

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
24 августа 2006 (24.08.2006)

РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2006/088394 A2

(51) Международная патентная классификация:
Неклассифицировано

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2006/000078

(22) Дата международной подачи:
17 февраля 2006 (17.02.2006)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2005104289 17 февраля 2005 (17.02.2005) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
US): РДИННОВЕИШИН АПС (RDINNOVATION APS)
[DK/DK]; Фредериксборггаде 18, 4, 1360 Дания, DK
(DK).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для US): ШИПОВ,
Валерий Павлович (SHIPOV, Valery Pavlovich)
[RU/RU]; пр-т Маршала Жукова, 43-1-78, Санкт
Петербург, 194156, MISSING (RU). ПИГАРЕВ,
Евгений Сергеевич (PIGAREV, Evgeny Sergeevich)
[RU/RU]; ул. Караевская, 10-1-49, Санкт-Петербург,
193967, St. Petersburg (RU). ФЕДОРОВ, Елена

Ивановна (FEDOROS, Elena Ivanovna) [RU/RU];
Народная ул. 98-52, Санкт-Петербург, 193315 St.
Petersburg (RU). ТРОФИМОВА, Надежда Петровна
(TROFIMOVA, Nadezhda Petrovna) [RU/RU]; ул.
Манчестерская, 6-11, Санкт-Петербург, 194156, St.
Petersburg (RU).

(74) Агент: АВСЕЕВИЧ, Татьяна Михайловна
(AVSEEVICH, Tatyana Mikhailovna); а/я 477,
Санкт-Петербург, 191123, St. Petersburg (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING MEANS PROTECTING AN ORGANISM AGAINST IONISING RADIATION

(54) Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕГО
ИЗЛУЧЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to methods for producing humic substance-containing means which are used for protecting an organism against ionising radiation, is efficient in the form of a radioprotector and a therapeutic composition for accelerating the removal of radionuclides and heavy metals from an endamaged organism. The inventive method consists in exposing a humic substance and ammonium molibdate-containing aqueous solution to a wave radiation. The molibdate ammonium quantity is equal to at least 0.4 parts by weight per 1 part by weight of humic substances. The wave radiation treatment is carried out until a high molecular fraction content in said humic substances is equal to or less than 5 %. Said wave radiation can be embodied in the form of a radiation selected from an ultrasound range of 18-66 kHz and a power of 0.5-5 W/cm³ or from an microwave range of 30-0.3 GHz and a power of 0.5-50 kW. The temperature of a processable product is maintained within a range of 60-70 °C for 30-90 minutes at the frequency of 2.45 GHz and a power of the microwave radiation equal to 5 W/cm³. The humic substances are produced by wood lignin oxidation.

(57) Реферат: Изобретение относится к способам получения средств защиты организма от ионизирующего излучения на основе гуминовых веществ и эффективен как радиопротектор и как терапевтическое средство для ускорения выведения радионуклидов и тяжелых металлов из пораженного организма. В соответствии со способом проводят обработку водного раствора, содержащего гуминовые вещества и молибдат аммония, волновым излучением. Количество молибдата аммония составляет до 0,4 в. ч. на 1 в.ч. гуминовых веществ. Обработку волновым излучением осуществляют до величины содержания высокомолекулярной фракции гуминовых веществ не более 5%. В качестве волнового излучения выбирают излучение в ультразвуковом диапазоне частот от 18 кГц до 66 кГц, с мощностью излучения от 0,5 до 5 Вт/см³, или в микроволновом диапазоне частот от 30 до 0,3 ГГц с мощностью излучения от 0,5 до 50 кВт. При частоте волнового излучения 2,45 ГГц и мощности 5 Вт/см³ поддерживают температуру обрабатываемого продукта в пределах 60-70 оС в течение 30-90 мин. Гуминовые вещества получают окислением древесного лигнина.

WO 2006/088394 A2



CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта

В отношении двубуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. "Пояснения к кодам и сокращениям", публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня PCT.

5

10 Способ получения средства защиты организма от ионизирующего излучения

Область применения

Изобретение относится к способам получения средств защиты
15 организма от ионизирующего излучения на основе природных веществ, а более
точно, к способам получения таких веществ на основе гуминовых соединений
и может быть использовано при разработке фармацевтических препаратов для
снижения вредных последствий внешнего радиационного поражения живых
существ и ускорения выведения соединений тяжелых металлов, в том числе
20 радиоактивных, из организма.

Уровень техники

Вещества, обладающие свойствами защищать живой организм от
внешнего воздействия ионизирующего излучения, обычно называют
радиопротекторами. Действие радиопротектора проявляется, как правило, в
25 том случае, когда они вводятся в организм незадолго (обычно за 10-30 мин) до
воздействия излучения.

В настоящее время считается, что наиболее эффективными
радиопротекторами являются представители двух классов соединений:
меркаптоалкиламинов и индолилалкиламинов [1]. (1. Гончаренко Е.Н.,
30 Кудряшов Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения. М.: Изд-во МГУ,
1985. 147 с.)

Несмотря на доказанную эффективность этих препаратов, их
использование ограничено вследствие высокой токсичности.

Кроме того, для этих препаратов, как и для многих других радиопротекторов, характерна невысокая эффективность применения препарата после облучения (в качестве лечебного или терапевтического средства).

5 К особым способам защиты от лучевого поражения относят мероприятия по ускорению выведения из организма радионуклидов, поступивших в него и находящихся в органах и тканях. Инкорпорированные в организм радионуклиды приводят к так называемому внутреннему облучению, имеющему некоторые особенности по сравнению с внешним облучением, при
10 котором источник излучения действует на организм, находясь во внешней среде. В частности, при внутреннем облучении опасность представляет не только легко проникающая гамма-радиация (как и в случае внешнего воздействия), но и бета- и особенно альфа-излучения, менее проникающие в организм при внешнем облучении. При внутреннем облучении лучевые
15 повреждения зависят также от периода полураспада радионуклида, его тканевого распределения и скорости выведения из организма.

Помимо механических способов (частые бани, усиливающие потоотделение, промывание желудка, кишечника и пр.) применяются и препараты, часто сорбенты, (и комплексообразователи), связывающие
20 радионуклиды в структуры, быстро выводящиеся из организма.

Известно применение гуминовых веществ для дезактивации зараженной радионуклидами почвы, например, способ, описанный в (А, РФ, № 208898). Способ включает обработку объектов водой, содержащей кислоты гумусового
25 типа (гуминовые вещества), с последующим удалением из растворов радионуклидных загрязнителей обработку ведут природными водами гумидных климатических поясов, содержащими фульвокислоты не менее 60 мг/л с рН 3,5-6,5.

Указаний на применение гуминовых веществ для выведения радионуклидов из организма авторами не обнаружено.

30 Известен способ получения средства защиты организма от ионизирующего излучения, а именно вещества, обладающего свойством радиопротектора (пат. РФ № 2183124), из природного сырья, в соответствии с которым из природного сырья получают гуминовые вещества и водный

раствор гуминовых веществ обрабатывают молибдатом аммония. Указанную обработку молибдатом аммония проводят при температуре $40 \pm 5^\circ\text{C}$ под воздействием волнового излучения, а именно ультразвука, с мощностью излучения 40 Вт/см^2 , с частотой 22 кГц в течение 4-8 минут. В способе
5 используют гуминовые вещества, полученные из окисленного древесного лигнина.

Полученное вещество испытывали на радиозащитную эффективность. Результаты исследований показали, что полученное вещество обладает радиозащитной эффективностью в условиях общего относительно равномерно-
10 го облучения мышей в костномозговом и кишечном диапазоне доз.

Экспериментально показано, что среди гуминовых веществ наиболее активными являются водорастворимые вещества с молекулярными массами 500-10000 DA. Более тяжелые компоненты менее активны, так как имеют низкую растворимость и практически не усваиваются организмом.

15 В концентрированных растворах гуминовых веществ (более 0,5-1%) достаточно часты межмолекулярные взаимодействия указанных соединений, а именно, реакции конденсации и полимеризации, что приводит к увеличению средней молекулярной массы.

В результате происходит нарушение однородности получаемого
20 продукта, выпадение осадка, изменение физико-химических свойств и нестабильности препаратов при хранении. Так, при хранении в условиях искусственного старения в препарате, полученном известным способом, уже через 10-20 суток были выявлены инородные включения (высокомолекулярные соединения) и изменения цветности, свидетельствующие об ухудшении
25 физико-химических свойств препарата.

В основу настоящего изобретения поставлена задача создать такой способ получения средства защиты организма от ионизирующего излучения, который бы обеспечивал получение более однородного и более стабильного при хранении продукта при сохранении его радиозащитной активности путем
30 снижения содержания высокомолекулярной фракции.

Поставленная задача решается тем, что в способе получения средства защиты организма от ионизирующего излучения на основе гуминовых веществ, в соответствии с которым проводят обработку водного раствора,

содержащего гуминовые вещества, и молибдат аммония волновым излучением, в соответствии с изобретением содержание молибдата аммония составляет до 0,4 в.ч. на 1 в.ч. гуминовых веществ, указанную обработку осуществляют до величины содержания высокомолекулярной фракции гуминовых веществ не более 5%.

Экспериментально было установлено, что при снижении величины содержания высокомолекулярной фракции ниже указанного значения существенно повышается однородность и стабильность препарата при хранении.

10 Целесообразно в качестве волнового излучения выбирать излучение в ультразвуковом диапазоне частот от 18 кГц до 66 кГц, при мощности излучения от 0,5 до 5 Вт/см³.

Наиболее эффективно обработку проводить при мощности излучения 5 Вт/см³ с частотой 22 кГц в течение 5-20 мин.

15 В качестве волнового излучения может быть выбрано излучение в микроволновом диапазоне частот от 30 до 0,3 ГГц, при мощности от 0,5 до 50 кВт, наиболее эффективно при мощности микроволнового облучения 5 Вт/см³ и частоте 2,45 ГГц, при поддержании температуры обрабатываемого продукта в пределах 60-70 °С в течение 30-90 мин.

20 Целесообразно использовать гуминовые вещества, полученные из окисленного древесного лигнина, что позволяет обеспечить повышенную повторяемость результатов.

Изобретение иллюстрируется чертежами, на которых

25 Фиг.1 изображает зависимость изменение содержания меди в крови мышечной ткани при использовании препаратов, полученных известным способом и способом в соответствии с изобретением;

Фиг.2 изображает зависимость содержания меди в моче мышечной ткани при использовании препаратов, полученных известным способом и в соответствии с изобретением;

30 Фиг.3 изображает зависимость свойств гуминовых веществ от времени обработки при выбранном режиме обработки;

Фиг.4 изображает зависимость свойств гуминовых веществ от времени обработки при другом выбранном режиме обработки;

Ниже описываются примеры реализации способа в соответствии с изобретением.

Пример 1

Для сравнения свойств препаратов, полученных известным и заявляемым способами, было изготовлено несколько препаратов.

Все препараты изготавливались путем волновой обработки водного раствора гуминовых веществ.

В Препарат 1 (в таблицах обозначен как «Пр.1») в процессе волновой обработки в соответствии со способом-прототипом в водный раствор гуминовых веществ ввели молибдат аммония в порошкообразном виде в количестве 0,4 г на 1 г гуминовых веществ.

Препарат 2 (в таблицах обозначен как «Пр.2») был получен таким же способом, но при соотношении молибдата аммония к гуминовым веществам 0,2:1.

Препарат 3 (в таблицах обозначен как «Пр.3») отличался тем, что не содержал молибденовокислого аммония. Радиопротекторная эффективность полученных предлагаемым способом веществ проверялась на беспородных мышах-самцах массой 18-20 г.

Облучение осуществляли на рентгеновской установке при следующих условиях: напряжение 180 кВ, сила тока 15 мА, фильтр 0,5 мм Cu+ 1,0 мм Al, фокусное расстояние 70 см, мощность дозы 0,355 Гр/мин, направление облучения: спина-грудь. Поглощённые дозы для животных различных групп составляли 2,4,6,8,10, 15 и 20 Гр

Для облучения мышей помещали по 10 особей в пластиковые пеналы. В качестве контроля эффективности радиационного воздействия использовали ложнооблучённых животных, которых помещали в пеналах под рентгеновский аппарат с выключенной анодной трубкой на то же время, что и облучённых. Животных опытных и контрольных групп облучали одновременно, после чего содержали в стандартных условиях. Дозиметрический контроль осуществляли с помощью индивидуального дозиметра.

Полученные вещества (Препараты 1, 2 и 3) в виде 1%-ного раствора в физиологическом растворе в объёме 0,2 мл вводили экспериментальным животным внутримышечно в дозе 100 мг/кг (2 мг на особь). Препараты вводили

1 раз в сутки за 5, 4, 3 и 2 дня до радиационного воздействия. Суммарная доза препаратов за 4 суток составила 400 мг/кг (8 мг на особь).

Для выявления радиомодифицирующей эффективности изучаемых препаратов использовали группы мышей, которым по тем же схемам, что и у
5 животных опытных групп вводился физиологический раствор, после чего мышей подвергали радиационным воздействиям как описано выше (контрольные группы).

Наблюдение за животными опытных и контрольных групп проводили в течение месяца до облучения и 30 суток после радиационного воздействия.

10 Результаты исследований показали, что полученное вещество обладает радиозащитной эффективностью в условиях общего относительно равномерного облучения мышей в костномозговом и кишечном диапазоне доз.

Полученные результаты представлены в таблицах 1-4.

В таблице 1 представлены данные по динамике гибели мышей после
15 облучения различными дозами. В таблице 2 представлены показатели гибели и выживаемости мышей после облучения различными дозами и показатели радиозащитной эффективности препаратов.

20

25

30

Таблица 1

Динамика гибели мышей после облучения

Доза ГР	Преп арат	Число мышей	Сроки исследования после облучения, суток																	
			3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	18	20	21	26	30	
4	Конт р	10										1			1					
	Пр. 1	10															1			
	Пр. 2	10															1			
	Пр. 3	10												1						
6	Конт р	10							1	1	2	1	1							
	Пр. 1	10										1					1			
	Пр. 2	10									1					1				
	Пр. 3	10											1	1						
8	Конт р	10	1	2						3	2	1								
	Пр. 1	10				1					1	1	2	1			2			
	Пр. 2	10			1					1	1	2	2			1	1			
	Пр. 3	10		1		1				3	1	2			1					
10	Конт р	10	1	9																
	Пр. 1	10		1	4	1	1	3												
	Пр. 2	10	2	2	2		4													
	Пр. 3	10	2	3	1	4														

5

10

15

20

Показатели гибели и выживаемости мышей после облучения

5

Доза, Гр	Препарат	% гибели	% выживаемости	СПЖ погибших животных	% защиты	Индекс выживаемости	Коэффициент защиты
4	Конт	20	80	16			
	Пр. 1	10	90	21	10	1,125	0,5
	Пр. 2	10	90	21	10	1,125	0,5
	Пр.3	10	90	20	10	1,125	0,5
6	Конт	70	30	14			
	Пр. 1	20	80	17	50	2,67	0,71
	Пр. 2	20	80	16	50	2,67	0,71
	Пр. 3	20	80	14,5	50	2,67	0,71
8	Конт	100	0	9			
	Пр. 1.	80	20	14,5	20	-	0,2
	Пр. 2	90	10	12,04	10	-	0,1
	Пр. 3	90	10	11	10	-	0,1
10	Конт	100	0	3,22			
	Пр. 1	100	0	6,5	0	-	0
	Пр. 2	100	0	5,14	0	-	0
	Пр. 3	100	0	4,7	0	-	0

В качестве критериев оценки радиомодифицирующей эффективности препаратов использовали следующие показатели:

- 10 Процент гибели животных (% гибели) рассчитывался путём деления абсолютного числа погибших животных на их общее количество в исследуемой группе с последующим перемножением на 100.

Процент выживаемости животных (% выживаемости) - оставшаяся доля от процента гибели

- 15 Средняя продолжительность жизни (СПЖ) погибших животных рассчитывалась путём сложения числа суток, прожитых каждым погибшим животным после облучения, и последующего деления этого показателя на число погибших животных в исследуемой группе. Показатель СПЖ выражали в сутках.

- 20 Процент защиты препарата (% защиты) рассчитывался как разница между процентами выживаемости животных опытной и контрольной группы.

Индекс выживаемости (И выживаемости) рассчитывался в виде соотношения процента выживаемости мышей в опытной группе к аналогичному показателю контрольной группы.

- 5 Коэффициент защиты (К защиты) рассчитывался как отношение разницы между процентом гибели мышей в контрольной (% гибели контроля) и опытной (% гибели опыта) группах к проценту гибели в контроле (% гибели контроля):

$$K \text{ защиты} = (\% \text{ гибели контроля} - \% \text{ гибели опыта}) / \% \text{ гибели контроля}$$

- 10 Фактор изменения дозы (ФИД) рассчитывался как отношение доз облучения, вызывающих одинаковый биологический эффект (в частности СД_{50/30} или СД_{50/5}) при применении предложенных средств и без них:

$$\text{ФИД} = \text{СД } 50/30 \text{ с препаратом} / \text{СД } 50/30 \text{ без препарата}$$

- 15 Из данных таблицы 1 видно, что гибель животных, не подвергшихся фармацевтической защите, определялась, начиная с дозы 4 Гр, а при дозах 8 Гр выживших после облучения животных не было. При определении показателей смертельных доз выявлено, что СД_{16/30} составила 3,50 Гр, СД_{50/30} - 5,33 Гр, СД_{84/30} - 7,15 Гр.

- 20 Средняя продолжительность жизни погибших животных после облучения в костно-мозговом диапазоне доз находилась в пределах от 16 (4 Гр) до 9 суток (8 Гр). После облучения в кишечном диапазоне доз (10 Гр) наблюдалась 100 % смертность, а животные жили в среднем 3,22 суток.

- 25 Как свидетельствуют данные таблицы 2, профилактическое применение предлагаемых средств сопровождалось снижением показателей гибели животных. При их профилактическом применении СД_{16/30} составила 4,71 Гр, СД_{50/30} - 6,56 Гр, СД_{84/30} - 8,75 Гр для Препарата 1; 8,41 Гр для Препарата 2 и 8,26 Гр для Препарата 3.

- 30 ФИД предлагаемых средств при облучении мышей в минимально смертельной дозе составило 1,28, при полулетальной дозе - 1,26, при минимальных абсолютно смертельных дозах - 1,27 для Препарата 1; 1,25 для Препарата 2 и 1,24 для Препарата 3, т.е. при облучении мышей в костномозговом диапазоне доз (от 4 до 8 Гр) ФИД при увеличении поглощённой дозы практически не менялся.

Профилактическое применение полученных препаратов показало, что Препарат 1 (содержащий молибденовокислый аммоний в соотношении к гуминовым веществам 0,4:1) обладает наибольшим радиопротекторным эффектом, так как максимально (в 2 раза) увеличивает продолжительность жизни погибших животных при дозе 10 Гр, в то время как Препарат 2 (полученный по Прототипу, с соотношением молибдат аммония: гуминовые вещества 0,2:1) увеличивает продолжительность жизни в 1,6 раз, а препарат без молибденовокислого аммония – в 1,5 раза.

10

Пример 2.

Свойства полученных веществ как комплексонов для защиты от поражения тяжелыми (в том числе радиоактивными) металлами проверялась на беспородных мышках-самцах массой 18-20 г. В качестве тяжелого металла была выбрана медь в составе сульфата меди, который вводился животным однократно перорально в дозе 500 мг/кг (или около 10 мг на животное), что эквивалентно 200 мг/кг (или 4 мг на животное) атомарной меди. Для введения расчетное количество сульфата меди растворялось в 0,5 мл физиологического раствора.

Контрольная группа получала только сульфат меди. Опытные группы дополнительно получали вещества, полученные по Примеру 1 (Препарат 1, Препарат 2 и Препарат 3). Эти вещества в виде 1%-ного раствора в физиологическом растворе в объеме 0,2 мл вводили экспериментальным животным внутривентрально в дозе 100 мг/кг (2 мг на особь). Внутривентральное введение для грызунов является аналогом внутривенного. Препараты вводили 1 раз в сутки на -1, 0, 1 и 2 день эксперимента. Суммарная доза препаратов за 4 суток составила 400 мг/кг (8 мг на особь).

В качестве препарата сравнения использовали Трилон Б (Динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты – ЭДТА). Препарат сравнения вводили в том же режиме, что и Препараты 1-3 – по 0,2 мл 0,5% раствора внутривентрально на

-1, 0, 1 и 2 дни эксперимента.

Исследовалось содержание меди в крови и моче животных. Схема отбора образцов представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Схема эксперимента

Группы	Количество животных в группах	Срок отбора биологического материала (часы после введения сульфата меди)							
		4	8	12	24	48	72	120	192
Контроль	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Препарат 1	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Препарат 2	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Препарат 3	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Трилон Б	32	4	4	4	4	4	4	4	4

- 5 Динамика изменения содержания меди в крови исследованных животных приведена на фиг.1. На оси абсцисс указано время отбора образцов, по оси ординат содержание меди в крови мышей, мкг/г. Кривые 1, 2 и 3 показывают зависимость содержания меди в крови мышей от времени, при введении Препарата 1, 2 и 3 соответственно, кривая 4 показывает зависимость
- 10 содержания меди в крови мышей от времени при введении трилона Б, а кривая 5 – то же для контрольной группы. Показано, что в первые 12-24 часов исследования концентрация меди в крови нарастает, после чего происходит ее снижение. Обнаружено, что в опытных группах содержание меди в крови падает значительно быстрее, чем в контрольной группе. Препараты 1 и 2 (с
- 15 молибденовокислым аммонием) были несколько менее эффективны, чем Препарат 3 (не содержащий молибденовокислого аммония).

- Динамика выведения меди с мочой показана на фиг.2., где по оси абсцисс показано время отбора образцов, по оси ординат – содержание меди в моче мышей, мкг/г. Кривые 6, 7 и 8 показывают зависимость при использовании
- 20 Препаратов 1, 2 и 3 соответственно, кривая 9 - при использовании трилона Б, а кривая 10 – то же для контрольной группы. Кривые иллюстрируют более быстрое и полное выведение тяжелого металла в опытных вариантах, чем в контрольном. Препараты 1 и 2 (с молибденовокислым аммонием) были несколько менее эффективны, чем Препарат 3 (не содержащий
- 25 молибденовокислого аммония).

Пример 3

Препараты для исследований получали как в Примере 1 или 2, за исключением времени обработки ультразвуком. Время обработки колебалось от 1 минуты до 180 минут. Для препаратов оценивалась цветность растворов (D_{445} / D_{665}), изменение которой косвенно свидетельствует о развитии процессов конденсации и полимеризации молекул, и молекулярная масса. Цветность оценивалась для растворов выравненной концентрации 0,001% на спектрофотометре с использованием кюветы 10 мм. Молекулярная масса оценивалась методом тонкослойной хроматографии на пластинке «силуфол» («Silufol», производитель фирма «Chemapol», Чехия), с использованием обычного элюента в соотношении 1:4. Количество высокомолекулярной фракции (X, %) оценивали сравнением интенсивности окраски стартового пятна и остаточного пятна после элюирования. Зависимость свойств гуминовых веществ препаратов от времени ультразвуковой обработки при мощности $0,5 \text{ Вт/см}^3$ и частоте 22 кГц приведена на фиг.3. Кривая 11 показывает изменение количества высокомолекулярной фракции гуминовых веществ, а кривая 12 – изменение коэффициента цветности в зависимости от времени обработки. Из фиг.3 видно, что при увеличении времени обработки ультразвуком при указанных параметрах волнового излучения количество высокомолекулярной фракции гуминовых веществ закономерно снижается (от 18 до 1,5 процентов), в то время как коэффициент цветности сначала снижается (от 0,7 до 0,35 на участке от 1 до 30 минут), а затем снова повышается (до 0,69). Т.е. наибольший эффект диспергирования при этих режимах частоты и мощности достигается в интервале обработки от 10 до 30 минут.

Пример 4

Препараты получали аналогично примерам 1 или 2, за исключением режимов ультразвуковой обработки. Обработка производилась с мощностью 5 Вт/см^3 при частоте излучения 66 кГц. Время обработки колебалось от 2 до 30 секунд. В полученной субстанции оценивали молекулярную массу и коэффициент цветности, как описано в примере 3. Зависимость свойств гуминовых веществ препаратов от времени ультразвуковой обработки (при мощности 5 Вт/см^3 и частоте 66 кГц) показана на фиг.4. Кривая 13

иллюстрирует зависимость количества высокомолекулярной фракции гуминовых веществ, а кривая 14 – коэффициента цветности раствора от времени обработки при указанных параметрах волнового излучения.

При увеличении времени обработки ультразвуком с частотой 66 кГц при мощности 5 Вт/см³ количество высокомолекулярной фракции гуминовых веществ также закономерно снижается, а оптимальные значения коэффициента цветности регистрируются при режимах обработки от 5 до 20 секунд.

Результаты проведенных экспериментов показывают, что сходный результат достигается при различных режимах ультразвуковой обработки, причем время обработки находится в обратной зависимости от мощности и частоты ультразвука.

Пример 5

Препараты получали аналогично тому, как это описано в примерах 1 или 2, за исключением режима волновой обработки. В этом случае для диспергирования использовали микроволновую обработку мощностью 0.5 кВт и частотой 2.45 ГГц, при поддержании температуры в пределах 40-50 °С.

Данные о влиянии времени микроволновой обработки (при мощности 0.5 Вт и частоте 2.45 ГГц) на свойства препарата приведены в таблице 4.

Таблица 4.

	Время, мин								
	10	20	30	60	90	120	180	240	300
D ₄₄₅ /D ₆₆₅	0.74	0.65	0.50	0.46	0.44	0.45	0.50	0.68	0.76
X, %	18	12	8	5	3	3	2,5	2	2

Как следует из таблицы, микроволновая обработка препарата в течение 60-120 минут обеспечивает наилучшие характеристика продукта по коэффициенту цветности и количеству высокомолекулярной фракции гуминовых веществ и может применяться наряду с ультразвуковой обработкой.

Пример 6

Стабильность препаратов, полученных так, как это было описано в примерах 3-4 и имеющих оптимальные показатели молекулярной массы и цветности, была изучена в экспериментах по «ускоренному старению», которые заключались в хранении препаратов при температуре 60°C в течение 45 суток. Контролем стабильности служили показатели pH, количество молекулярных агрегатов (проявляющих себя как инородные включения при флюориметрическом анализе) и изменение показателя цветности. Основные результаты представлены ниже.

Изменение pH растворов при хранении в условиях «ускоренного старения» образцов препарата, изготовленных в соответствии с различными вариантами заявляемого способа, приведено в таблице 5.

Для обозначения режимов обработки в таблицах использованы сокращенные обозначения: УЗ – ультразвуковая обработка, МВ – микроволновая обработка.

Таблица 5.

pH раствора Препарата при его хранении					
Препарат, способ получения	Исходный раствор	10 суток	20 суток	30 суток	45 суток
УЗ 22 кГц 10 мин	8.70	8.79	8.82	8.82	8.78
УЗ 22 кГц 60 мин	8.80	8.78	8.83	8.76	8.76
УЗ 66 кГц 5 сек	8.80	8.80	8.81	8.80	8.82
УЗ 66 кГц 20 сек	8.79	8.84	8.81	8.80	8.81
МВ 2.45 ГГц 60 мин	8.71	8.77	8.75	8.70	8.80
МВ 2.45 ГГц 120 мин	8.75	8.81	8.78	8.84	8.80
Прототип	8.79	8.82	8.71	8.68	8.63

Хранение в условиях «ускоренного старения» образцов препарата, приготовленных в соответствии с различными вариантами заявляемого способа, и число образцов, показавших наличие инородных включений (по

данным флюориметрического анализа серии из 100 образцов), приведено в таблице 6.

Таблица 6

Число образцов, содержащих инородные включения (в серии из 100 образцов)						
Препарат, способ получения	Исходный раствор	10 суток	20 суток	30 суток	45 суток	
УЗ 22 кГц 10 мин	Нет	Нет	Нет	1	1	
УЗ 22 кГц 60 мин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
УЗ 66 кГц 5 сек	Нет	Нет	1	Нет	1	
УЗ 66 кГц 20 сек	Нет	Нет	Нет	1	Нет	
МВ 2.45 ГГц 60 мин	Нет	Нет	Нет	Нет	1	
МВ 2.45 ГГц 120 мин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
Прототип	1	1	2	1	2	

- 5 Изменение коэффициентов цветности образцов препарата различных вариантов приготовления в условиях «ускоренного старения» приведено в таблице 7.

Таблица 7.

D_{445}/D_{665}						
Препарат, способ получения	Исходный раствор	10 суток	20 суток	30 суток	45 суток	
УЗ 22 кГц 10 мин	0.50	0.52	0.51	0.49	0.52	
УЗ 22 кГц 60 мин	0.45	0.44	0.46	0.48	0.48	
УЗ 66 кГц 5 сек	0.44	0.40	0.41	0.43	0.42	
УЗ 66 кГц 20 сек	0.43	0.46	0.45	0.43	0.46	
МВ 2.45 ГГц 60 мин	0.46	0.47	0.51	0.53	0.49	
МВ 2.45 ГГц 120 мин	0.45	0.47	0.50	0.52	0.50	
Прототип	0.55	0.61	0.67	0.68	0.71	

Тест на «ускоренное старение» показал, что препараты, полученные в соответствии с изобретением, обладают более высокими характеристиками стабильности, а именно коэффициентом цветности и наличием инородных включений, по сравнению с прототипом, по истечении установленного срока ускоренного старения. При этом показатели кислотности оказались примерно одинаковыми для образцов, полученных в соответствии с заявляемым способом и способом-прототипом.

Заявленный препарат проявил активность и как радиопротектор, т.е. показал эффективность при его введении до облучения, и как терапевтическое средство для ускорения выведения радионуклидов из уже пораженного излучением организма, причем его активность изменяется в ту или иную сторону в зависимости от количества молибдата аммония в его составе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

5

1. Способ получения средства защиты организма от ионизирующего излучения на основе гуминовых веществ, в соответствии с которым проводят обработку водного раствора, содержащего гуминовые вещества и молибдат аммония, волновым излучением, отличающийся тем, что количество молибдата аммония составляет до 0,4 в.ч. на 1 в.ч. гуминовых веществ, а указанную обработку волновым излучением осуществляют до величины содержания высокомолекулярной фракции гуминовых веществ не более 5%.
2. Способ получения радиопротектора по п. 1, отличающийся тем, что в качестве волнового излучения выбирают излучение в ультразвуковом диапазоне частот от 18 кГц до 66 кГц, а мощность излучения при этом составляет от 0,5 до 5 Вт/см³.
3. Способ получения радиопротектора по п.1, отличающийся тем, что обработку проводят при мощности излучения 5 Вт/см³ с частотой 22 кГц в течение 5-20 мин.
4. Способ получения по п.1, отличающийся тем, что в качестве волнового излучения выбирают излучение в микроволновом диапазоне частот от 30 до 0,3 ГГц, а мощность излучения при этом составляет от 0,5 до 50 кВт,

5. Способ получения по п. 4., отличающийся тем, что при мощности микроволнового облучения 5 Вт/см^3 и частоте 2,45 ГГц, поддерживают температуру обрабатываемого продукта в пределах 60-70 °С в течение 30-90 мин.
6. Способ по любому из п.п. 1-5, отличающийся тем, что гуминовые вещества получают окислением древесного лигнина.

Способ получения средства защиты организма
от ионизирующего излучения



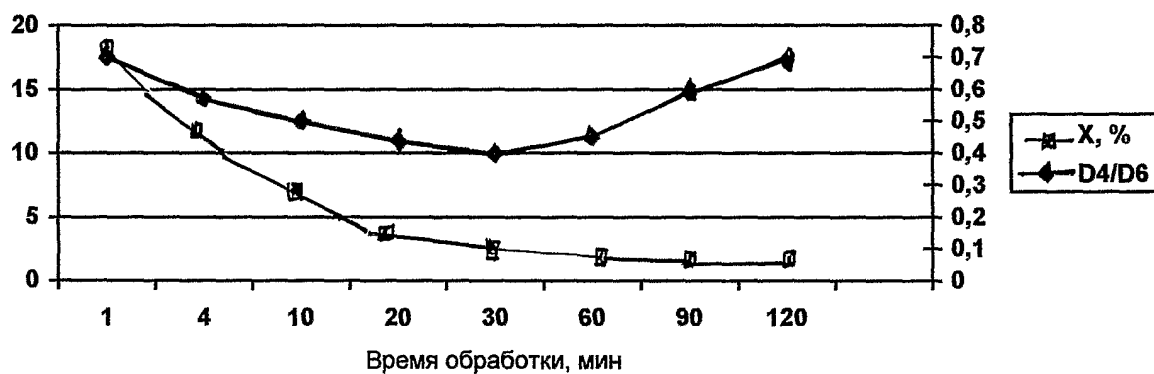
Фиг.1

Способ получения средства защиты организма
от ионизирующего излучения

Содержание меди в моче мышей, мкг/г

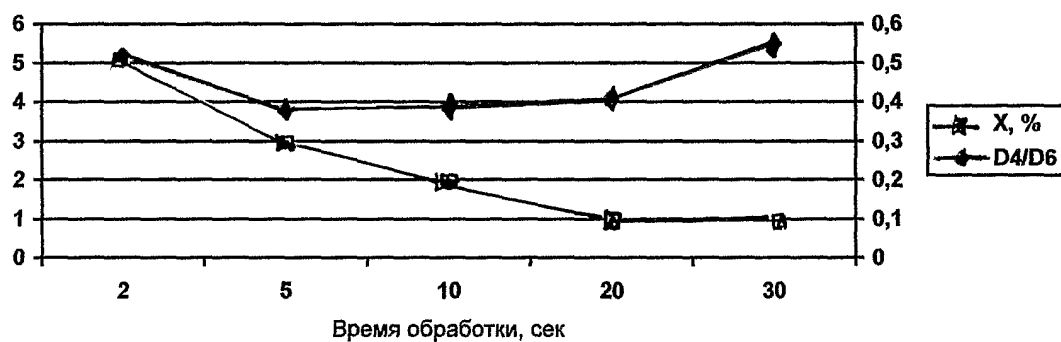


Фиг.2



Фиг.3

Способ получения средства защиты организма
от ионизирующего излучения



Фиг.4