		вода для инъектируемого пре- парата gsg 100%

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ UP 999-247 НА РОСТ МЕЛАНОМЫ (SK-MEL5) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение действия дозы 0,4 ммоль на мышей

Объем опухоли (в мм³)

недели	1	2	3	4	5	6	7
группа							
Контрольные животные	59.1 ± 3.1	65 ± 6.50	97 ± 14	128 ± 14	182.8 ± 25.9	209.1 ± 28.4	264.1 ± 41
Животные подвергнутые лечению	55 ± 4.4	37 ± 8	38 ± 7	49 ± 11	50.7 ± 13.2	64.3 ± 16.2	86.3 ± 19

n = 6 ± 10

Масса тела (в г)

недели	1	2	3	4	5	6	7
группа							
Контрольные животные	20.9 ± 0.8	20.8 ± 0.65	21.5 ± 0.7	21.5 ± 0.8	22.3 ± 0.6	22.0 ± 0.8	22.6 ± 0.8
Животные подвергнутые лечению	20.6 ± 0.5	20.4 ± 0.5	21.9 ± 0.5	22.1 ± 0.5	22.5 ± 0.9	22.5 ± 0.7	23.7 ± 0.3

n = 6 ± 10

ВЛИЯНИЕ UP 999-247 НА РОСТ МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА (SK-MEL5) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение влияния дозы
Объем опухоли (мм³)

неделя	1	2	3	4	5	6	7	8	9
группа									
Контрольные животные	38.7 ± 7.3	40.6 ± 5.2	57.3 ± 8.5	84.5 ± 21.0	120.0 ± 39.0	174.0 ± 56.0	273.0 ± 85.0	366.0 ± 123.0	468.0 ± 142.0
Животные, подвергнутые лечению									
0.04 ммоль	33.8 ± 3.9	27.4 ± 4.5	40.8 ± 8.5	64.9 ± 17.0	93.0 ± 25.0	150.0 ± 52.0	202.0 ± 68.0	302.0 ± 96.0	421.0 ± 125.0
0.1 ммоль	36.7 ± 2.7	32.8 ± 2.6	36.5 ± 7.5	44.5 ± 10.1	83.0 ± 31.0	105.0 ± 36.0	138.0 ± 49.0	198.0 ± 82.0	220.0 ± 102.0
0.4 ммоль	36.1 ± 2.6	32.4 ± 2.0	29.9 ± 4.0	32.5 ± 4.4	50.0 ± 10.0	48.0 ± 11.0	63.0 ± 13.0	85.0 ± 18.0	93.0 ± 15.0

неделя	10	11	12	13	14	15	16	17
группа								
Контрольные животные	677.0 ± 188.0	819.0 ± 218.0	1115.0 ± 247.0	1335.0 ± 288.0	1581.0 ± 348.0	1988.0 ± 443.0	2285.0 ± 535.0	3136.0 ± 708.0
Животные, подвергнутые лечению								
0.04 ммоль	432.0 ± 126.0	719.0 ± 219.0	1073.0 ± 305.0	1046.0 ± 330.0	1703.0 ± 504.0	2072.0 ± 619.0	2215.0 ± 649.0	2701.0 ± 787.0
0.1 ммоль	304.0 ± 147.0	411.0 ± 212.0	597.0 ± 340.0	683.0 ± 409.0	1027.0 ± 565.0	1111.0 ± 600.0	1395.0 ± 779.0	1856.0 ± 975.0
0.4 ммоль	123.0 ± 39.0	130.0 ± 40.0	212.0 ± 59.0	257.0 ± 94.0	296.0 ± 106.0	295.0 ± 90.0	388.0 ± 147.0	501.0 ± 225.0

n = 5 ± 9

ВЛИЯНИЕ UP 999-247 НА РОСТ МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА (SK-MEL5) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение влияния дозы
Масса тела (г)

неделя	1	2	3	4	5	6	7	8	9
группа									
Контрольные животные	17.9 ±0.3	20.3 ±0.3	21.2 ±0.5	21.3 ±0.4	21.7 ±0.5	21.8 ±0.6	21.7 ±0.6	22.3 ±0.6	22.5 ±0.7
Животные, подвергнутые лечению									
0.04 ммоль	16.3 ±0.6	19.9 ±0.4	20.5 ±0.4	21.6 ±0.4	21.5 ±0.5	20.7 ±0.4	21.2 ±0.4	21.6 ±0.4	21.8 ±0.4
0.1 ммоль	16.0 ±0.4	19.2 ±0.3	20.3 ±0.3	20.9 ±0.3	21.6 ±0.4	21.1 ±0.4	21.7 ±0.4	22.1 ±0.4	21.8 ±0.4
0,4 ммоль	17.7 ±0.4	19.8 ±0.3	20.7 ±0.5	21.5 ±0.4	22.2 ±0.4	21.7 ±0.5	23.4 ±0.5	23.6 ±0.3	24.1 ±0.3

неделя	10	11	12	13	14	15	16	17
группа								
Контрольные животные	22.1 ±0.6	21.9 ±0.5	22.2 ±0.4	23.5 ±0.4	23.5 ±0.5	23.5 ±0.4	23.9 ±0.3	24.7 ±0.4
Животные, подвергнутые лечению								
0.04 ммоль	21.1 ±0.3	21.7 ±0.3	22.0 ±0.5	22.5 ±0.4	22.8 ±0.4	23.2 ±0.4	23.6 ±0.6	24.4 ±0.8
0.1 ммоль	21.9 ±0.3	22.6 ±0.4	22.6 ±0.5	23.1 ±0.4	23.7 ±0.6	23.9 ±0.7	24.0 ±1.0	24.8 ±0.2
0,4 ммоль	22.9 ±0.6	25.4 ±0.5	25.5 ±0.6	26.0 ±0.6	27.5 ±0.5	27.0 ±0.8	26.3 ±0.7	26.6 ±0.6

n = 7 to 11

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ UP 999-247 НА РОСТ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (Caco2) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение влияния дозы

объем дозы (в мм³)

неделя	1	2	3	4	5	6
группа						
Контрольные животные	51.1 ± 3.7	55.9 ± 5.8	71.1 ± 9.9	63.0 ± 7.0	74.8 ± 9.5	100.2 ± 13.5
Животные, подвергнутые лечению						
0.04 ммоль	52.3 ± 7.6	55.8 ± 6.9	49.5 ± 5.5	42.7 ± 8.0	51.4 ± 6.0	84.0 ± 16.0
0.1 ммоль	41.6 ± 5.5	40.8 ± 5.4	49.6 ± 6.5	35.8 ± 5.0	32.5 ± 2.7	48.3 ± 8.0
0.2 ммоль	45.0 ± 3.0	49.1 ± 4.3	48.9 ± 7.3	51.0 ± 11.0	45.4 ± 6.6	68.4 ± 13.7
0.4 ммоль	36.0 ± 2.2	49.1 ± 3.1	58.5 ± 5.5	42.3 ± 4.0	37.0 ± 4.7	41.8 ± 6.7

n = 8 to 10

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ UP 999-247 НА РОСТ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (C4C02) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение влияния дозы

Масса тела (г)

неделя		1	2	3	4	5	6
группа							
Контрольные животные		19.9 ± 0.5	22.7 ± 0.4	22.9 ± 0.5	23.1 ± 0.5	23.7 ± 0.6	24.3 ± 0.5
Животные, подвергнутые лечению	0.04 ммоль	19.2 ± 0.5	22.2 ± 0.6	22.2 ± 0.5	22.8 ± 0.5	23.0 ± 0.5	23.7 ± 0.6
	0.1 ммоль	19.7 ± 0.5	22.3 ± 0.6	22.8 ± 0.6	22.9 ± 0.7	23.4 ± 0.5	24.3 ± 0.7
	0.2 ммоль	20.1 ± 0.5	22.6 ± 0.6	22.8 ± 0.6	23.1 ± 0.7	23.6 ± 0.5	25.2 ± 0.7
	0.4 ммоль	20.6 ± 0.5	23.1 ± 0.6	22.9 ± 0.5	23.6 ± 0.5	24.0 ± 0.7	25.3 ± 0.8

n = 8 to 10

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ UP 999-247 НА РОСТ МЕЛКОКЛЕТОЧНОЙ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКИХ (NC1-H69) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение влияния дозы 0,4 ммоль на мышей

Масса тела (г)

неделя		1	2	3	4	5	6
группа							
Контрольные животные		19.3 ± 0.5	20.1 ± 0.4	21.4 ± 0.5	21.7 ± 0.3	22.7 ± 0.3	22.5 ± 0.4
Животные подвергнутые лечению		17.7 ± 0.2	18.7 ± 0.4	20.3 ± 0.7	20.7 ± 0.4	21.6 ± 0.4	22.2 ± 0.5

n = 13 to 15

Объем опухоли (мм³)

неделя		1	2	3	4	5	6
группа							
Контрольные животные		1	29.5 ± 1.5	94 ± 48	246 ± 110	533 ± 183	941 ± 235
Животные подвергнутые лечению		15	25	25	18.7 ± 6.2	36.5 ± 16.6	107 ± 43

n = 1 to 6

ВЛИЯНИЯ UP 999-247 НА РОСТ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Сарап-1) У "ГОЛЫХ" МЫШЕЙ

Изучение влияния дозы 0,04 ммоль на мышей

Масса тела (г)

неделя	1	2	3	4	5	6
группа						
Контрольные животные	18.8 ± 0.4	20.2 ± 0.4	21.3 ± 0.4	21.4 ± 0.15	22.6 ± 0.4	23.3 ± 0.4
Животные подвергнутые лечению	17.9 ± 0.3	19.3 ± 0.7	20.3 ± 0.6	21.2 ± 0.5	22.4 ± 0.6	23.3 ± 0.7

n = 11 to 16

Объем опухоли (мм³)

неделя	1	2	3	4	5	6
группа						
Контрольные животные	17 ± 3	33 ± 8	111 ± 17	201 ± 23	442 ± 62	671 ± 67
Животные подвергнутые лечению	18 ± 1	23 ± 3	54.5 ± 9	116.3 ± 19	253.47 ± 47	499 ± 103

n = 8 to 15

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22