(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112165937 A
(43)申请公布日 2021.01.01

(21)申请号 201980016865.8

(22)申请日 2019.01.08

(30)优先权数据
62/614,592 2018.01.08 US
62/737,093 2018.09.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.02

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/012701 2019.01.08

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/164594 EN 2019.08.29

(71)申请人 埃皮辛特瑞柯斯公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 B·T·奥伦斯基 A·奥伦斯基

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 31/397(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 39/00(2006.01)

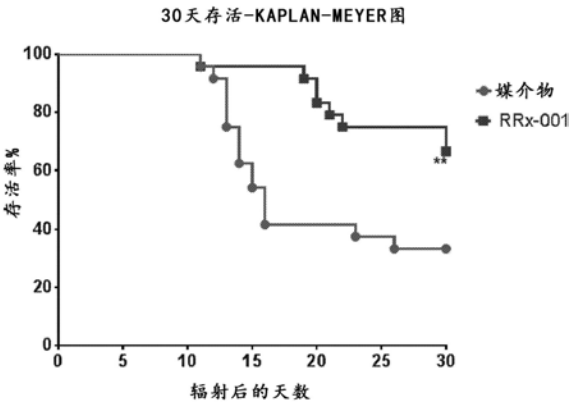
权利要求书4页 说明书26页 附图31页

(54)发明名称

利用RRx-001进行辐射防护的方法和组合物

(57)摘要

本文提供了使用选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂来保护受试者免受辐射的治疗方法、试剂盒和药物组合物。一种示例性的治疗方法包括在所述受试者暴露于所述辐射之前将RRx-001给予所述受试者，以保护所述受试者免受辐射，如含有α射线、β射线、γ射线、中子辐射或其组合的电离辐射。



CN 112165937 A

1.一种用于治疗需要抗辐射保护的受试者的方法,其包括向所述有需要的受试者给予有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂,从而保护所述受试者免受辐射。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述给予实现了持续时间为至少6小时、至少12小时、至少36小时、至少48小时、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少4周或更长时间的抗辐射保护。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述给予实现了持续时间为至少48小时的抗辐射保护。

4.一种减少对受试者的辐射暴露损害的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者给予有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂,从而降低对所述受试者的辐射暴露损害。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述给予降低对所述受试者的辐射暴露损害,持续时间为至少6小时、至少12小时、至少36小时、至少48小时、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少4周或更长时间。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中在暴露于所述辐射之前,将至少一个剂量的所述治疗剂给予所述受试者。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中在暴露于辐射之前48小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。

8.根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中在暴露于辐射之前24小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的方法,其中将治疗剂以一定的剂量给予,所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.01mg至约500mg RRx-001的量提供RRx-001。

10.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中将治疗剂以一定的剂量给予,所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.1mg至约200mg RRx-001的量提供RRx-001。

11.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中将治疗剂以一定的剂量给予,所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.5mg至约150mg RRx-001的量提供RRx-001。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中通过选自肠胃外给予、口服给予和局部给予的途径给予治疗剂。

13.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中将所述治疗剂静脉内给予所述受试者。

14.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中以单次推注注射、多次注射或随时间输注的形式将所述治疗剂静脉内给予所述受试者。

15.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中在至少三十分钟的持续时间内将所述治疗剂静脉内给予所述受试者。

16.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中通过腹膜内注射将所述治疗剂给予所述受试者。

17.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中以单次推注注射、多次注射或随时间输注的形式通过腹膜内注射将所述治疗剂给予所述受试者。

18.根据权利要求1-11中任一项所述的方法，其中在至少三十分钟的持续时间内通过腹膜内注射将所述治疗剂给予所述受试者。

19.根据权利要求1-11中任一项所述的方法，其中通过皮下注射给予所述治疗剂。

20.根据权利要求1-11中任一项所述的方法，其中以单次推注注射、多次注射或随时间输注的形式通过皮下注射将所述治疗剂给予所述受试者。

21.根据权利要求1-11中任一项所述的方法，其中在至少5分钟的持续时间内通过皮下注射将所述治疗剂给予所述受试者。

22.根据权利要求1-11中任一项所述的方法，其中经由植入所述受试者体内的含有所述治疗剂的泵装置将所述治疗剂皮下给予所述受试者。

23.根据权利要求22所述的方法，其中所述泵装置是渗透泵。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的方法，其中将所述治疗剂每周给予所述受试者一次。

25.根据权利要求1-23中任一项所述的方法，其中将所述治疗剂每周给予所述受试者一次，持续至少两周。

26.根据权利要求1-23中任一项所述的方法，其中将所述治疗剂每周给予所述受试者两次。

27.根据权利要求1-23中任一项所述的方法，其中将所述治疗剂每周给予所述受试者两次，持续至少两周。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括在给予所述治疗剂之前，给予所述受试者镇痛剂。

29.根据权利要求28所述的方法，其中所述镇痛剂是阿司匹林、皮质类固醇或非类固醇抗炎剂。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的方法，所述方法进一步包括在给予所述治疗剂之前，向所述受试者的给予第一治疗剂部位附近的组织给予局部镇痛剂。

31.根据权利要求30所述的方法，其中所述局部镇痛剂是卡因镇痛药。

32.根据权利要求30所述的方法，其中所述局部镇痛剂包括利多卡因。

33.根据权利要求30所述的方法，其中所述局部镇痛剂是盐酸利多卡因。

34.根据权利要求30所述的方法，其中所述局部镇痛剂是VanPen霜剂、NSAID或对乙酰氨基酚。

35.根据权利要求1-34中任一项所述的方法，其中在期望被保护免受辐射的组织附近给予所述治疗剂。

36.根据权利要求35所述的方法，其中所述组织是骨髓、皮肤、肺组织、甲状腺组织、性腺组织、胃肠道组织、骨骼组织、胎儿组织或其组合。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的方法，其中所述受试者是成年人。

38.根据权利要求1-36中任一项所述的方法，其中所述受试者是儿童。

39.根据权利要求1-36中任一项所述的方法，其中所述受试者是动物。

40.根据权利要求1-39中任一项所述的方法，其中所述受试者处于暴露于来自核紧急情况的辐射的风险中。

41.根据权利要求1-39中任一项所述的方法，其中所述受试者正在接受辐射疗法。

42.根据权利要求41所述的方法，其中所述辐射疗法用于治疗癌症。

43.根据权利要求1-42中任一项所述的方法，所述方法进一步包括将EGFR抑制剂给予所述受试者。

44.根据权利要求43所述的方法，其中根据脉冲给药方案将所述EGFR抑制剂给予所述受试者。

45.根据权利要求43或44所述的方法，其中所述EGFR抑制剂是埃罗替尼或其药学上可接受的盐。

46.根据权利要求1-45中任一项所述的方法，所述方法进一步包括给予所述受试者无机亚硝酸盐。

47.根据权利要求46所述的方法，其中所述无机亚硝酸盐是碱金属亚硝酸盐。

48.根据权利要求46所述的方法，其中所述无机亚硝酸盐是亚硝酸钠。

49.一种保护生物材料免受辐射的损害影响的方法，所述方法包括将所述生物材料暴露于有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而保护所述生物材料免受辐射的损害影响。

50.根据权利要求49所述的方法，其中所述生物材料被保护免受辐射的损害影响，持续时间为至少6小时、至少12小时、至少36小时、至少48小时、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1周、至少2周、至少3周、至少4周或更长时间。

51.根据权利要求49或50所述的方法，其中在暴露于所述辐射之前，将所述生物材料暴露于至少一个剂量的所述治疗剂。

52.根据权利要求49或50所述的方法，其中在暴露于所述辐射之前24小时内，将所述生物材料暴露于至少一个剂量的所述治疗剂。

53.根据权利要求49-52中任一项所述的方法，其中将所述生物材料每周暴露于所述治疗剂一次。

54.根据权利要求49-52中任一项所述的方法，其中将所述生物材料每周暴露于所述治疗剂一次，持续至少两周。

55.根据权利要求49-54中任一项所述的方法，所述方法进一步包括使所述生物材料暴露于无机亚硝酸盐。

56.根据权利要求55所述的方法，其中所述无机亚硝酸盐是碱金属亚硝酸盐。

57.根据权利要求55所述的方法，其中所述无机亚硝酸盐是亚硝酸钠。

58.根据权利要求49-57中任一项所述的方法，其中所述生物材料包括分离的细胞、分离的组织或分离的器官。

59.根据权利要求58所述的方法，其中所述生物材料包括血细胞。

60.根据权利要求1-59中任一项所述的方法，其中所述辐射是电离辐射。

61.根据权利要求1-60中任一项所述的方法，其中所述辐射包括α射线、β射线、γ射线、中子辐射或其组合。

62.根据权利要求1-60中任一项所述的方法，其中所述辐射包括x射线。

63.根据权利要求1-62中任一项所述的方法，其中所述辐射是来自太阳光的电离辐射。

64.根据权利要求1-62中任一项所述的方法，其中所述辐射是来自放射性核的电离辐射。

65.根据权利要求1-62中任一项所述的方法，其中所述辐射是来自爆炸装置的电离辐射。

66.根据权利要求1-65中任一项所述的方法，其中所述治疗剂是RRx-001。

利用RRx-001进行辐射防护的方法和组合物

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求于2018年1月8日提交的美国临时申请序列号62/614,592和于2018年9月26日提交的美国临时申请序列号62/737,093的优先权,其中将每个申请的内容通过引用以其整体并入。

[0003] 联邦资助声明

[0004] 本发明是在政府的支持下根据由美国武装部队放射生物学研究所(Arm ed Forces Radiobiology Research Institute,AFRRI)授予的资助号RAB2436118进行的。美国政府享有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 描述了使用选自2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(RRx-001)及其药学上可接受的盐的治疗剂来保护受试者免受辐射的治疗方法、试剂盒和药物组合物,其中示例性治疗方法包括在受试者暴露于辐射之前向受试者给予RRx-001,以保护受试者免受辐射,如含有α射线、β射线、γ射线、中子辐射或其组合的电离辐射。

背景技术

[0006] 电离辐射对正常组织造成损害,其范围从遗传突变到细胞死亡。由于急性和延迟性辐射损伤的风险,电离辐射对正常组织的有害影响是核事故和恐怖事件的军事和应急响应者的主要关注问题。另外,辐射防护是癌症治疗中的关键问题。尽管近年来在辐射递送方面取得了重大的技术进步,但正常组织毒性仍然是治疗放射学中的主要剂量限制因素。

[0007] 开发更安全且更有效的辐射防护技术对于保护平民和军事人员免受非预期的辐射暴露是重要的。这种辐射可能起因于核动力源、核紧急情况、发射高水平辐射的医疗仪器、暴露于尚未通过地球每一层大气层过滤的太阳光以及其他来源。辐射暴露可能导致癌症(例如像白血病)是熟知的。高剂量的辐射对人和动物受试者也可能是致命的。由于这些原因,因此需要更安全且更有效的辐射防护技术。

[0008] 化学名称为2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮的RRx-001(也称为ABDNAZ)是一种小的环状硝基化合物,先前已发现其在肿瘤细胞中诱导许多酶促和表观遗传学改变。RRx-001已在临床上作为化学和辐射增敏剂与化学疗法和/或辐射组合使用并且描述于例如国际专利申请公开WO 2007/022225中,所述申请描述了各种化合物及其在治疗医学障碍(如癌症)方面的用途。描述在评价RRx-001在治疗患有癌症的患者方面的功效的人临床试验中观察到的益处的示例性科学出版物包括Carter等人in Respir.Med.Case Rep.(2016)第18卷,第62-65页;Kim等人in Transl.Oncol.(2016)第9卷(2),第108-113页;和Reid等人in Case Rep.Oncol.(2014)第7卷(1),第79-85页。

发明内容

[0009] 本公开文本提供了使用选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂来保护受试

者免受辐射的治疗方法、试剂盒和药物组合物，其中示例性治疗方法包括在受试者暴露于辐射之前向所述受试者给予RRx-001，以保护所述受试者免受辐射，如含有α射线、β射线、γ射线、中子辐射或其组合的电离辐射。所述治疗方法特别适用于保护平民和军事人员免受非预期辐射暴露，如保护核紧急情况的第一响应者、与扩大的空间栖息地或旅行相关的宇宙辐射或涉及有害辐射水平的其他危险。此外，所述治疗方法可以与用于癌症的辐射治疗组合使用以保护正常组织。理想地在受试者暴露于可能对所述受试者造成伤害的辐射之前至少1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周或4周将所述治疗剂给予所述受试者，并且理想地提供针对辐射有害影响的保护，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。理想地通过以下程序将所述治疗剂给予所述受试者，所述程序使所述患者因接受RRx-001而最大程度减少经受的疼痛，如通过缓慢给予RRx-001或通过在与血液混合后给予RRx-001以减轻所述患者经受的疼痛。在以下方面和实施方案以及详细描述中更详细地解释了已被一般描述的本发明。

[0010] 因此，本公开文本的一个方面提供了用于治疗需要抗辐射保护的受试者的方法。所述方法包括通过选自肠胃外给予、口服给予和局部给予的途径向有需要的受试者给予有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而保护所述受试者免受辐射，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。所述治疗剂理想地是RRx-001，理想地通过静脉内注射、腹膜内注射、皮下注射、口服给予或局部给予将其给予所述受试者。理想地在暴露于辐射之前将至少一个剂量的所述治疗剂给予所述受试者。

[0011] 本公开文本的另一方面提供了用于减少对受试者的辐射暴露损害的方法。所述方法包括通过选自肠胃外给予、口服给予和局部给予的途径向有需要的受试者给予有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而减少对所述受试者的辐射暴露损害，持续时间为至少6小时。所述治疗剂理想地是RRx-001，理想地通过静脉内注射、腹膜内注射、皮下注射、口服给予或局部给予将其给予所述受试者。理想地在暴露于辐射之前将至少一个剂量的所述治疗剂给予所述受试者。

[0012] 本公开文本的另一方面提供了用于保护材料(如分离的细胞、组织或器官)免受辐射的损害影响的方法。所述方法包括将所述生物材料暴露于有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而保护所述生物材料免受辐射的损害影响，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。所述治疗剂理想地是RRx-001。理想地在暴露于所述辐射之前将所述生物材料暴露于至少一个剂量的所述治疗剂。

[0013] 可以将本文所述的治疗剂配制成药物组合物。如本文进一步描述的，前述的一者或多者可以包含在具有使用说明书的试剂盒中。

附图说明

[0014] 图1A示出了与辐照的媒介物对照相比，RRx-001治疗(10mg/kg)对辐射(0.6Gy/min下9.35Gy(LD70/30))后的存活率优势的影响。数据呈现为30天存活Kaplan Meyer曲线。N＝24/组；**p<0.005。图1B提供了按治疗组的存活时间的散点图。媒介物组和RRx-001组的平

均值±标准误差分别为20.2±1.6和27.2±1.1。***p<0.0006。

[0015] 图2示出了与辐照的媒介物对照相比，RRx-001治疗对亚致死性剂量的TBI(0.6Gy/min下7Gy)后的骨髓恢复的影响。假手术＝无辐射对照。N＝6/组/天；**p<0.005；误差条是平均值±SEM。

[0016] 图3示出了与辐照的媒介物对照相比，RRx-001治疗对亚致死性剂量的TBI(0.6Gy/min下7Gy)后从小鼠骨髓产生的集落形成单位数量的影响。将3只小鼠/组/天合并为一个样品，并一式三份进行铺板。

[0017] 图4示出了与辐照的媒介物对照相比，RRx-001治疗对亚致死性剂量的TBI(0.6Gy/min下7Gy)后的血细胞产生的辐射防护作用。呈现了白细胞计数(图4A)、绝对嗜中性粒细胞计数(图4B)、淋巴细胞计数(图4C)、单核细胞计数(图4D)、网织红细胞计数(图4E)和血细胞比容％(按体积计红细胞相对于全血体积的百分比)(图4F)的数据。N＝4-6只小鼠/组/天；*p<0.05；误差条是具有95％CI的平均值。

[0018] 图5显示了代表性胸骨骨髓显微照片，其示出了RRx-001+辐射组相对于辐照的媒介物对照在第7天和第14天的骨髓恢复增加。所有玻璃载片均用苏木精和曙红(H&E)染色。深灰色染色(中心条带)是骨髓(中心灰色水平条带)，白色是脂肪细胞，并且浅灰色染色(顶部和底部水平条带)是肌肉。

[0019] 图6示出了通过抗氧化途径(图6A)或代谢应激反应(图6B)由RRx-001进行辐射防护的示例性潜在机制。

[0020] 图7示出了用于表征RRx-001的辐射防护作用的体外模型实验设计。

[0021] 图8示出了在用RRx-001或媒介物对照治疗的人间充质干细胞的辐照后，具有抗氧化反应元件(ARE)的基因的蛋白质印迹(图8A)和蛋白质表达的定量(图8B-图8E)。显示了血红素加氧酶-1(HO-1)(图8B)、奎宁氧化还原酶-1(NQO-1)(图8C)、超氧化物歧化酶-1(SOD-1)(图8D)和超氧化物歧化酶2(SOD-2)(图8E)的数据。β-肌动蛋白表达用作对照。

[0022] 图9示出了与媒介物对照相比，RRx-001对辐照的人间充质干细胞中超氧化物歧化酶活性的影响。

[0023] 图10A和图10B示出了蛋白质印迹，其显示了辐照4小时后U937单核细胞级分(图10A)和U937巨噬细胞级分(图10B)中HO-1、NQO-1和SOD-1的蛋白质表达。泳道1：媒介物/无辐照；泳道2：媒介物/10Gy辐照；泳道3：RRx-001(3μM)/无辐照；泳道4：RRx-001(3μM)/5Gy辐照。图10C-图10H示出了每个基因(HO-1、NQO-1和SOD-1)的蛋白质表达的定量，其表示为相对于媒介物/无辐照对照U937单核细胞级分和U937巨噬细胞级分的倍数变化。

[0024] 图11A和图11B示出了蛋白质印迹，其显示了辐照4小时后THP-1单核细胞级分(图11A)和THP-1巨噬细胞级分(图11B)中HO-1、NQO-1和SOD-1的蛋白质表达。泳道1：媒介物/无辐照；泳道2：媒介物/5Gy辐照；泳道3：RRx-001(3μM)/无辐照；泳道4：RRx-001(3μM)/5Gy辐照。图11C-图11H示出了每个基因(HO-1、NQO-1和SOD-1)的蛋白质表达的定量，其表达为相对于媒介物/无辐照对照THP-1单核细胞级分和THP-1巨噬细胞级分的倍数变化。

[0025] 图12A示出了在THP-1单核细胞级分和THP-1巨噬细胞级分中，用RRx-001(3μM)或媒介物对照治疗的辐照的THP-1单核细胞或THP-1巨噬细胞(5Gy)中各种细胞因子和炎性调节剂的斑点印迹表达。图12B-图12E示出了在THP-1单核细胞级分和THP-1巨噬细胞级分中，所选择基因的细胞因子表达的定量，其表达为相对于媒介物对照的倍数变化。

[0026] 图13示出了在仓鼠模型中RRx-001对减轻粘膜炎的作用的示例性数据。图13A提供了每周两次给药组的平均每日粘膜炎得分。图13B提供了每周一次给药组的平均每日粘膜炎得分。计算了每天评价的平均组粘膜炎得分。

[0027] 图14示出了在仓鼠模型中RRx-001对减轻粘膜炎的作用的示例性数据。图14A提供了每周两次给药组在整个研究期间粘膜炎得分≥3的天数百分比数据。图14B提供了每周一次给药组在整个研究期间粘膜炎得分≥3的天数百分比数据。为了检查临床上显著的粘膜炎的水平(如由出现开放性溃疡(得分≥3)所定义),将动物展现出升高得分的总天数相加,并表示为整个研究期间(第6天-第28天)进行评分的总天数的百分比。使用卡方检验评价与媒介物对照相比的统计显著性。***$p<0.001$。

[0028] 图15示出了比较每日粘膜炎得分的示例性数据(给药组第-4、-1、1、4、7、11、14、18、21和25天)。图15A提供了每周两次给药组的数据。图15B提供了每周一次给药组的数据。使用Mann-Whitney秩和检验确定在每日粘膜炎得分中观察到的组差异的显著性。此非参数统计适用于视觉粘膜炎评分量表。显示了每次计算的p值。与媒介物组相比,浅灰色阴影表示粘膜炎得分降低(疾病改善),深灰色表示粘膜炎得分升高(疾病恶化)。粗体表示粘膜炎得分的显著差异。

[0029] 图16示出了到某一天粘膜炎得分≥3的具有溃疡的动物的百分比的示例性数据。为了检查临床上显著的粘膜炎的水平(如由出现开放性溃疡(得分≥3)所定义),确定在研究的每一天展现出开放性溃疡的来自每个治疗组的动物的百分比。与媒介物组相比,浅阴影表示粘膜炎得分降低(疾病改善),深阴影表示粘膜炎得分升高(疾病恶化)。

具体实施方式

[0030] 定义

[0031] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有本公开文本所属领域中的技术人员通常所理解的含义。以下参考文献为技术人员提供了本发明中使用的许多术语的一般定义:Singleton等人,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第2版1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker编辑,1988);The Glossary of Genetics,第5版,R.Rieger等人,(编辑),Springer Verlag(1991);以及Hale和Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)。如本文所用,除非另有说明,否则以下术语具有下文赋予它们的含义。本文使用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不旨在限制本公开文本。

[0032] 除非上下文不适当,否则如本文所用的术语“一个”和“一种”意指“一个或多个”并且包括复数。

[0033] 如本文所用,术语“患者”和“受试者”是指待通过本公开文本的方法治疗的生物体。此类生物体优选地是哺乳动物(例如,海洋动物(marines)、猿猴、马、牛、猪、犬科动物、猫科动物等),并且更优选地是人。

[0034] 如本文所用,术语“有效量”是指足以实现有益或期望的结果的化合物(例如,本公开文本的化合物)的量。有效量可以在一次或多次给予、施用或剂量中给予,并且不旨在限于特定的配制品或给予途径。

[0035] 如本文所用,术语“治疗”包括导致所述病症、疾病、障碍等的改善或减轻其症状的

任何作用，例如减少、降低、调节、减轻或消除。

[0036] 如本文所用，术语“缓和(alleviate)”和“缓和(alleviating)”是指降低所述病症的严重程度，如将严重程度降低例如至少10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或95％。

[0037] 如本文所用，术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性载体的组合，使得所述组合物特别适合于体内或离体的诊断或治疗用途。

[0038] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药物载体，如磷酸盐缓冲盐溶液、水、乳剂(例如像油/水或水/油乳剂)和各种类型的润湿剂。所述组合物还可以包含稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的例子，参见例如，Martin，Remington’s Pharmaceutical Sciences，第15版，Mack Publ.Co.，Easton，PA[1975]。

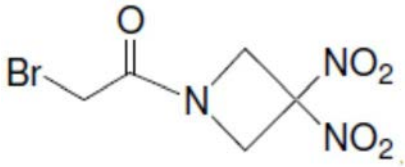
[0039] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指本公开文本的化合物的任何药学上可接受的盐(例如，酸或碱)，其在给予受试者时能够提供本公开文本的化合物或其活性代谢物或残余物。如本领域技术人员已知的，本公开文本的化合物的“盐”可以源自无机酸或有机酸和无机碱或有机碱。酸的例子包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其他酸(如草酸)虽然本身不是药学上可接受的，但可以用于制备盐，所述盐可用作在获得本公开文本的化合物及其药学上可接受的酸加成盐时的中间体。碱的例子包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨和式NW4+的化合物，其中W是C1-4烷基，等等。

[0040] 盐的例子包括但不限于：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、氟庚酸盐(flucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、苯丙酸酯、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。盐的其他例子包括与合适的阳离子如Na+、NH_4+和NW_4+(其中W是C1-4烷基)等复合的本公开文本的化合物的阴离子。

[0041] 对于治疗用途，本公开文本的化合物的盐被认为是药学上可接受的。然而，非药学上可接受的酸和碱的盐也可以用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0042] 当提及可测量的值(例如，重量、时间和剂量)时，如本文所用的术语“约”意在涵盖变化，如指定值的±10％、±5％、±1％或±0.1％。

[0043] 化合物RRx-001(也称为ABDNAZ)的化学名称为2-溴-1-(3,3-二硝基氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮，其具有以下化学结构：

[0044] 

[0045] 在整个说明书中，在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下，或者在过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤的情况下，可以设想另外存在基本上由所

列举的组分组成或由所列举的组分组成的本公开文本的组合物，以及存在基本上由所列举的处理步骤组成或由所列举的处理步骤组成的根据本公开文本的过程和方法。

[0046] 一般而言，除非另有说明，否则指定百分比的组合物是按重量计的。此外，如果变量没有伴随定义，则以所述变量的先前定义为准。

[0047] 综述

[0048] 可以保护正常组织免受电离辐射影响的预防性辐射防护化合物是军事和第一响应者、太空探索和癌症治疗的未满足需求。RRx-001是小的环状硝基化合物1-溴乙酰基-3,3-二硝基氮杂环丁烷，其在红细胞(RBC)中形成RRx-001-血红蛋白加合物。RRx-001是全身无毒的抗癌剂，其已在多种临床试验中用作各种肿瘤类型的化学和辐射增敏剂。与其实现肿瘤辐射增敏的能力相反，RRx-001已被证明可以保护正常细胞免受辐射(Scicinski等人，Redox Biology 2015;6:1)。如本文提供的实施例中所述，在暴露于致命辐射之前给予RRx-001显著增加了小鼠的存活率。此外，在亚致死性辐照的小鼠中，发现预防性给予RRx-001可以显著增强骨髓中的细胞恢复，如由加速的骨髓重建和改善的骨髓细胞结构所证明。此外，发现RRx-001治疗增加巨噬细胞、单核细胞和间充质干细胞中抗氧化反应元件蛋白(如血红素加氧酶1(HO-1))的表达。抗氧化反应元件基因的诱导可能受转录因子Nrf2的驱动，所述转录因子Nrf2先前已被证明在暴露于RRx-001的肿瘤细胞中具有增加的细胞核存在(Ning等人，Oncotarget 2015;6(25):21547)。不希望受理论的束缚，RRx-001可以经由氧化预调理提供使细胞免受氧化损伤的保护，由此氧化还原平衡的短暂变化诱导细胞保护性的抗氧化反应的补偿性基因表达的预调理状态(参见图6A)。此外，RRx-001降低跨膜蛋白CD47(分化簇47)的细胞表面表达，这可能提供软组织和骨髓的局部辐射防护，因为已知暴露于电离辐射后CD47表达限制了细胞和组织从电离辐射引起的损害中存活和恢复的能力(Miller等人(2015)J.Biol.Chem.290:24858-24874)(参加图6B)。

[0049] 本公开文本提供了使用选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂来保护受试者免受辐射的治疗方法、试剂盒和药物组合物。

[0050] 在示例性的治疗方法中，在受试者暴露于辐射之前将RRx-001给予受试者，以保护受试者免受辐射，如含有α射线、β射线、γ射线、中子辐射或其组合的电离辐射。所述治疗方法特别适用于保护平民和军事人员免受非预期辐射暴露，如保护核紧急情况的第一响应者、与扩大的空间栖息地或旅行相关的宇宙辐射或涉及有害辐射水平的其他危险。此外，所述治疗方法可以与用于癌症的辐射治疗组合使用以保护正常组织。理想地在受试者暴露于可能对所述受试者造成伤害的辐射之前至少1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周或4周将所述治疗剂给予所述受试者，并且理想地提供针对辐射有害影响的保护，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。

[0051] 用于针对辐射的保护和降低辐射影响的方法

[0052] 本文提供了使用选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂来保护受试者免受辐射的方法。在以下章节中描述所述方法的各种特征。所述章节是为了方便而安排的，并且一个章节中的信息不限于该章节，而是可以应用于其他章节。

[0053] 本公开文本的一个方面提供了用于治疗需要抗辐射保护的受试者的方法。在一些实施方案中，所述方法包括通过选自肠胃外给予、口服给予和局部给予的途径向有需要的

受试者给予有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而保护所述受试者免受辐射，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。所述治疗方法特别适用于保护平民和军事人员免受非预期辐射暴露，如保护核紧急情况的第一响应者、与扩大的空间栖息地或旅行相关的宇宙辐射或涉及有害辐射水平的其他危险。出于保护受试者免受辐射的目的，所述治疗方法还可以与受试者的用于癌症的辐射疗法组合使用。

[0054] 本公开文本的另一方面提供了减少对受试者的辐射暴露损害的方法。在一些实施方案中，所述方法包括通过选自肠胃外给予、口服给予和局部给予的途径向有需要的受试者给予有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而减少对受试者的辐射暴露损害，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。所述治疗方法特别适用于保护平民和军事人员免受非预期辐射暴露，如保护核紧急情况的第一响应者、与扩大的空间栖息地或旅行相关的宇宙辐射或涉及有害辐射水平的其他危险。所述治疗方法还可以用于减少与用于受试者的癌症的辐射疗法相关的辐射暴露损害。

[0055] 在一些实施方案中，给予RRx-001减少或抑制对受试者中的一种或多种细胞、系统、器官或正常组织的辐射暴露损害。在一些实施方案中，给予RRx-001减少或抑制对骨髓、淋巴系统、免疫系统、粘膜组织、粘膜免疫系统、胃肠系统、心血管系统、神经系统、生殖器官、前列腺、卵巢、肺、肾、皮肤和大脑中的一种或多种的辐射暴露损害。在一些实施方案中，给予RRx-001减少或抑制一种或多种辐射诱导的病症，如但不限于口腔粘膜炎、皮炎、皮疹、溃疡、脱发、胃肠不适或直肠炎。

[0056] 本公开文本的另一方面提供了保护生物材料(如分离的细胞、组织或器官)免受辐射的损害影响的方法。在一些实施方案中，所述方法包括将所述生物材料暴露于有效量的选自RRx-001及其药学上可接受的盐的治疗剂，从而保护生物材料免受辐射的损害影响，持续时间为至少6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。

[0057] 本公开文本的另一方面提供了使用使血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的药剂来治疗需要抗辐射保护的受试者的方法。在一些实施方案中，使血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的药剂选自RRx-001及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述方法包括向有需要的受试者给予有效量的使血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的治疗剂，从而保护受试者免受辐射，持续时间为至少2小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。在某些实施方案中，通过选自肠胃外给予、口服给予和局部给予的途径给予治疗剂。在某些实施方案中，所述方法保护受试者免受辐射持续至少6小时的持续时间。所述治疗方法特别适用于保护平民和军事人员免受非预期辐射暴露，如保护核紧急情况的第一响应者、与扩大的空间栖息地或旅行相关的宇宙辐射或涉及有害辐射水平的其他危险。出于保护受试者免受辐射的目的，所述治疗方法还可以与受试者的用于癌症的辐射疗法组合使用。

[0058] 本公开文本的另一方面提供了使用使血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的药剂来减少对受试者的辐射暴露损害的方法。在一些实施方案中，使血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的药剂选自RRx-001及其药学上可接受的盐。所述方法包括向有需要的受试者给予有效量的使

血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的治疗剂，从而减少对受试者的辐射暴露损害，持续时间为至少2小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长时间。在某些实施方案中，通过选自肠胃外给予和局部给予的途径给予治疗剂。在某些实施方案中，所述方法减少对受试者的辐射暴露损害，持续时间为至少6小时。所述治疗方法特别适用于保护平民和军事人员免受非预期辐射暴露，如保护核紧急情况的第一响应者、与扩大的空间栖息地或旅行相关的宇宙辐射或涉及有害辐射水平的其他危险。所述治疗方法还可以用于减少与用于受试者的癌症的辐射疗法相关的辐射暴露损害。

[0059] 在某些其他实施方案中，使血红蛋白β半胱氨酸93烷基化的治疗剂包含马来酰亚胺。在某些实施方案中，所述治疗剂包含N-烷基马来酰亚胺。在某些实施方案中，所述治疗剂包含N-乙基马来酰亚胺。在某些其他实施方案中，所述治疗剂包含选自α-卤代乙酸盐、α-卤代乙酰胺和α-卤代甲基酮的化合物。在某些实施方案中，所述治疗剂是a-卤代乙酸盐。在某些实施方案中，所述治疗剂包含a-溴乙酸盐或a-碘乙酸盐。在某些其他实施方案中，所述治疗剂包含a-卤代乙酰胺。在某些实施方案中，所述治疗剂包含a-溴乙酰胺或a-碘乙酰胺。在某些其他实施方案中，所述治疗剂包含a-卤代甲基酮。在某些实施方案中，所述治疗剂包含a-溴二苯甲酮或a-碘二苯甲酮。在某些实施方案中，所述治疗剂包含溴甲基酮。在某些实施方案中，所述治疗剂包含α-碘-二硝基氮杂环丁烷或α-氯-二硝基氮杂环丁烷。

[0060] 在某些实施方案中，本文提供的方法实现了至少12小时持续时间的抗辐射保护。在某些实施方案中，所述方法实现了持续时间为至少48小时的抗辐射保护。在又其他实施方案中，所述方法实现了持续时间为从约6小时至约12小时、从约6小时至约24小时、从约12小时至约24小时或从约24小时至约48小时的抗辐射保护。在某些实施方案中，本文提供的方法实现了持续时间为至少1周的抗辐射保护。在某些实施方案中，本文提供的方法实现了持续时间为至少1个月的抗辐射保护。

[0061] 在某些实施方案中，治疗方法的示例性预期益处可以包括但不限于(i)限制急性辐射暴露的症状，(ii)减少来自辐射暴露的长期并发症，和/或(iii)预防已知由辐射暴露引起的癌症形成(例如，白血病和甲状腺癌)。

[0062] 辐射的类型和来源

[0063] 可以根据辐射的类型来表征本文提供的方法。例如，在某些实施方案中，所述辐射是电离辐射。在某些实施方案中，所述辐射包括α射线、β射线、γ射线、中子辐射或其组合。在某些其他实施方案中，所述辐射包括x射线。

[0064] 所述方法还可以根据电离辐射的来源来表征。例如，在某些实施方案中，所述辐射是来自太阳光的电离辐射。

[0065] 在某些其他实施方案中，所述辐射是来自放射性核的电离辐射。在某些实施方案中，所述辐射是来自爆炸装置的电离辐射。

[0066] 在某些其他实施方案中，所述辐射来自发射治疗性辐射例如用于治疗癌症的医疗装置。示例性的电离辐射治疗形式可以包括例如，外部射束放射疗法；调强辐射疗法(IMRT)；图像引导放射疗法(IGRT)；X线辐照(例如光子束疗法)；电子束(例如β辐照)；局部和整体皮肤电子束疗法；兆电压光子治疗(约4至10MeV)；质子辐照；高线性能量转移(LET)粒子；立体定向放射外科；伽玛刀；直线加速器介导的无框架立体定向放射外科；机械臂控制的x线辐照递送系统；器官特异性或癌细胞特异性摄取的放射性同位素放射疗法；与用于

肿瘤靶向放射疗法(或放射免疫疗法,RIT)的单克隆抗体结合的放射性同位素;近距离放射疗法(间质或腔内)高剂量率辐射源植入;用于器官特定剂量递送的永久性放射性粒子植入。

[0067] 用于给予治疗剂的方法

[0068] 可以根据给予治疗剂的时间来表征治疗方法。例如,在某些实施方案中,在暴露于辐射之前向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前1小时、2小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周或4周内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前48小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前24小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前12小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前6小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前3小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前2小时内,向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前1小时内向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前30分钟内向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射之前15分钟内向受试者给予至少一个剂量的治疗剂。

[0069] 在某些其他实施方案中,在暴露于辐射期间或已经停止暴露于辐射之后,首次向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在暴露于辐射期间首次向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些其他实施方案中,在已经停止暴露于辐射之后首次向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在已经停止暴露于辐射之后1天内首次向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在已经停止暴露于辐射之后48、24、12、6、3或2小时内首次向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中,在已经停止暴露于辐射之后1小时内首次向受试者给予一定剂量的治疗剂。

[0070] 在某些其他实施方案中,(i)在暴露于辐射之前和(ii)在暴露于辐射期间,向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些其他实施方案中,(i)在暴露于辐射之前和(ii)在暴露于辐射之后,向受试者给予一定剂量的治疗剂。在某些其他实施方案中,(i)在暴露于辐射之前、(ii)在暴露于辐射期间和(iii)在暴露于辐射之后,向受试者给予一定剂量的治疗剂。

[0071] 可以根据给予治疗剂的频率来表征治疗方法。例如,在某些实施方案中,将治疗剂给予受试者的频率不多于每周一次。在某些实施方案中,将治疗剂每周给予受试者一次,持续至少两周。在某些其他实施方案中,将治疗剂每周给予受试者至少一次。在某些实施方案中,将治疗剂每周给予受试者至少两次。在某些实施方案中,将治疗剂每两天给予受试者至少一次。在某些实施方案中,将治疗剂每天给予受试者至少一次。在某些实施方案中,将治疗剂每天给予受试者至少两次。

[0072] 可以根据治疗剂的剂量来表征治疗方法。例如,在某些实施方案中,将治疗剂以一定的剂量给予,所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.01mg至约1000mg RRx-001的量提供RRx-001。例如,在某些实施方案中,将治疗剂以一定的剂量给予,所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.05mg至约500mg RRx-001的量提供RRx-001。例如,在某些实施方案中,将治疗剂以一定的剂量给予,所述剂量在将治疗剂给予受试

者的每一天以范围从约0.1mg至约200mg RRx-001的量提供RRx-001。例如，在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.5mg至约150mg RRx-001的量提供RRx-001。例如，在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约1mg至约100mg RRx-001的量提供RRx-001。例如，在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约5mg至约50mg RRx-001的量提供RRx-001。例如，在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.5mg至约166mg RRx-001的量提供RRx-001。

[0073] 在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.005mg/m^2至约500mg/m^2 RRx-001的量提供RRx-001。在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.025mg/m^2至约250mg/m^2RRx-001的量提供RRx-001。在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.05mg/m^2至约100mg/m^2 RRx-001的量提供RRx-001。在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.25mg/m^2至约75mg/m^2 RRx-001的量提供RRx-001。在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.5mg/m^2至约50mg/m^2 RRx-001的量提供RRx-001。在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约2.5mg/m^2至约25mg/m^2 RRx-001的量提供RRx-001。在某些实施方案中，将治疗剂以一定的剂量给予，所述剂量在将治疗剂给予受试者的每一天以范围从约0.25mg/m^2至约83mg/m^2 RRx-001的量提供RRx-001。

[0074] 可以根据给予治疗剂的途径来表征治疗方法，并且可以通过给予持续时间来进一步表征所述方法。例如，在某些实施方案中，将治疗剂静脉内给予受试者。在某些实施方案中，在至少三十分钟的持续时间内将治疗剂静脉内给予受试者。在某些实施方案中，在至少六十分钟的持续时间内将治疗剂静脉内给予受试者。在某些实施方案中，在范围从30分钟至90分钟的持续时间内将治疗剂静脉内给予受试者。

[0075] 在某些其他实施方案中，通过静脉内注射血液与包含治疗剂的组合物的混合物来给予治疗剂(例如，RRx-001)。在一些实施方案中，从受试者取出一定量的血液(例如，约1至约50ml血液)，并将其与包含治疗剂(例如，RRx-001)的组合物混合。然后将含有治疗剂(例如，RRx-001)的混合物静脉内给予患者。在一些实施方案中，在与治疗剂混合之前，将血液与抗凝血剂混合(例如，使用预加载抗凝血剂的注射器)。在一些实施方案中，从受试者取出血液、与治疗剂混合并将混合物给予受试者的方法是在无菌封闭系统(例如，无菌管、注射器、容器等的连接系统)中进行，其中血液不暴露于环境。在一些实施方案中，用无菌盐水冲洗封闭系统，其中将盐水冲洗液给予患者以确保治疗剂的完全递送。

[0076] 在某些其他实施方案中，通过腹膜内注射将治疗剂给予受试者。在某些实施方案中，在至少三十分钟的持续时间内通过腹膜内注射将治疗剂给予受试者。

[0077] 在某些其他实施方案中，通过皮下注射给予治疗剂。在某些实施方案中，在至少5分钟的持续时间内通过静脉内注射将治疗剂给予受试者。在某些其他实施方案中，经由植入受试者体内的含有治疗剂的泵装置将治疗剂皮下给予受试者。在某些实施方案中，当经

由植入受试者体内的含有治疗剂的泵装置将治疗剂皮下给予受试者时，所述泵装置是渗透泵。

[0078] 在某些其他实施方案中，通过局部给予来给予治疗剂。所述局部给予可以是例如含有第一治疗剂的局部凝胶，其被施用于受试者的皮肤。所述局部凝胶可以是缓释凝胶，其随着时间的推移缓慢释放第一治疗剂。

[0079] 在某些其他实施方案中，通过口服给予(如药丸、胶囊、舌下片剂、缓释配制品、延迟释放配制品、液体或气雾剂)给予治疗剂。

[0080] 可以根据给予治疗剂的位置来表征治疗方法。例如，在某些实施方案中，在需要被保护免受辐射的组织附近给予治疗剂。在某些实施方案中，需要被保护免受辐射的组织是骨髓、皮肤、肺组织、甲状腺组织、性腺组织、胃肠道组织、骨骼组织、胎儿组织或其组合。

[0081] 用于治疗的受试者

[0082] 可以根据待治疗的受试者进一步来表征治疗方法。在某些实施方案中，受试者是人。在某些实施方案中，受试者是成年人。在某些实施方案中，受试者是处于暴露于来自核紧急情况的辐射的风险中的成年人。在某些其他实施方案中，受试者是儿童。在某些其他实施方案中，受试者是动物，如家养动物(例如狗、猫或家畜)。

[0083] 在某些其他实施方案中，受试者处于暴露于来自核紧急情况或来自太空旅行的辐射的风险中。在某些实施方案中，受试者处于暴露于来自核紧急情况的辐射的风险中。在某些其他实施方案中，受试者处于暴露于来自太空旅行的辐射的风险中。在某些其他实施方案中，受试者是宇航员。

[0084] 在某些其他实施方案中，受试者由于用于治疗癌症的辐射疗法而处于辐射诱导损害的风险中。

[0085] 在某些其他实施方案中，受试者具有被抑制的免疫系统。在某些实施方案中，被抑制的免疫系统是由免疫抑制药物引起的。在某些实施方案中，所述免疫抑制药物是类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂、白细胞介素受体抑制抗体或干扰素。在某些实施方案中，所述免疫抑制药物是类固醇。在某些其他实施方案中，被抑制的免疫系统是由免疫缺陷综合征(例如，人免疫缺陷病毒)引起的。在某些其他实施方案中，具有被抑制的免疫系统的受试者是具有造血干细胞移植史以帮助减轻被抑制的免疫系统症状的受试者。

[0086] 另外的治疗剂的给予

[0087] 在某些实施方案中，本文提供的方法进一步包括与一种或多种另外的治疗剂组合给予治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，在给予治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)之前、同时或之后给予所述一种或多种另外的治疗剂。

[0088] 镇痛剂

[0089] 在某些实施方案中，本文提供的方法进一步包括与镇痛剂组合给予治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中，在给予治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)之前、同时或之后给予所述镇痛剂。示例性镇痛剂包括局部镇痛药、阿司匹林、皮质类固醇和非类固醇抗炎剂。在某些实施方案中，所述镇痛剂是阿司匹林、皮质类固醇或非类固醇抗炎剂。

[0090] 在某些实施方案中，所述方法进一步包括在给予治疗剂之前，向受试者的给予治疗剂部位附近的组织给予局部镇痛剂。在某些实施方案中，所述局部镇痛剂是卡因镇痛药。

在某些实施方案中,所述局部镇痛剂包括利多卡因。在某些实施方案中,所述局部镇痛剂是盐酸利多卡因。在某些其他实施方案中,所述局部镇痛剂是VanPen霜。在某些其他实施方案中,所述局部镇痛剂是NSAID。在某些其他实施方案中,所述局部镇痛剂是对乙酰氨基酚。在某些其他实施方案中,所述局部镇痛剂是VanPen霜、NSAID或对乙酰氨基酚。

[0091] 在某些实施方案中,所述局部镇痛剂是包含以下的配制品:i)选自卵磷脂、棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯及其组合的单一活性成分;和ii)赋形剂,以形成软膏、霜剂、凝胶、洗剂、喷雾剂、泡沫、糊剂、悬浮液或分散剂,用于局部施用于皮肤。在某些实施方案中,所述单一活性成分是卵磷脂、棕榈酸异丙酯和肉豆蔻酸异丙酯的组合。在某些实施方案中,配制品包含大豆卵磷脂、棕榈酸异丙酯、硬脂酸、甘油、单硬脂酸酯、肉豆蔻酸异丙酯和聚烃氧基40硬脂酸酯。

[0092] 在某些实施方案中,所述局部镇痛剂是由以下组成的配制品:(i)卵磷脂和任选的一种或两种渗透增强剂脂肪酸酯化合物(作为唯一的活性成分),和(ii)赋形剂,以形成软膏、霜剂、凝胶、洗剂、喷雾剂、泡沫剂、糊剂、混悬剂或分散剂,用于局部施用于受试者的皮肤。在某些实施方案中,所述配制品具有一种或两种渗透增强剂脂肪酸酯化合物。

[0093] 在某些实施方案中,所述配制品具有一种渗透增强剂脂肪酸酯化合物,其选自棕榈酸异丙酯和月桂酸异丙酯。在某些实施方案中,所述渗透增强剂脂肪酸酯化合物是棕榈酸异丙酯。在某些实施方案中,所述赋形剂之一是乳化剂。在某些实施方案中,所述乳化剂是泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯或聚氧乙烯硬脂酸酯。在某些实施方案中,所述乳化剂是聚氧乙烯硬脂酸酯。在某些实施方案中,所述赋形剂中的另一种是选自单硬脂酸甘油酯和单油酸甘油酯的表面活性剂。在某些实施方案中,所述配制品呈凝胶形式。

[0094] 抗癌剂

[0095] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括将抗癌剂与治疗剂(例如,RRx-001或其药学上可接受的盐)组合给予受试者。在某些实施方案中,所述抗癌剂是化学治疗剂(也称为抗肿瘤剂或抗增殖剂)。示例性的化学治疗剂包括但不限于烷基化剂、抗生素、抗代谢物、解毒剂、干扰素、多克隆或单克隆抗体、EGFR抑制剂、HER2抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、激素、有丝分裂抑制剂、MTOR抑制剂、多激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、VEGF/VEGFR抑制剂、紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑制剂、蒽环类药物、微管靶向药物、拓扑异构酶毒物药物、分子靶标或酶的抑制剂(例如激酶抑制剂)、胞苷类似物药物或本领域已知的任何化学治疗剂、抗肿瘤剂或抗增殖剂。

[0096] 示例性的烷基化剂包括但不限于环磷酰胺(Cytoxan;Neosar);苯丁酸氮芥(Leukeran);美法仑(Alkeran);卡莫斯汀(BiCNU);白消安(Busulfex);洛莫司汀(CeeNU);达卡巴嗪(DTIC-Dome);奥沙利铂(Eloxatin);卡莫斯汀(Gliadel);异环磷酰胺(Ifex);氮芥(Mustargen);白消安(Myleran);卡铂(Paraplatin);顺铂(CDDP;Platinol);替莫唑胺(Temodar);噻替哌(Thioplex);苯达莫司汀(Treanda);或链脲菌素(Zanosar)。

[0097] 示例性的抗生素包括但不限于阿霉素(Adriamycin);阿霉素脂质体(Doxil);米托蒽醌(Novantrone);博莱霉素(Blenoxane);柔红霉素(Cerubidine);柔红霉素脂质体(DaunoXome);放线菌素D(Cosmegen);表柔比星(Ellence);伊达比星(Idamycin);普卡霉素(Mithracin);丝裂霉素(Mutamycin);喷司他丁(Nipent);或戊柔比星(Valstar)。

[0098] 示例性的抗代谢物包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil)；卡培他滨(Xeloda)；羟基脲(Hydrea)；巯基嘌呤(Purinethol)；培美曲塞(Alimta)；氟达拉滨(Fludara)；奈拉滨(Arranon)；克拉屈滨(Cladribine Novaplus)；氯法拉滨(Clolar)；阿糖胞苷(Cytosar-U)；地西他滨(Dacogen)；阿糖胞苷脂质体(DepoCyt)；羟基脲(Droxia)；普拉曲沙(Folotyn)；氟尿苷(FUDR)；吉西他滨(Gemzar)；克拉屈滨(Leustatin)；氟达拉滨(Oforta)；甲氨蝶呤(MTX;Rheumatrex)；甲氨蝶呤(Trexall)；硫鸟嘌呤(Tabloid)；TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

[0099] 示例性的解毒剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol)或美司钠(Mesnex)。

[0100] 示例性的干扰素包括但不限于干扰素α-2b(内含子A)或干扰素α-2a(Roferon-A)。

[0101] 示例性的多克隆或单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)；奥法木单抗(Arzerra)；贝伐单抗(Avastin)；利妥昔单抗(Rituxan)；西妥昔单抗(Erbitux)；帕尼单抗(Vectibix)；托西莫单抗/碘131托西莫单抗(Bexxar)；阿仑单抗(Campath)；替伊莫单抗(Zevalin;In-I l l;Y-90Zevalin)；吉妥珠单抗(Mylotarg)；依库丽单抗(Soliris)；地诺单抗;雷莫芦单抗(Cyramza)和奥拉单抗(Lartruvo)。

[0102] 示例性的EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼(Iressa)；拉帕替尼(Tykerb)；西妥昔单抗(Erbitux)；埃罗替尼(Tarceva)；帕尼单抗(Vectibix)；PKI-166;卡奈替尼(CI-1033)；马妥珠单抗(Emd7200)或EKB-569。

[0103] 示例性的HER2抑制剂包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)；拉帕替尼(Tykerb)或AC-480。

[0104] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括但不限于伏立诺他(Zolinza)。

[0105] 示例性的激素包括但不限于他莫昔芬(Soltamox;Nolvadex)；雷洛昔芬(Evista)；甲地孕酮(Megace)；亮丙瑞林(Lupron;Lupron Depot;Eligard;Viadur)；氟维司群(Faslodex)；来曲唑(Femara)；曲普瑞林(Trelstar LA;Trelstar Depot)；依西美坦(Aromasin)；戈舍瑞林(Zoladex)；比卡鲁胺(Casodex)；阿那曲唑(Arimidex)；氟甲睾酮(Androxy;Halotestin)；甲羟孕酮(Provera;Depo-Provera)；雌莫司汀(Emcyt)；氟他胺(Eulexin)；托瑞米芬(Fareston)；地加瑞克(Firmagon)；尼鲁米特(Nilandron)；阿巴瑞克(Plenaxis)；或睾内酯(Teslac)。

[0106] 示例性的有丝分裂抑制剂包括但不限于紫杉醇(Taxol;Onxol;Abraxane)；多西他赛(Taxotere)；长春新碱(Oncovin;Vincasar PFS)；长春花碱(Velban)；依托泊苷(Toposar;Etopophos;VePesid)；替尼泊苷(Vumon)；伊沙匹隆(Ixempra)；诺考达唑;埃博霉素;长春瑞滨(Navelbine)；喜树碱(CPT)；伊立替康(Camptosar)；拓扑替康(Hycamtin)；安吖啶或片螺素D(LAM-D)。

[0107] 示例性的MTOR抑制剂包括但不限于依维莫司(Afinitor)或替西罗莫司(Torisel)；西罗莫司、地磷莫司;或AP23573。

[0108] 示例性的多激酶抑制剂包括但不限于索拉非尼(Nexavar)；舒尼替尼(Sutent)；BIBW 2992;E7080;Zd6474;PKC-412;莫特塞尼;或AP24534。

[0109] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于鲁伯斯塔;依立卢/盐酸法舒地尔;夫拉平度;seliciclib(CYC202;Roscovitrine)；SNS-032(BMS-387032)；Pkc412;苔藓抑素;KAI-9803;SF1126;VX-680;Azdl 152;Arry-142886(AZD-6244)；SCIO-469;GW681323;

CC-401;CEP-1347或PD332991。

[0110] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于埃罗替尼(Tarceva);吉非替尼(Iressa);伊马替尼(Gleevec);索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);曲妥珠单抗(Herceptin);贝伐单抗(Avastin);利妥昔单抗(Rituxan);拉帕替尼(Tykerb);西妥昔单抗(Erbitux);帕尼单抗(Vectibix);依维莫司(Afinitor);阿仑单抗(Campath);吉妥珠单抗(Mylotarg);替西罗莫司(Torisel);帕唑帕尼(Votrient);达沙替尼(Sprycel);尼罗替尼(Tasigna);瓦他拉尼(Ptk787;ZK222584);CEP-701;SU5614;MLN518;XL999;VX-322;Azd0530;BMS-354825;SKI-606CP-690;AG-490;WHI-P154;WHI-P131;AC-220;或AMG888。

[0111] 示例性的VEGF/VEGFR抑制剂包括但不限于贝伐单抗(Avastin);索拉非尼(Nexavar);舒尼替尼(Sutent);兰尼单抗;雷莫芦单抗(Cyramza)哌加他尼;或凡德他尼。

[0112] 示例性的微管靶向药物包括但不限于紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春花碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本。

[0113] 示例性的拓扑异构酶毒物药物包括但不限于替尼泊苷、依托泊苷、阿霉素、喜树碱、柔红霉素、放线菌素D、米托蒽醌、安吖啶、表柔比星和伊达比星。

[0114] 示例性的紫杉烷或紫杉烷衍生物包括但不限于紫杉醇和多西他赛。

[0115] 示例性的一般化学治疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂包括但不限于六甲蜜胺(Hexalen);异维甲酸(Accutane;Amnesteem;Clara vis;Sotret);维甲酸(Vesanoid);阿扎胞苷(Vidaza);硼替佐米(Velcade);天冬酰胺酶(Elspar);左旋咪唑(Ergamisol);米托坦(Lysodren);甲苄肼(Matulane);培门冬酶(Oncaspar);地尼白介素(Ontak);卟菲尔钠(Photofrin);阿地白介素(Proleukin);来那度胺(Revlimid);贝沙罗汀(Targretin);沙利度胺(Thalomid);替西罗莫司(Torisel);三氧化二砷(Trisenox);维替泊芬(Visudyne);含羞草碱(leucenol);(1M喃氟啶-0.4M 5-氯-2,4-二羟基嘧啶-1M氧嗪酸钾)或洛伐他汀。

[0116] 在另一方面,另外的治疗剂可以是细胞因子,如G-CSF(粒细胞集落刺激因子)。在另一方面,可以将本公开文本的组合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢产物、类似物或衍生物与辐射疗法组合给予。也可以将辐射疗法与本公开文本的组合物和作为多种药剂疗法的一部分的本文所述的另一种化学治疗剂组合给予。在又另一方面,可以将本公开文本的组合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、模拟物、类似物或衍生物与标准化学疗法组合进行组合给予,所述标准化学疗法是例如但不限于CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶)、CAF(环磷酰胺、阿霉素和5-氟尿嘧啶)、AC(阿霉素和环磷酰胺)、FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)、ACT或ATC(阿霉素、环磷酰胺和紫杉醇)、利妥昔单抗、希罗达(卡培他滨)、顺铂(CDDP)、卡铂、TS-1(摩尔比为1:0.4:1的喃氟啶、吉美嘧啶和奥斯他特钾(otastat potassium))、喜树碱-11(CPT-11,伊立替康或Camptosar™)或CMFP(环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和泼尼松)。

[0117] 示例性的激酶抑制剂包括但不限于贝伐单抗(靶向VEGF)、BIBW 2992(靶向EGFR和Erb2)、西妥昔单抗/Erbitux(靶向Erbl)、伊马替尼/Gleevic(靶向Bcr-Abl)、曲妥珠单抗(靶向Erb2)、吉非替尼/易瑞沙(靶向EGFR)、兰尼单抗(靶向VEGF)、哌加他尼(靶向VEGF)、埃罗替尼/特罗凯(靶向Erbl)、尼罗替尼(靶向Bcr-Abl)、拉帕替尼(靶向Erbl和Erb2/Her2)、GW-572016/二甲苯磺酸拉帕替尼(靶向HER2/Erb2)、帕尼单抗/维克替比(靶向EGFR)、凡德他尼(靶向RET/VEGFR)、E7080(多个靶标,包括RET和VEGFR)、赫赛汀(靶向HER2/Erb2)、PKI-

166(靶向EGFR)、卡奈替尼/CI-1033(靶向EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/索坦(靶向EGFR和FLT3)、马妥珠单抗/Emd7200(靶向EGFR)、EKB-569(靶向EGFR)、Zd6474(靶向EGFR和VEGFR)、PKC-412(靶向VEGR和FLT3)、瓦他拉尼/Ptk787/ZK222584(靶向VEGR)、CEP-701(靶向FLT3)、SU5614(靶向FLT3)、MLN518(靶向FLT3)、XL999(靶向FLT3)、VX-322(靶向FLT3)、Azd0530(靶向SRC)、BMS-354825(靶向SRC)、SKI-606(靶向SRC)、CP-690(靶向JAK)、AG-490(靶向JAK)、WHI-P154(靶向JAK)、WHI-P131(靶向JAK)、索拉非尼/Nexavar(靶向RAF激酶、VEGFR-1，VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-β、KIT、FLT-3和RET)、达沙替尼/Sprycel(BCR/ABL和Src)、AC-220(靶向Flt3)、AC-480(靶向所有HER蛋白，“panHER”)、二磷酸莫替沙尼(靶向VEGF1-3、PDGFR和c-kit)、狄诺塞麦(靶向RANKL，抑制SRC)、AMG888(靶向HER3)和AP24534(多个靶标，包括Flt3)。

[0118] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于西罗莫司(靶向mTOR/FRAP1)、雷帕霉素(靶向mTOR)、Certican/依维莫司(靶向mTOR/FRAP1)、AP23573(靶向mTOR/FRAP1)、Eril/盐酸法舒地尔(靶向RHO)、Flavopiridol(靶向CDK)、Seliciclib/CYC202/Roscovitrine(靶向CDK)、SNS-032/BMS-387032(靶向CDK)、鲁伯斯塔(靶向PKC)、Pkc412(靶向PKC)、苔藓抑素(靶向PKC)、KAI-9803(靶向PKC)、SF1126(靶向PI3K)、VX-680(靶向极光激酶)、Azdl 152(靶向极光激酶)、Arry-142886/AZD-6244(靶向MAP/MEK)、SCIO-469(靶向MAP/MEK)、GW681323(靶向MAP/MEK)、CC-401(靶向JNK)、CEP-1347(靶向JNK)和PD 332991(靶向CDK)。

[0119] 在特定的实施方案中，所述方法进一步包括将EGFR抑制剂与治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)组合给予受试者。在某些实施方案中，所述EGFR抑制剂是埃罗替尼或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，所述EGFR抑制剂是埃罗替尼盐酸盐。在某些实施方案中，所述EGFR抑制剂包含埃罗替尼。

[0120] 可以根据给予受试者的埃罗替尼的剂量来表征治疗方法。例如，在某些实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将至少500mg埃罗替尼的日剂量给予受试者。在某些实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将至少1000mg埃罗替尼的日剂量给予受试者。在某些实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将至少2000mg埃罗替尼的日剂量给予受试者。在某些其他实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将约1,000mg至约3,000mg范围内的埃罗替尼日剂量给予受试者。在某些实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将约1,500mg至约2,500mg范围内的埃罗替尼日剂量给予受试者。在某些实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将约1,800mg至约2,200mg范围内的埃罗替尼日剂量给予受试者。在某些实施方案中，在将埃罗替尼给予受试者的任何一天，将约2,000mg的埃罗替尼日剂量给予受试者。

[0121] 无机亚硝酸盐

[0122] 在某些实施方案中，本文提供的方法进一步包括将无机亚硝酸盐与治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)组合给予受试者。在某些实施方案中，所述无机亚硝酸盐是碱金属亚硝酸盐。在某些实施方案中，所述无机亚硝酸盐是亚硝酸钠。

[0123] 在某些实施方案中，在给予受试者第一治疗剂之前、在给予受试者第一治疗剂的同时、在给予受试者第一治疗剂之后，和/或前述中的每一种情况下，给予无机亚硝酸盐。

[0124] 在某些实施方案中，在受试者暴露于辐射之前、在受试者暴露于辐射的同时和/或

在受试者已经暴露于辐射之后，给予无机亚硝酸盐。

[0125] 用治疗剂治疗生物材料

[0126] 在某些实施方案中，所述方法包括用治疗剂(例如，RRx-001或其药学上可接受的盐)治疗生物材料，如分离的细胞(例如血细胞)、组织和器官。在一些实施方案中，可以根据将生物材料暴露于治疗剂的时间来表征所述方法。例如，在某些实施方案中，在暴露于辐射之前，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前1天内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前12小时内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前6小时内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前3小时内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前2小时内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前1小时内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前30分钟内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在暴露于辐射之前15分钟内，将生物材料暴露于至少一个剂量的治疗剂。

[0127] 在某些其他实施方案中，在暴露于辐射期间或已经停止暴露于辐射之后，首次将生物材料暴露于一定剂量的治疗剂。

[0128] 在某些实施方案中，在暴露于辐射期间，首次将生物材料暴露于一定剂量的治疗剂。在某些其他实施方案中，在已经停止暴露于辐射之后，首次将生物材料暴露于一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在已经停止暴露于辐射之后1天内，首次将生物材料暴露于一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在已经停止暴露于辐射之后12、6、3或2小时内，首次将生物材料暴露于一定剂量的治疗剂。在某些实施方案中，在已经停止暴露于辐射之后1小时内，首次将生物材料暴露于一定剂量的治疗剂。

[0129] 可以根据将生物材料暴露于治疗剂的频率来表征所述方法。例如，在某些实施方案中，将生物材料暴露于治疗剂的频率不超过每周一次。在某些实施方案中，将生物材料每周暴露于治疗剂一次，持续至少两周。在某些其他实施方案中，将生物材料每周暴露于治疗剂至少一次。在某些实施方案中，将生物材料每周暴露于治疗剂至少两次。在某些实施方案中，将生物材料每两天暴露于治疗剂至少一次。在某些实施方案中，将生物材料每天暴露于治疗剂至少一次。在某些实施方案中，将生物材料每天暴露于治疗剂至少两次。

[0130] 在某些实施方案中，所述方法进一步包括将生物材料暴露于无机亚硝酸盐。在某些实施方案中，所述无机亚硝酸盐是碱金属亚硝酸盐。在某些实施方案中，所述无机亚硝酸盐是亚硝酸钠。在某些实施方案中，在给予第一治疗剂之前、在给予第一治疗剂的同时、在给予第一治疗剂之后，和/或前述中的每一种情况下，给予无机亚硝酸盐。

[0131] 在某些实施方案中，在将生物材料暴露于辐射之前、在将生物材料暴露于辐射的同时和/或在已经将生物材料暴露于辐射之后，给予无机亚硝酸盐。

[0132] 药学组合物

[0133] 如上所指出，本公开文本提供了药物组合物，其包含与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的一定量的一种或多种上述化合物。所述药物组合物可以特别配制用于以固体或液体形式给予，包括适于以下项的药物组合物：(1)口服给予，例如灌药(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如针对颊、舌下和全身吸收的那些)、

推注、粉末、颗粒、用于施用于舌头的糊剂；(2)肠胃外给予，例如通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射，例如无菌溶液或悬浮液或缓释配制品；(3)局部施用，例如作为霜剂、软膏或控释贴剂或喷雾剂施用于皮肤；(4)阴道内或直肠内，例如作为子宫托、霜剂或泡沫；(5)舌下；(6)经眼部；(7)经皮；或(8)经鼻。

[0134] 如本文所用的短语“治疗有效量”意指化合物、材料或包含本公开文本的化合物的组合物的特定量，所述量以适用于任何医学治疗的合理益处/风险比率有效地在动物的至少细胞亚群中产生一些期望的治疗效果。

[0135] 本文中采用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围，适用于与人类和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症，同时具有相称的合理益处/风险比率的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0136] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0137] 药学上可接受的抗氧化剂的例子包括：(1)水溶性抗氧化剂，如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等；(2)油溶性抗氧化剂，如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等；和(3)金属螯合剂，如柠檬酸，乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0138] 本公开文本的配制品包括适用于口服、鼻、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外给予的配制品。配制品可以方便地以单位剂型存在，并且可以通过药学领域中熟知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据正在被治疗的宿主、特定的给予模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常，在一百份中，此量将为约0.1％至约99％活性成分，优选约5％至约70％，最优选约10％至约30％。

[0139] 在某些实施方案中，本公开文本的配制品包含选自环糊精、纤维素、脂质体、胶束形成剂(例如胆汁酸)和聚合物载体(例如聚酯和聚酸酐)的赋形剂；和本公开文本的化合物。在某些实施方案中，前述配制品使得本公开文本的化合物在口服时是可生物利用的。

[0140] 制备这些配制品或组合物的方法包括使本公开文本的化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常，通过以下方式制备配制品：将本公开文本的化合物与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合，并然后(如果必要的话)使产品成形。

[0141] 适用于口服给予的本公开文本的配制品可以处于以下形式：胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用经调味的基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、粉末、颗粒或为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液、或为水包油或油包水液体乳液、或为酏剂或糖浆、或为软锭剂(pastille)(使用惰性基质，如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)和/或为漱口剂等，各自均含有预定量的作为活性成分的本公开文本的化合物。本公开文本的化合物也可以以推注剂、药糖剂或糊剂给予。

[0142] 在用于口服给予的本公开文本的固体剂型(胶囊剂、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂、含片等)中，将所述活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下中的任一种进行混合：(1)填充剂或增充剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2)粘合剂，例如像羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/

或阿拉伯胶；(3)湿润剂，如甘油；(4)崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠；(5)溶液阻滞剂，如石蜡；(6)吸收加速剂，如季铵化合物和表面活性剂，如泊洛沙姆和十二烷基硫酸钠；(7)润湿剂，例如像鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂；(8)吸收剂，如高岭土和膨润土；(9)润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸及其混合物；(10)着色剂；以及(11)控释剂，如交聚维酮或乙基纤维素。

[0143] 在胶囊、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可使用此类赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等来用作软壳和硬壳的明胶胶囊中的填充剂。

[0144] 片剂可以通过压缩或模制(任选与一种或多种辅助成分一起)来制造。可以使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备压缩片剂。模制片剂可以通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物模制来制备。

[0145] 本公开文本的药物组合物的片剂和其他固体剂型(例如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒)可以任选地用包衣和外壳(例如肠溶衣和药物配制领域中熟知的其他包衣)刻痕或制备。也可以将它们例如使用用以提供期望的释放曲线的不同比例的羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球配制成可提供其中的活性成分缓慢或控制释放。可以将它们配制成用于快速释放，例如进行冷冻干燥。

[0146] 可以将它们通过例如通过保留细菌的过滤器过滤或通过在无菌固体组合物的形式中掺入灭菌剂来灭菌，所述灭菌剂可以就在使用前溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物还可以任选地含有遮光剂，并且可以具有如下的组成，即它们仅释放一种或多种活性成分，或优先在胃肠道的某一部分中，优选以延迟的方式释放。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物质和蜡。如果合适，活性成分也可以处于使用一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。

[0147] 用于口服给予本公开文本的化合物的液体剂型可以包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分之外，液体剂型还可以含有本领域常用的惰性稀释剂，例如像水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、

[0148] 苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0149] 除了惰性稀释剂，口服组合物还可以包含佐剂，如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0150] 除了活性化合物之外，悬浮液还可以含有悬浮剂，例如像乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶及其混合物。

[0151] 用于直肠或阴道给予的本公开文本的药物组合物的配制品可以作为栓剂呈现，其可以通过将一种或多种本公开文本的化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备，所述赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐，所述栓剂在室温下为固体，但在体温下为液体，因此会在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[0152] 适用于阴道给予的本公开文本的配制品还包括含有本领域已知的适当的此类载体的子宫托、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾配制品。

[0153] 用于局部或透皮给予本公开文本的化合物的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液、贴剂、以及吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0154] 除了本公开文本的活性化合物之外，软膏、糊剂、霜剂和凝胶还可以含有赋形剂，如动物和植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0155] 除了本公开文本的化合物之外，粉末和喷雾剂还可以含有赋形剂，如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙以及聚酰胺粉末，或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常规推进剂，如氯氟烃和挥发性未取代的烃(如丁烷或丙烷)。

[0156] 透皮贴剂具有额外的优点，即将本公开文本的化合物控制递送至体内。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物跨越皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制这种通量的速率。

[0157] 眼科配制品、眼用软膏、粉末、溶液等也被认为是在本发明的范围内。

[0158] 适合于肠胃外给予的本公开文本的药物组合物包含本公开文本的一种或多种化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、或可以在临使用前重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末的组合，所述组合可以含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质、或助悬剂或增稠剂。

[0159] 可以用于本公开文本的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的例子包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯，如油酸乙酯。可以例如通过使用如卵磷脂的包衣材料、在分散液的情况下通过维持所要求的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0160] 这些组合物还可以含有佐剂，如防腐剂、润湿剂、乳化剂以及分散剂。可以通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等)来确保防止微生物对主题化合物的作用。在组合物中包括等渗剂，如糖、氯化钠等也可能是可取的。此外，可以通过包含延迟吸收的试剂(如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射药物形式的延长吸收。

[0161] 在某些情况下，为了延长药物的作用，希望减慢皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。则药物的吸收速率取决于其溶解速率，所述溶剂速率又可以取决于晶体粒度和结晶型。可替代地，通过将药物溶解或悬浮在油性载体中来实现肠胃外给予的药物形式的延迟吸收。

[0162] 通过形成主题化合物在可生物降解聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微囊基质来制造可注射的储库(depot)形式。取决于药物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质，可以控制药物释放的速率。其他可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库可注射配制品。

[0163] 当将本公开文本的化合物作为药物给予人和动物时，可以将它们本身给予或作为含有例如0.1％至99％(更优选10％至30％)活性成分和药学上可接受的载体的组合的药物

组合物给予。

[0164] 可以口服、肠胃外、局部或直肠给予本公开文本的制剂。当然以适合每种给予途径的形式给予所述制剂。例如，将它们以片剂或胶囊形式给予，通过注射、吸入、眼用洗剂、软膏、栓剂等给予，通过注射、输注或吸入给予；通过洗剂或软膏局部给予；和通过栓剂直肠给予。优选口服给予。

[0165] 如本文所用的短语“肠胃外给予”和“肠胃外地给予”意指除肠内和局部给予以外的给予方式，通常通过注射，并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、以及胸骨内注射和输注。

[0166] 如本文所用的短语“全身性给予”、“全身性地给予”、“外周给予”和“外周地给予”意指化合物、药物或其他材料除了直接进入中枢神经系统之外的给予，使得所述化合物、药物或其他材料进入患者的系统并且因此经历代谢和其他类似过程，这种给予例如皮下给予。

[0167] 可以将这些化合物通过任何合适的给予途径给予人和其他动物用于治疗，所述任何合适的给予途径包括口服、鼻腔(例如作为喷雾剂)、直肠、阴道内、肠胃外、脑内和局部(如通过粉末、软膏或滴剂，包括口腔和舌下)给予。

[0168] 无论选择何种给予途径，可以通过本领域技术人员已知的常规方法将本公开文本的化合物(其可以按合适的水合形式和/或本公开文本的药物组合物使用)配制成药学上可接受的剂型。

[0169] 可以改变本公开文本的药物组合物中活性成分的实际剂量水平，以便获得有效于实现针对特定患者、组合物和给予方式的所希望治疗反应的量的活性成分，而不会对患者造成毒性。

[0170] 所选择剂量水平将取决于多种因素，包括所采用的本公开文本的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性，给予途径，给予时间，所采用的特定化合物的排泄或代谢速率，吸收的速率和程度，治疗持续时间，与所采用的特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料，所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病历，以及医学领域中熟知的类似因素。

[0171] 具有本领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定和开具所需药物组合物的有效量。例如，医生或兽医可以按照如下水平开始药物组合物中采用的本公开文本的化合物的剂量，然后逐渐增加剂量直至实现期望的效果，所述水平低于为了实现期望的治疗效果所需的水平。

[0172] 一般而言，本公开文本的化合物的合适日剂量是化合物的如下量，所述量是有效产生治疗效果的最低剂量。这种有效剂量通常将取决于上述因素。优选地，以约0.01mg/kg至约200mg/kg、更优选地以约0.1mg/kg至约100mg/kg、甚至更优选地以约0.5mg/kg至约50mg/kg给予所述化合物。

[0173] 当本文所述的化合物与另一种药剂(例如，另外的辐射防护剂)共同给予时，有效量可能小于单独使用所述药剂时的有效量。

[0174] 如果需要，活性化合物的有效日剂量可以作为两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量给予，所述亚剂量在一天中以适当的间隔分开给予，任选地，以单元剂型给予。优

选的给药是每天给予一次。

[0175] 用于针对辐射的保护和降低辐射影响的试剂盒

[0176] 本公开文本的另一方面提供了用于针对辐射的保护或降低辐射影响的试剂盒。所述试剂盒包含(i)选自RRx-001或其药学上可接受的盐的治疗剂,和(ii)用于根据本文所述的程序保护免受辐射或降低辐射影响的说明书。在某些实施方案中,所述试剂盒进一步包含(iii)局部镇痛剂,如盐酸利多卡因。

[0177] 实施例

[0178] 实施例1-RRx-001对致死性辐照后存活率的影响

[0179] 在本实施例中,在小鼠中测定了全身性给予RRx-001对响应于致死性辐射剂量的存活率的影响。在致死性辐射剂量之前24小时,通过腹膜内(IP)注射向9.5-11周龄的CD2F1雄性小鼠给予单个剂量的RRx-001。24只小鼠接受10mg/kg RRx-001(在无菌H_2O中的5%DMSO中配制),并且24只小鼠接受媒介物对照(仅无菌H_2O中的5%DMSO)。

[0180] 使用高水平钴-60以0.6Gy/min对小鼠进行9.35Gy(LD70/30)的全身辐照(TBI)。将未麻醉的小鼠放置在通风良好的Plexiglas限制器中,并进行双边辐照。将假手术(sham)辐照的小鼠也放置在相同的Plexiglas限制器中,并且同时保存在不受辐照的房间内。在每个实验中,以大约0.6Gy/min的剂量率向动物的腹部核心递送剂量。在对动物进行辐照之前使用高度精确的丙氨酸/电子自旋共振(ESR)剂量测定系统(American Society for Testing and Materials,Standard E 1607)进行剂量测定,以测量位于曝露架隔室中的丙烯酸小鼠模型核心中的剂量率(对水)。使用由国家标准技术局(National Institute of Standards and Technology,NIST,马里兰州盖瑟斯堡)提供的基于标准丙氨酸校准剂量计的校准曲线来测量剂量。已使用国家物理实验室(英国国家标准实验室,英国伦敦)和M.D.安德森癌症中心(M.D.Anderson Cancer Center,德克萨斯州休斯顿)的服务数次验证了剂量率校准的准确性。对模型中测得的剂量率进行的校正是针对软组织和水的质量能量吸收系数之间的Co-60能量的微小差异,以及源衰减。辐射场在±1.2%内是均匀的。

[0181] 辐照后30天每天监测小鼠至少两次。在关键时期(第10-20天),每天监测小鼠至少三次,其中观察间隔不多于10小时。展示出任何不适迹象的小鼠在其笼子里得到呈湿饲料的食物。将展示出明显呼吸困难、体重减轻、嗜睡或其他濒死迹象并且表现出痛苦的小鼠在单独房间内使用二氧化碳气体人道安乐死,随后作为安乐死的确认方法,在呼吸停止后进行颈椎脱臼。对每组总共n=24只小鼠重复此实验。

[0182] 使用Kaplan-Meier方法估计存活曲线,并在0.05显著性水平下使用双向对数秩检验进行比较。如果P值小于0.05,则认为其是统计上显著的。

[0183] 相对于媒介物对照辐照的小鼠,用一个剂量的10mg/kg RRx-001进行预治疗的存活率提高是高度显著的,其中30天死亡风险降低了大约33.4%(图1A)。描绘30天存活率的死亡时间数据在图1B中示出。根据治疗组的存活时间散点图显示,媒介物组和RRx-001组的平均值±标准误差分别为20.2±1.6和27.2±1.1。因此,与媒介物对照相比,在致死性TBI剂量之前24小时给予10mg/kg RRx-001,不仅使存活率显著提高33.4%,而且使平均存活时间显著延长7天。

[0184] 实施例2-RRx-001对辐照后造血恢复的影响

[0185] 为了确定RRx-001对小鼠造血保护的病理生理学作用,根据下表,在亚致死性剂量

的TBI(使用高水平钴-60,在0.6Gy/min下7Gy)或假手术辐照(第0天)之前24小时,用10mg/kg RRx-001或媒介物对照治疗CD2F1雄性小鼠。

[0186]

组	治疗	2天	7天	14天	21天	28天	小鼠总数
媒介物对照	假手术 + 媒介物	6	6	6	6	6	30
辐射对照	TBI + 媒介物	6	6	6	6	6	30
治疗对照	假手术 + RRx-001	6	6	6	6	6	30
辐射实验	TBI + RRx-001	6	6	6	6	6	30

[0187] 将CD2F1雄性小鼠(n=3只/组)分为4个实验组:1)辐照+媒介物,2)辐照+RRx-001,3)假手术辐照+媒介物,以及4)假手术辐照+RRx-001。在辐照或假手术辐照(第0天)之前24小时腹膜内注射10mg/kg RRx-001或媒介物对照。在辐照(第0天)后第2、7、14、21和28天对小鼠进行人道安乐死。然后收集血液、骨髓和胸骨。在每个时间点对每组总共n=6只小鼠一式两份地进行此实验。

[0188] 通过末端心脏穿刺术获得辐照后全血。立即将血液样品转移到EDTA试管(Sarstedt Inc.,北卡罗来纳州牛顿市)中并轻轻旋转直至分析时间。使用ADVIA 2120(Siemens Medical Solutions Diagnostics,爱尔兰都柏林)和Microsoft软件5.9版(Microsoft Corp.,华盛顿州雷德蒙)用差示和网织红细胞对试管进行全血细胞计数分析以生成数据。

[0189] 在辐照后第2、7、14、21和28天收集安乐死小鼠(每个时间点每组n=6)的胸骨。将胸骨在10%锌缓冲的福尔马林中固定至少24小时,并且最多7天。将固定的胸骨在12%-18%EDTA钠(pH 7.4-7.5)中脱钙3小时,并且使用分级乙醇浓度将样本脱水并包埋在石蜡中。将纵向4μm切片用常规苏木精和曙红染色。两名通过职业验证的病理学家对样品进行了组织病理学评价。其中一名病理学家使用盲法对所有样品进行评分。针对总细胞结构,在胸骨内原位评价骨髓并进行分级(等级1:<10%;等级2:11%-30%;等级3:31%-60%;等级4:61%-89%;等级5:>90%)。还使用BX43或BX53显微镜(Olympus,明尼苏达州明尼阿波利斯市)以400倍放大倍数基于每10个高倍视野(HPF)的平均值对巨核细胞进行定量。用Olympus DP22相机捕获图像,并将其导入Olympus Cellsens Standard软件进行查看。

[0190] 使用方差分析(ANOVA)比较治疗组之间的血液参数。还将Wilcoxon测试用于敏感性并潜在地解决数据偏离常态的问题。还实施了纵向混合模型重复测量,以基于血液参数对假手术辐照治疗组的总体时间分布平均值差异提供更完整的数据分析。使用由方差的一般线性模型分析(ANOVA,具有由治疗组和病理学家组成的因素)组成的参数测试和Kruskal-Wallis非参数测试进行骨髓数据(巨核细胞和等级)的统计分析。使用R软件(3.4.3版,2016)进行统计数据分析,并使用GraphPad Prism 7.03版(GraphPad Software,加利福尼亚州拉荷亚)制作图形。

[0191] 为了确定RRx-001对骨髓的影响,对骨髓胸骨进行了组织病理学分析,并由两名病理学家(其中一名使用盲法对所有样品进行评分(TAS,WEC))确定了如通过等级(等级1:≤10%;等级2:11%-30%;等级3:31%-60%;等级4:61%-89%;等级5:≥90%细胞结构)和巨核细胞数量(对每10个高倍视野取平均值;HPF)报告的细胞结构。在确定细胞结构等级和每10个HPF的巨核细胞平均数量的显著性时,病理学家之间的差异以及治疗与病理学家之间的相互作用没有显著差异。

[0192] 在研究期间，假手术辐照的RRx-001和媒介物治疗组两者中，骨髓的总细胞结构从未下降低于90％，因此保持等级5(图2)。图3A-图3B示出了代表性的正常骨髓形态和细胞结构。如辐照后所预期的那样，RRx-001和媒介物治疗组两者的骨髓细胞结构均大量损失(等级1)。到第7天，与媒介物对照相比，病理学家在RRx-001治疗的小鼠中观察到细胞结构轻微增加。如图2所示，与第14天的对照相比，用RRx-001预治疗显著加速了造血恢复，如由骨髓细胞结构的等级所确定。与第14天的经辐照的RRx-001治疗组(其中观察到骨髓细胞结构的显著恢复)相比，经辐照的媒介物治疗组显示出骨髓细胞结构明显损失以及脂肪细胞浸润增加(图5)。

[0193] 在第14天，经假手术辐照的RRx-001组中的巨核细胞数量明显高于媒介物对照(图3)。在两个辐照组中，巨核细胞的数量在第2天减少，并在第7天严重耗尽。经辐照的RRx-001组在第7-28天之间显示出巨核细胞数量的稳定增加。有趣的是，经辐照的媒介物治疗组在第14-21天之间出现巨核细胞数量的显著跳跃，然后在第28天减少恢复到与经辐照的RRx-001治疗组相同的巨核细胞数量(图3)。

[0194] 与经辐照的媒介物对照相比，在经辐照的小鼠中，RRx-001治疗还使白细胞和红细胞的产生显著增加(图4)。比较了随时间推移血小板总平均值差异的纵向混合模型重复测量分析揭示，支持RRx-001治疗的最小二乘均值中存在统计学显著差异(p＝0.01)。经假手术辐照的RRx-001治疗的血小板与媒介物治疗的血小板的平均值标准误差分别为1067.73(32.26)和913.66(52.22)。当将经RRx-001治疗的小鼠与媒介物对照进行比较时，在辐照后第2天和第21天，观察到白细胞(WBC)、绝对嗜中性粒细胞计数(ANC)、绝对淋巴细胞计数(ALC)、血小板(PLT)、血细胞比容百分比(HCT％)和网织红细胞百分比(RETIC％)均无显著差异(图4)。在恢复到对照水平之前，经辐照的RRx-001治疗组和媒介物治疗组在第7天和第14天显示红细胞和血红蛋白均低于假手术辐照对照的减少；然而，当相互比较时，辐照组没有显著差异。

[0195] 在两个实验组中，用亚致死性剂量的急性辐照治疗均诱导严重的网状细胞减少症和白细胞减少症。网状细胞减少症持续至辐照后最多第7天。在辐照后第14天，与对照小鼠相比，RRx-001预治疗小鼠中的RETIC％显著增加并恢复到基线水平。尽管两个经辐照组在第28天均恢复或高于基线水平，但与媒介物对照相比，RRx-001治疗的小鼠仍具有显著增加的RETIC％。在两个经辐照组中，WBC和ALC在第7天达到其最低点；然而到第14天，与对照相比，在RRx-001治疗的小鼠中，WBC和ALC计数也显著增加了。在经辐照的RRx-001和对照治疗的小鼠两者中，ANC和PLT在第7天达到其最低点，并一直保持至第14天。然而，对于ANC和PLT两者，与对照相比，用RRx-001预治疗的经辐照小鼠在第7天和第14天均显著增加了。尽管HCT％在第14天达到其最低点，但与经辐照的对照相比，经辐照的RRx-001小鼠在第14天具有显著升高的水平。

[0196] 从亚致死性剂量辐照研究获得的血液和骨髓显示，与经辐照的媒介物对照相比，在RRx-001辐照组中，第14天的骨髓细胞结构以及白细胞和红细胞的产生显著增加。这可以提供足够的保护，以允许在可能发生感染和败血症的关键时期进行恢复。综上所述，这些实验证实，在全身辐照之前全身性给予RRx-001显著改善了总体存活率和骨髓再生。

[0197] 实施例3-RRx-001的辐射防护作用的表征

[0198] 抗氧化反应元件(ARE)基因(如血红素加氧酶1(HO-1)、NAD(P)H脱氢酶[醌]1(NQO-

1)和超氧化物歧化酶(SOD))参与活性氧化剂的解毒和消除。本实施例被设计为显示,用RRx-001进行体外治疗诱导了轻度的氧化应激,这增加了人正常骨髓间充质干细胞(hMSC)、巨噬细胞及其前体单核细胞中的抗氧化反应元件(ARE)蛋白。示例性治疗方案在图7中提供。

[0199] 在用RRx-001或媒介物预治疗的细胞的体外辐照后,测定在hMSC、巨噬细胞和单核细胞中的ARE蛋白的表达。通过蛋白质印迹和蛋白质定量测定蛋白质表达。

[0200] 将hMSC用5mM RRx-001或媒介物对照(0.05%DMSO)治疗16小时,以10Gy辐照或假手术辐照,并在假手术或辐照后8或24小时收集蛋白质。在治疗前24小时,用50nM佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)将人单核细胞白血病THP-1和U937细胞分化为巨噬细胞。在辐射之前,将分化的和未分化的细胞用3mM RRx-001或0.05%DMSO(媒介物对照)治疗16小时。将细胞以5Gy辐照或假手术辐照,并在4-8小时后收集以进行两种分析。对于每个实验,一式两份地运行每个样品。

[0201] 还在hMSC中测定了超氧化物歧化酶的活性。将hMSC用5mM RRx-001或媒介物治疗16小时,以10Gy辐照或假手术辐照,并根据制造商的方案收集全细胞匀浆。所述测定测量了所有三种形式SOD的活性。将SOD活性的量(U/mL)归一化为蛋白质水平。

[0202] 在假手术或辐照后8小时,RRx-001在假手术和辐照的hMSC组两者中均显示HO-1表达的显著增加(22-26倍)(图8)。在24小时,RRx-001治疗组仍具有HO-1表达的增加;然而,所述增加下降到2-3.5倍。RRx-001治疗在所有组中均轻微降低NQO-1。在RRx-001治疗和10Gy辐照后8小时,SOD1和2显示出轻微增加。在RRx-001治疗组中,在10Gy辐照后8小时,超氧化物歧化酶活性没有增加(图9)。

[0203] 在U937巨噬细胞中,在RRx-001治疗后,在假手术和辐照组两者中均观察到增加的HO-1产生;然而,未观察到SOD-1或NQO-1的变化(图10)。U937单核细胞中的结果与在U937巨噬细胞中看到的结果相似。总体而言,在U937巨噬细胞和单核细胞级分两者中,均看到HO-1的显著增加。在THP-1单核细胞中也观察到了类似的趋势;然而,在THP-1巨噬细胞中,未看到HO-1的显著增加(图11)。

[0204] 在体外辐照人单核细胞白血病THP-1细胞后,采用细胞因子阵列来检查细胞因子表达。在治疗前24小时,用50nM佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)将THP-1细胞分化为巨噬细胞。在辐射之前,将分化的和未分化的细胞用3mM RRx-001或0.05%DMSO(媒介物对照)治疗16小时。将细胞以5Gy辐照或假手术辐照,并在4-8小时后收集以进行两种分析。对于细胞因子分析,收集细胞培养基并根据制造商的方案印迹到蛋白质组分析器人细胞因子阵列(Proteome Profiler Human Cytokine Arrays,R&D Systems,Inc.)上。细胞因子阵列显示出在药物治疗的假手术和辐照的巨噬细胞级分两者中参与炎症的细胞因子减少,以及单核细胞中的CCL5/RANTES诱导(图12)。

[0205] 数据表明,RRx-001可以通过增加巨噬细胞、单核细胞和间充质干细胞中HO-1的产生来提供针对氧化损伤的细胞保护。一种潜在的机制是通过减少巨噬细胞中的促炎性趋化因子IL-8和上调单核细胞中的CCL5/RANTES,这可能增强免疫细胞的重编程。不希望受理论的束缚,与未用RRx-001预治疗的细胞相比,HO-1的显著增加可以保护细胞免受凋亡和DNA损害,并提高其存活率。

[0206] 实施例4-对RRx-001用于治疗口腔粘膜炎进行评估

[0207] 在本实施例中，在仓鼠中评估了RRx-001治疗由急性辐射诱导的口腔粘膜炎的能力。

[0208] 本研究中使用了五十六(56)只雄性叙利亚金仓鼠。通过在第0天以2-2.5Gy/min的速率向左颊颊囊给予40Gy的急性辐射剂量来诱导粘膜炎。从第6天开始对粘膜炎进行临床评价，并隔日持续直至第28天。粘膜炎严重程度得分为4或更高的仓鼠每天皮下(SC)接受丁丙诺啡(0.5mg/kg)两次，持续48小时，或直至得分降至低于4。

[0209] 给药计划如下：对于第1组-第4组中的动物，在第-4、-1、1、4、7、11、14、18、21和25天，经由腹膜内(IP)给予将RRx-001(1、3或10mg/kg)或媒介物(1:2DMA:PEG400体积:体积比率)对动物每天给药一次(QD)；在第-4、-1、1、8、15和22天，将RRx-001(1、3或10mg/kg)对第5组-第7组中的动物每天给药一次。

[0210]

组编号	动物数量	辐射（第0天）	治疗	剂量	途径	剂量方案*	粘膜炎评价（Q2D）
1	8只雄性	40 Gy	媒介物 DMA-PEG（1：2体积/体积比率）	---	IP	QD 第-4、-1、1、4、7、11、14、18、21和25天	第6天-第28天
2*	8只雄性	40 Gy	RRx-001	10 mg/kg	IP		
3	8只雄性	40 Gy	RRx-001	3 mg/kg	IP		
4	8只雄性	40 Gy	RRx-001	1 mg/kg	IP		
5*	8只雄性	40 Gy	RRx-001	10 mg/kg	IP	QD 第-4、-1、1、8、15、22天	
6	8只雄性	40 Gy	RRx-001	3 mg/kg	IP		
7	8只雄性	40 Gy	RRx-001	1 mg/kg	IP		

[0211] 由于给予最高剂量的RRx-001(10mg/kg，第2组和第5组)后出现不良副作用，因此在第1天后的本研究剩余部分中不再继续用此化合物给药；然而，在本研究期间继续对动物进行监测和评分。按计划继续进行所有其他组的给药。在研究结束后，在第28天，通过CO_2吸入将动物安乐死，并根据USDA准则通过监测心跳来确认死亡。在整个研究过程中，除了第2组和第5组中动物的特征在于体重低于所有其他组之外，动物的体重稳步增加。对于第2组和第5组，体重在停止给药后缓慢恢复，并且到研究终止时，体重反弹到与本研究中的其他组一致。

[0212] 平均每日粘膜炎得分在图13中示出。在第2组中，用10mg/kg治疗的动物展现出适度但明显的疾病愈合增强，但在第1天后终止给药。所有其他治疗组均具有彼此相当接近的粘膜炎得分，并且使用了媒介物给药的对照。

[0213] 通过使用卡方分析比较对照组与治疗组之间粘膜炎得分≥3和<3的天数，来评价两组之间观察到的差异的显著性。与媒介物对照组相比，用10mg/kg和1mg/kg RRx-001给药的动物在粘膜炎得分方面展示出多天的显著改善(图14)。在媒介物组中，得分≥3的动物天数的百分比为57.29％。与媒介物组相比，仅第2组中的动物(在第-4、-1、1天以10mg/kg给药)的得分≥3的天数百分比在统计上较低($p<0.01$)。有许多天存在以下情况：与媒介物给药的动物相比，用RRx-001给药的动物具有较低的溃疡天数百分(这可以解释为疾病严重程度的改善)。对于3和1mg/kg的浓度，每周给药两次似乎比每周给药一次对溃疡天数百分比

提供更有益的影响(第4组相对于第7组)。有趣的是,在第2组和第5组两者中,以10mg/kg浓度给药的动物(仅在第-4、-1和1天给药)在减少溃疡百分比方面具有最佳反应。

[0214] 使用Mann-Whitney秩和分析进行粘膜炎严重程度的分析,以在评价的每一天将治疗组和媒介物对照组的视觉粘膜炎得分进行比较。此分析的结果在图5和图6中示出。在此分析中,粘膜炎得分通常需要2天的显著降低才能被认为有意义。与媒介物对照组相比,用10mg/kg和1mg/kg RX-001给药的动物在粘膜炎得分方面展示出多天的显著改善。如图15所示,对于给药1X周的动物观察到类似的效果。

[0215] 在评价的每一天,每组中患有溃疡性粘膜炎的动物百分比在图16中示出。此评价旨在阐明治疗的哪几天对溃疡性粘膜炎的病程具有其最大影响。有许多天存在以下情况:与媒介物给药的动物相比,用RRx-001给药的动物具有较低的溃疡天数百分(这可以解释为疾病严重程度的改善)。对于1mg/kg的浓度,每周给药两次似乎比每周给药一次对溃疡天数百分比提供更有益的影响(第4组相对于第7组)。有趣的是,在第2组和第5组两者中,以10mg/kg浓度给药的动物(仅在第-4、-1和1天给药)在减少溃疡百分比方面具有最佳反应。

[0216] 本文中提及的每个专利文件和科学文章的全部公开内容出于所有目的通过引用并入。本公开文本并非受限于本申请中描述的具体实施方案,意图将所述实施方案作为本公开文本单独方面的单一说明。本文中将不描述本公开文本的所有不同实施方案。如本领域技术人员清楚的,可以在不背离本公开文本的精神和范围的情况下,对其进行多种修改和改变。根据前述描述,除了本文中列举的方法和设备之外在本公开文本范围内的功能上等效的方法和设备对于本领域技术人员而言是明显的。此类修改和改变旨在落于所附权利要求书的范围内。本公开文本仅受限于所附权利要求的术语以及这些权利要求所赋予的等同物的全部范围。应理解,本公开文本不受限于特定用途、方法、试剂、化合物、组合物或生物系统,而是当然可以改变的。还应理解,本文中所用术语仅用于描述特定实施方案的目的,并且不旨在具有限制性。

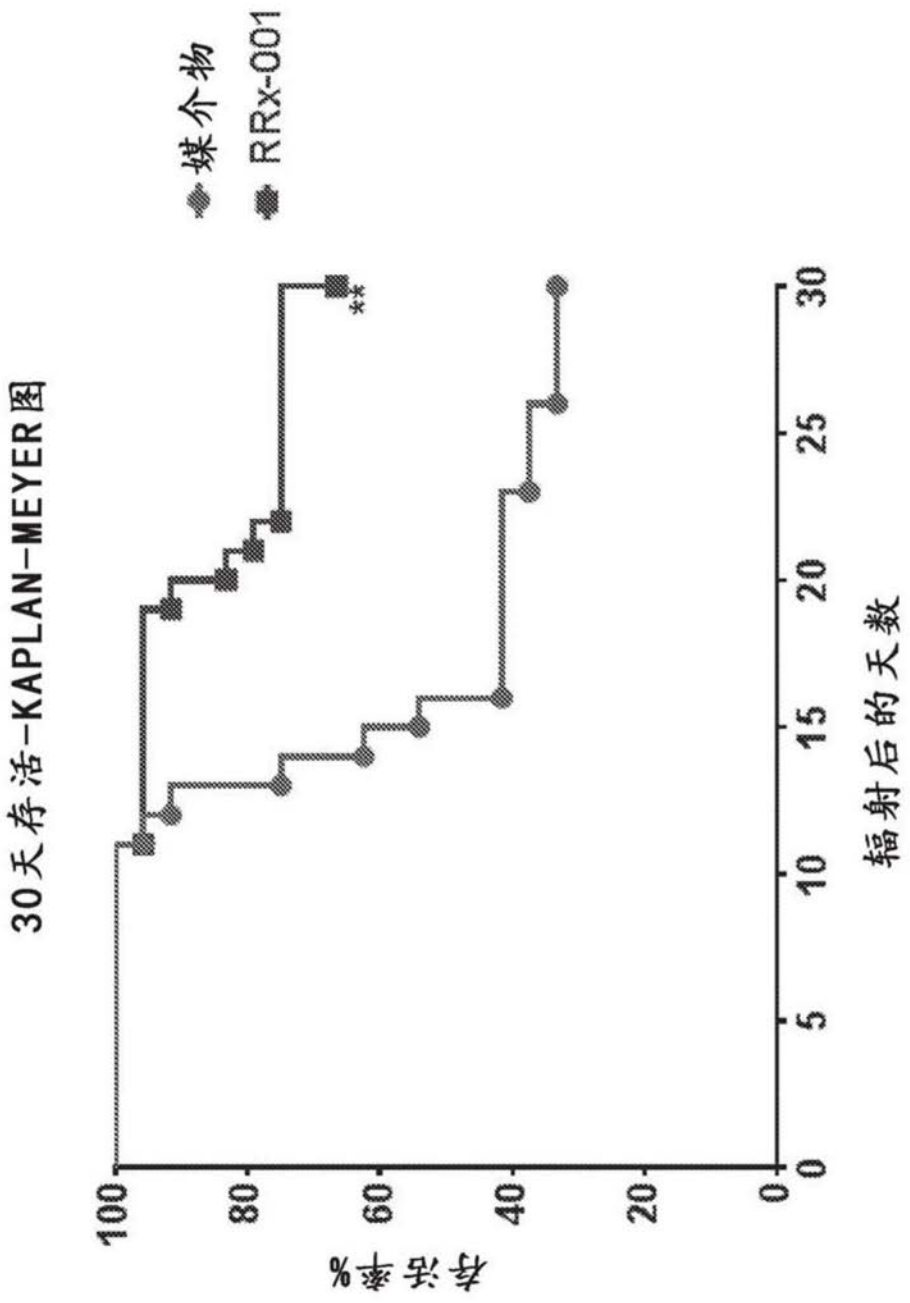

30天存活-KAPLAN-MEYER图
媒介物
RRx-001
**
存活率%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
辐射后的天数

图1A

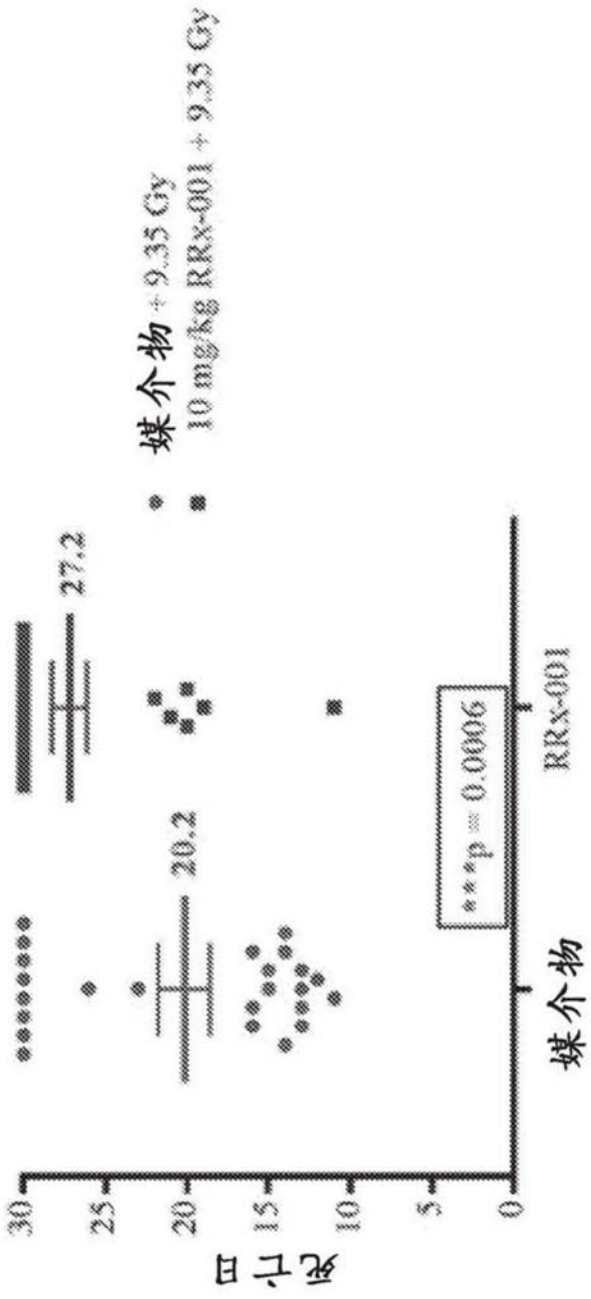

媒介物 + 9.35 Gy
10 mg/kg RRx-001 + 9.35 Gy
27.2
20.2
***p = 0.0006
媒介物
RRx-001
死亡日
30
25
20
15
10
5
0

图1B

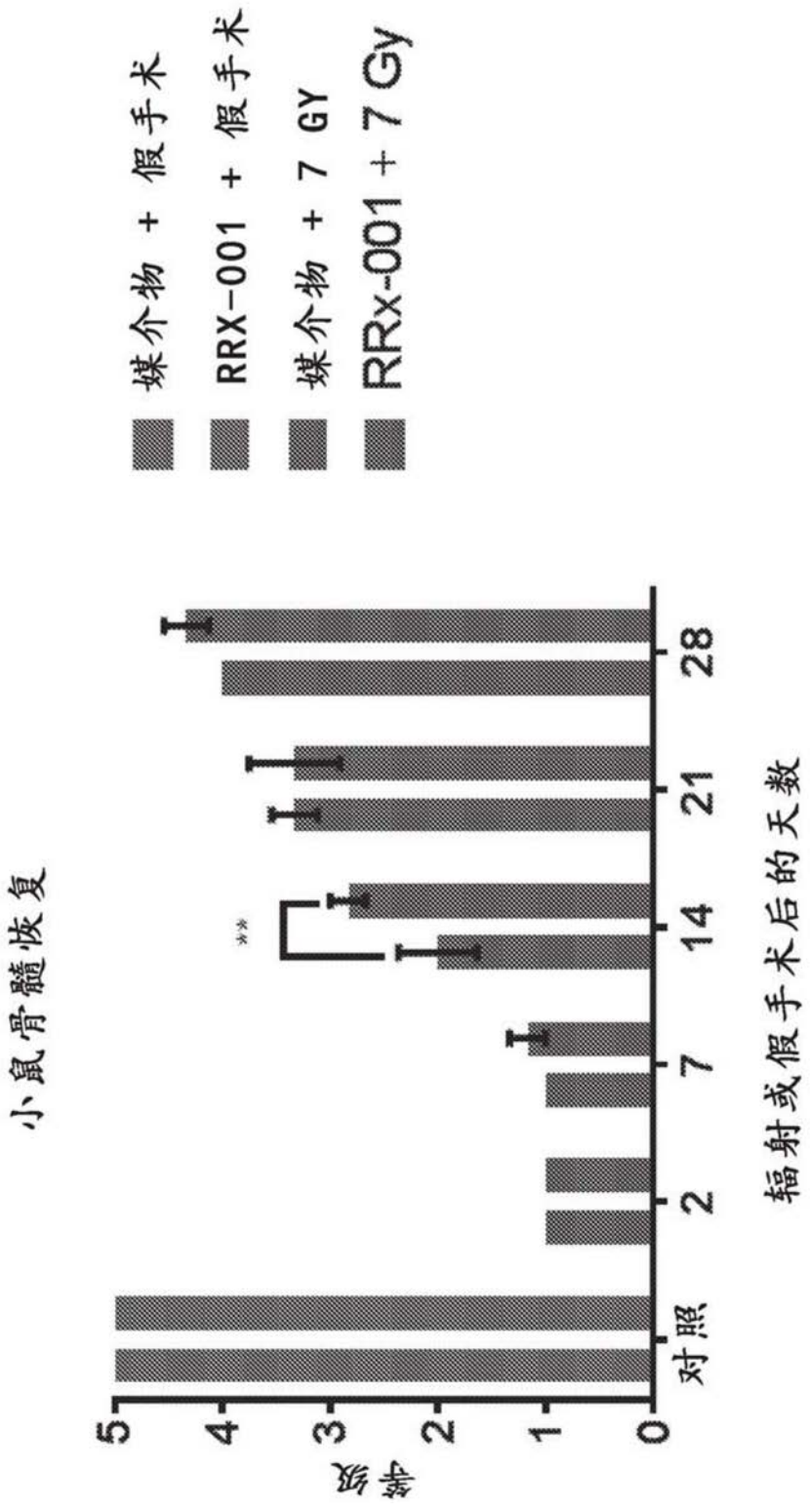

媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物 + 7 GY
RRx-001 + 7 Gy
小鼠骨髓恢复
**
0
1
2
3
4
5
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数

图2

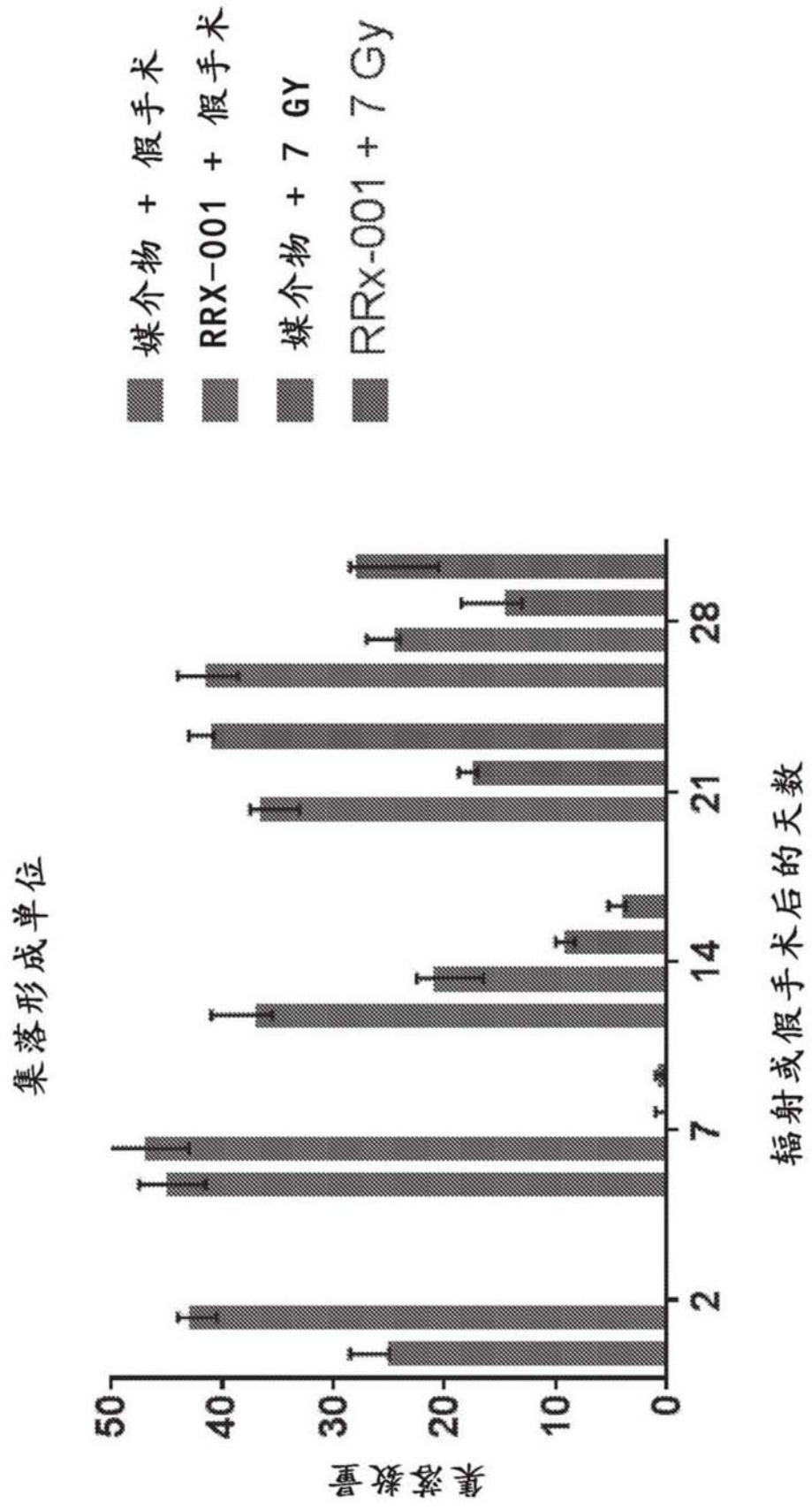

媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物 + 7 GY
RRx-001 + 7 Gy
集落形成单位
集落数目
0
10
20
30
40
50
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数

图3

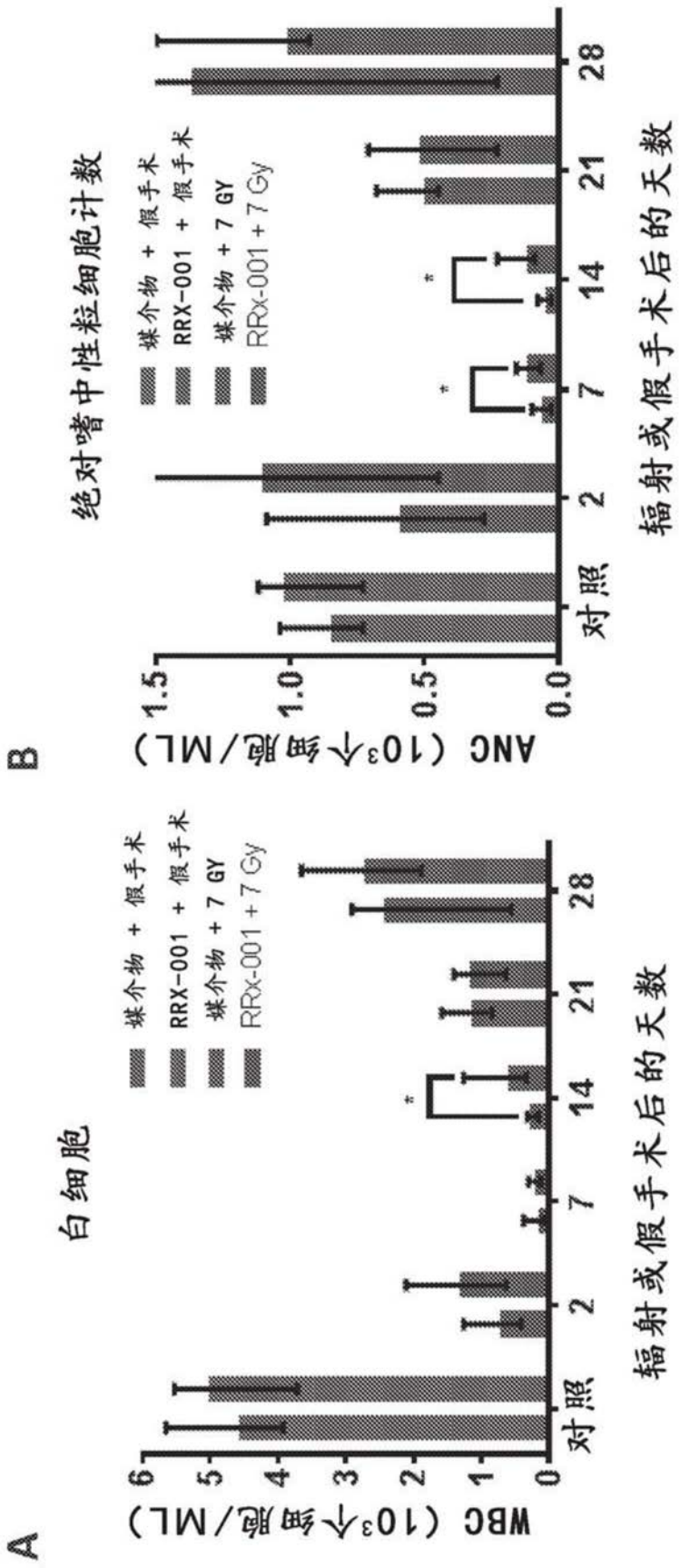

A
白细胞
媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物 + 7 GY
RRx-001 + 7 Gy
WBC (10³个细胞/ML)
6
5
4
3
2
1
0
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数
B
绝对嗜中性粒细胞计数
媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物 + 7 GY
RRx-001 + 7 Gy
ANC (10³个细胞/ML)
1.5
1.0
0.5
0.0
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数

图4

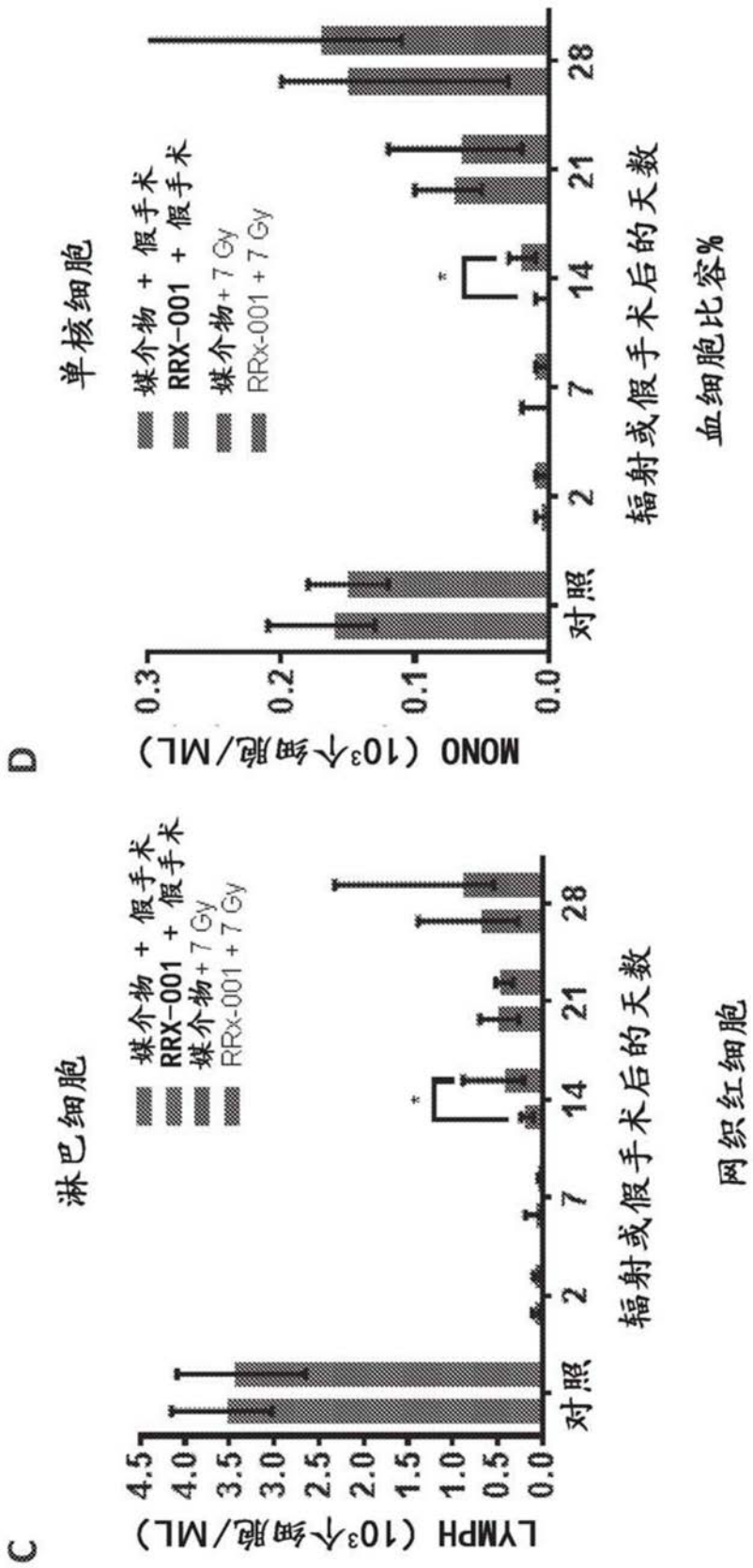

C
淋巴细胞
媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物+ 7 Gy
RRx-001 + 7 Gy
LYMPH (10³个细胞/ML)
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数
网织红细胞
血细胞比容%
D
单核细胞
媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物+ 7 Gy
RRx-001 + 7 Gy
MONO (10³个细胞/ML)
0.3
0.2
0.1
0.0
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数

图4(续)

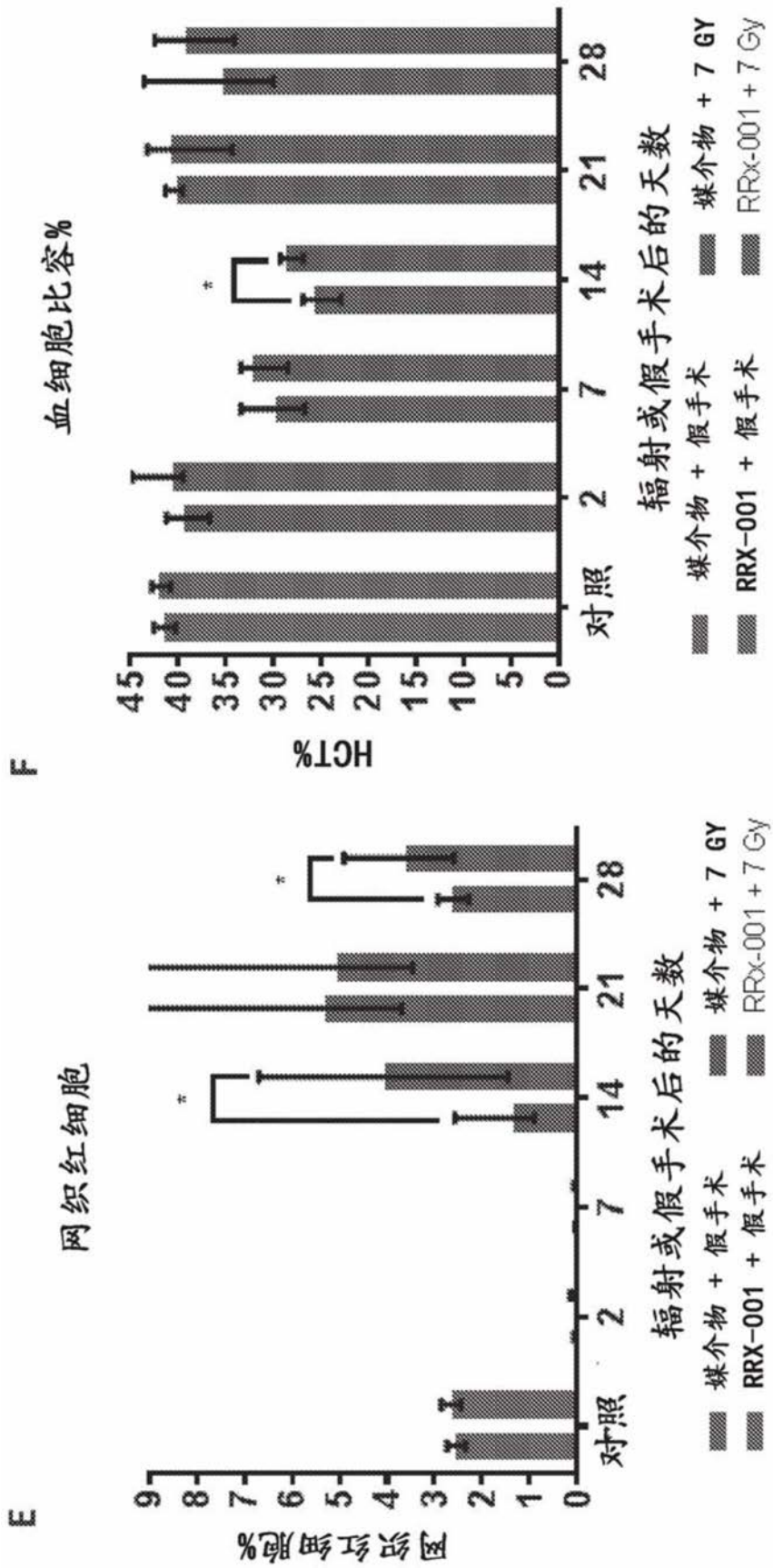

E
网织红细胞
网织红细胞%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数
媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物 + 7 GY
RRx-001 + 7 Gy
*
*
F
血细胞比容%
HCT%
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
对照
2
7
14
21
28
辐射或假手术后的天数
媒介物 + 假手术
RRX-001 + 假手术
媒介物 + 7 GY
RRx-001 + 7 Gy
*

图4(续)

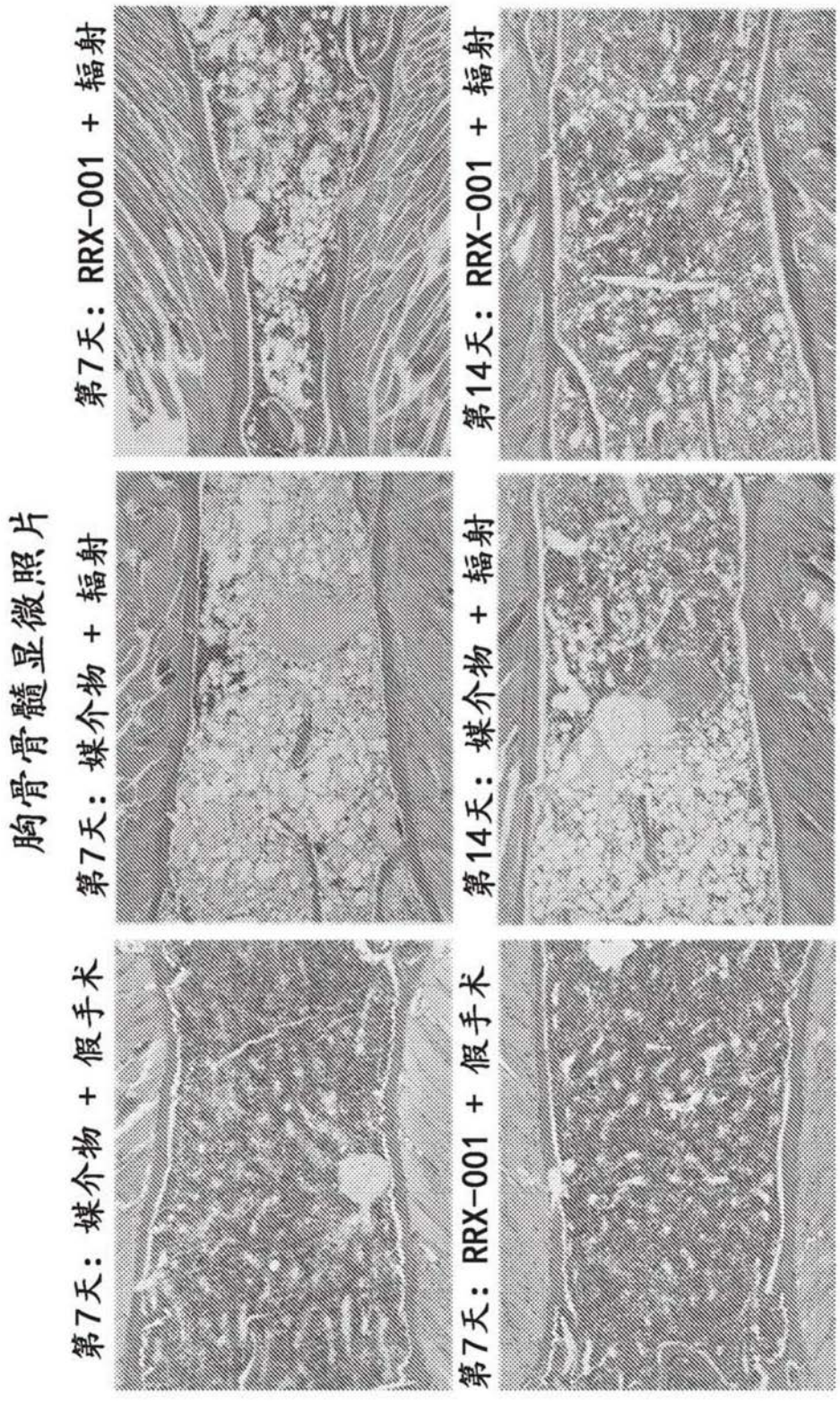

胸骨髓显微照片
第7天：媒介物 + 假手术
第7天：媒介物 + 辐射
第7天：RRX-001 + 假手术
第7天：RRX-001 + 辐射
第14天：媒介物 + 辐射
第14天：RRX-001 + 辐射

图5

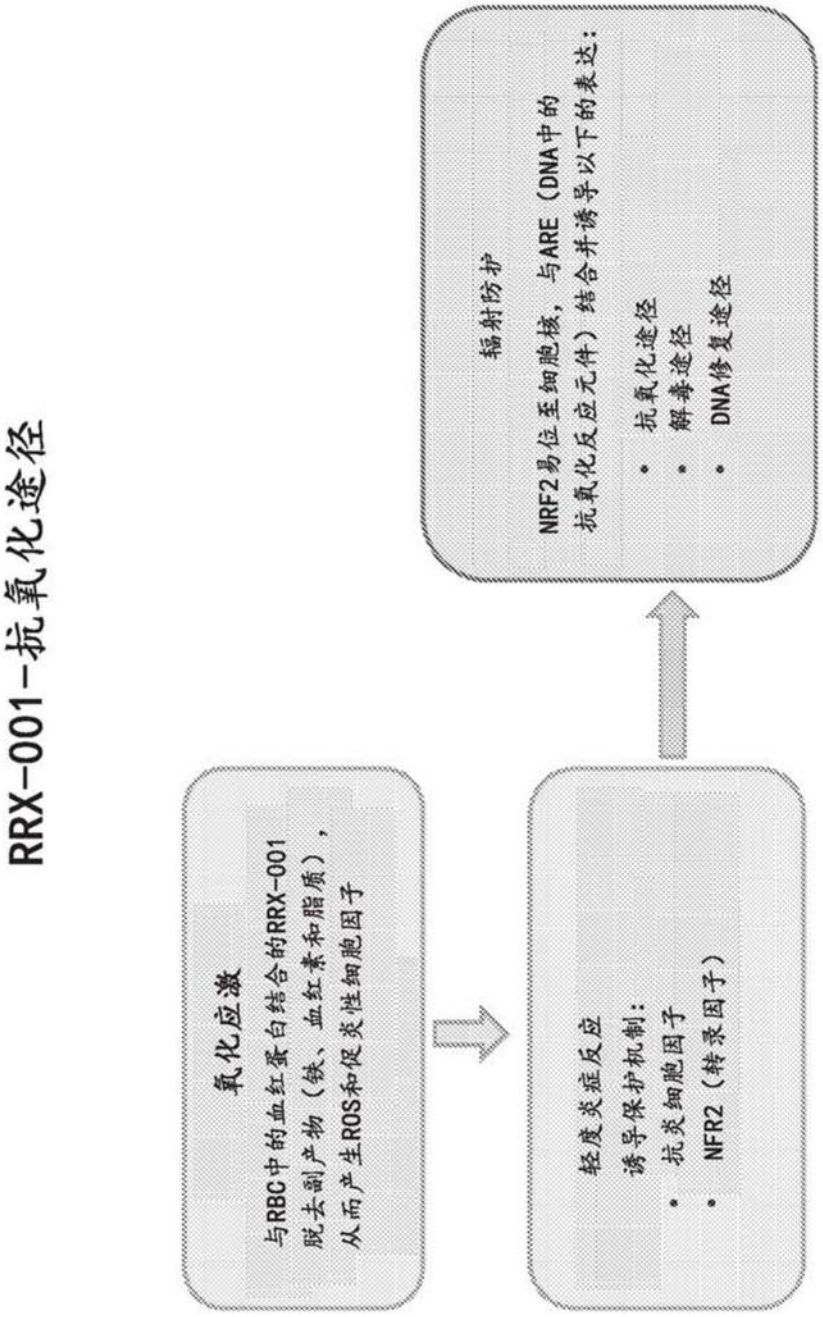

RRX-001-抗氧化途径
氧化应激
与RBC中的血红蛋白结合的RRX-001
脱去副产物（铁、血红素和脂质），
从而产生ROS和促炎性细胞因子
轻度炎症反应
诱导保护机制：
• 抗炎细胞因子
• NFR2（转录因子）
辐射防护
NRF2易位至细胞核，与ARE（DNA中的
抗氧化反应元件）结合并诱导以下的表达：
• 抗氧化途径
• 解毒途径
• DNA修复途径

图6A

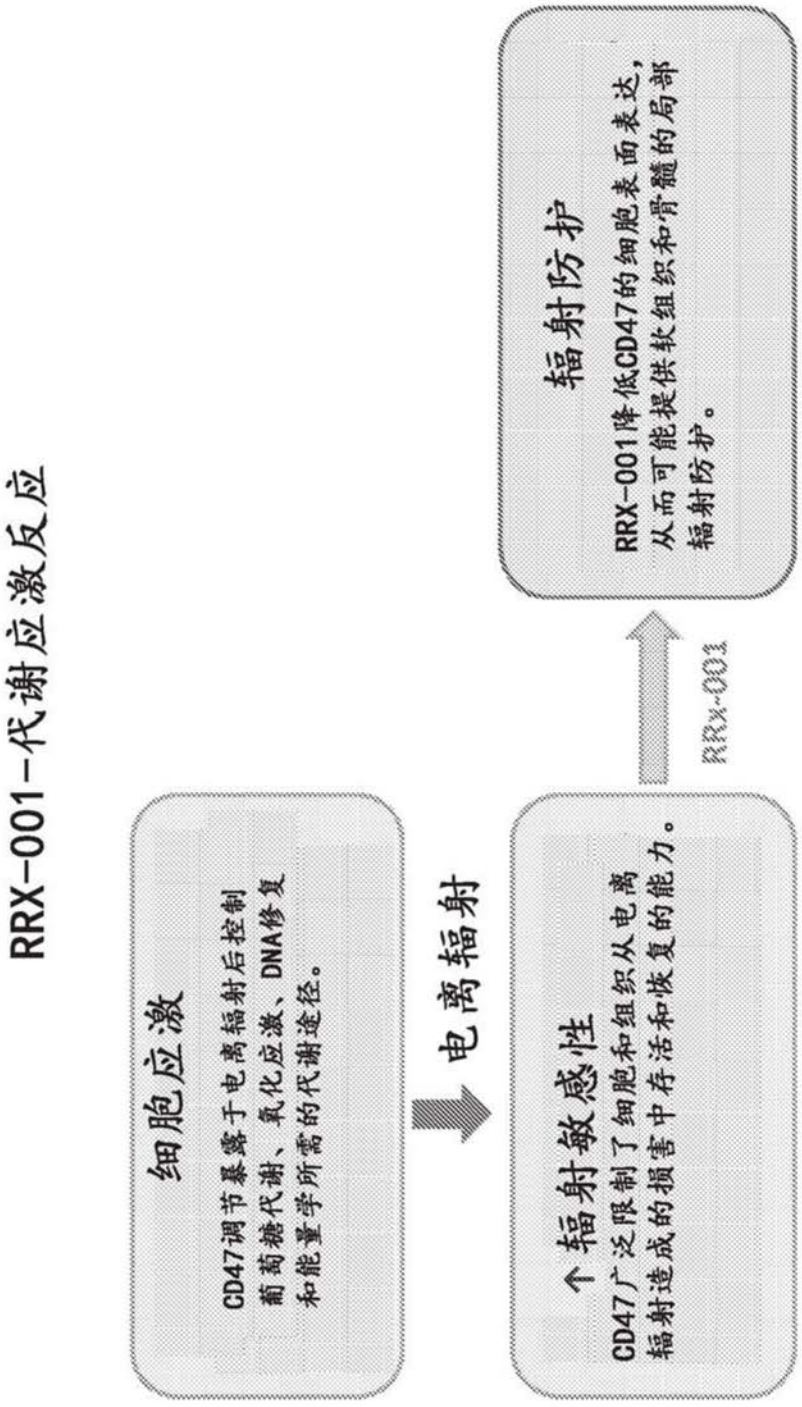

RRX-001-代谢应激反应
细胞应激
CD47调节暴露于电离辐射后控制葡萄糖代谢、氧化应激、DNA修复和能量学所需的代谢途径。
电离辐射
↑辐射敏感性
CD47广泛限制了细胞和组织从电离辐射造成的损害中存活和恢复的能力。
RRX-001
辐射防护
RRX-001降低CD47的细胞表面表达，从而可能提供软组织和骨髓的局部辐射防护。

图6B

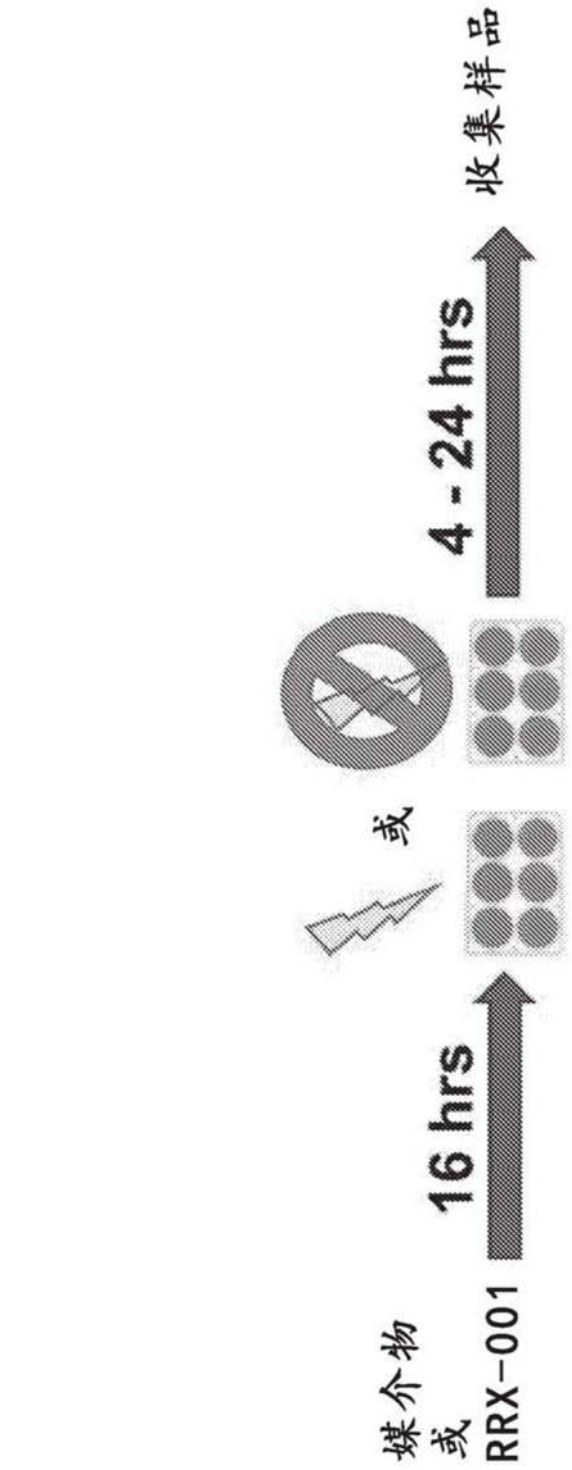


图7

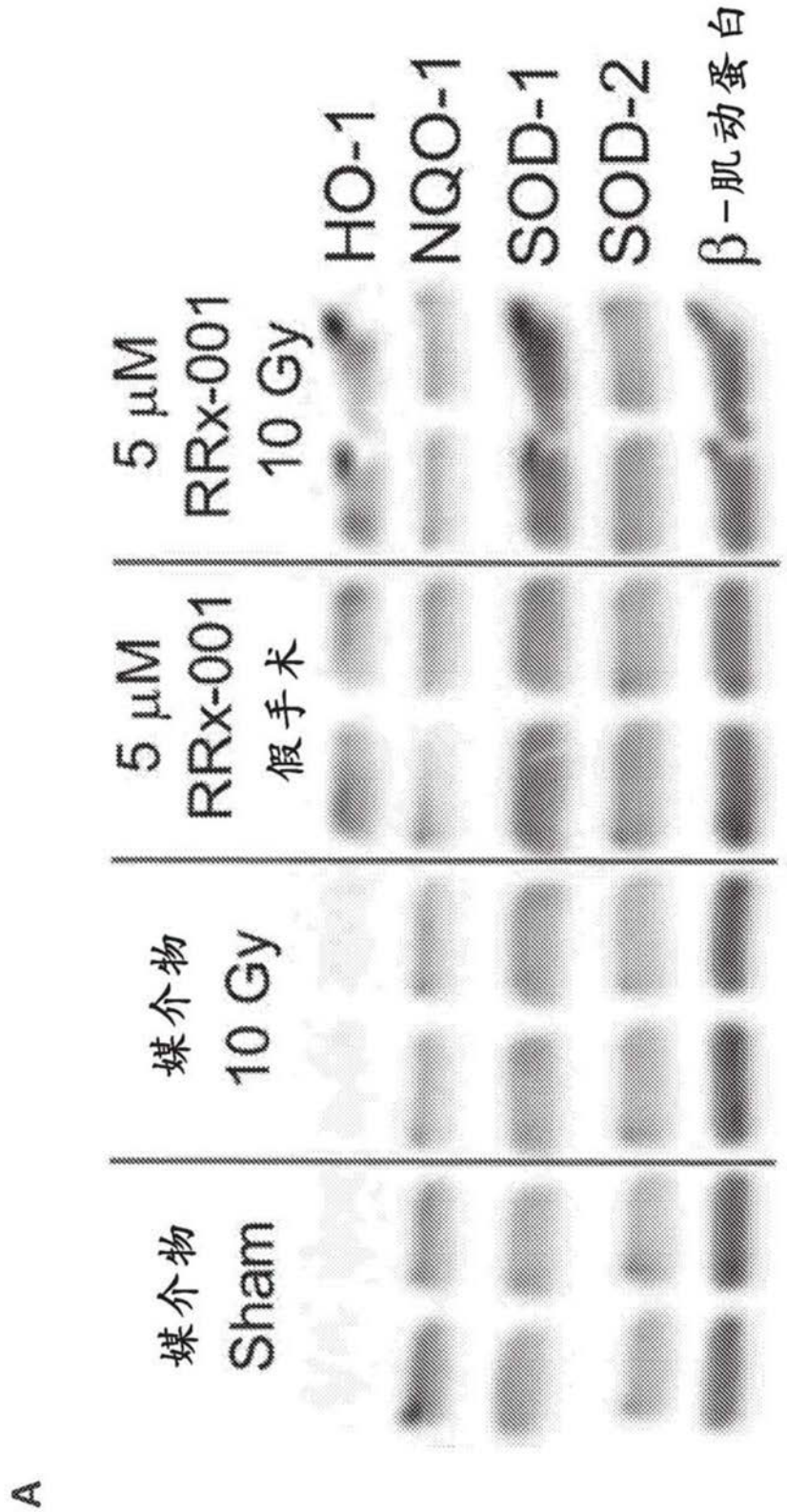

A
媒介物
Sham
媒介物
10 Gy
5 μM
RRx-001
假手术
5 μM
RRx-001
10 Gy
HO-1
NQO-1
SOD-1
SOD-2
β-肌动蛋白

图8

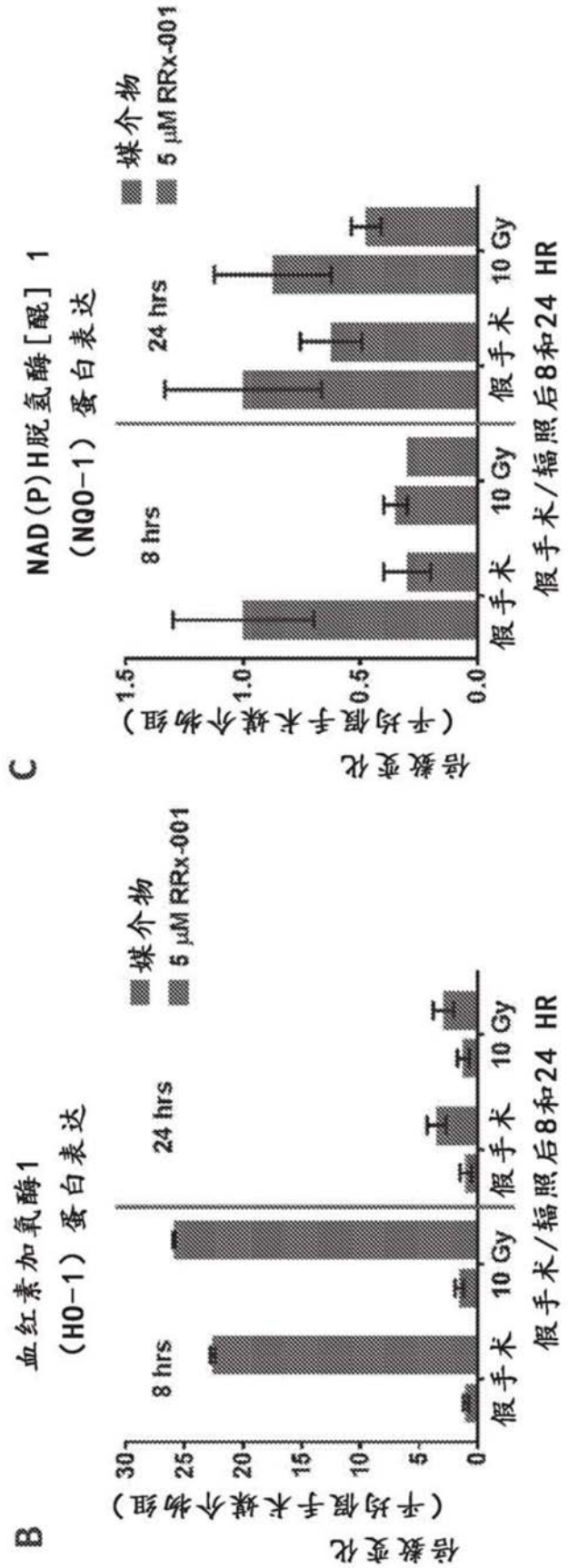

B
血红素加氧酶1
（HO-1）蛋白表达
倍数变化
（平均假手术媒介物组）
30
25
20
15
10
5
0
8 hrs
24 hrs
媒介物
5 μM RRx-001
假手术
10 Gy
假手术
10 Gy
假手术/辐照后8和24 HR
C
NAD(P)H脱氢酶[醌] 1
（NQO-1）蛋白表达
倍数变化
（平均假手术媒介物组）
1.5
1.0
0.5
0.0
8 hrs
24 hrs
媒介物
5 μM RRx-001
假手术
10 Gy
假手术
10 Gy
假手术/辐照后8和24 HR

图8(续)

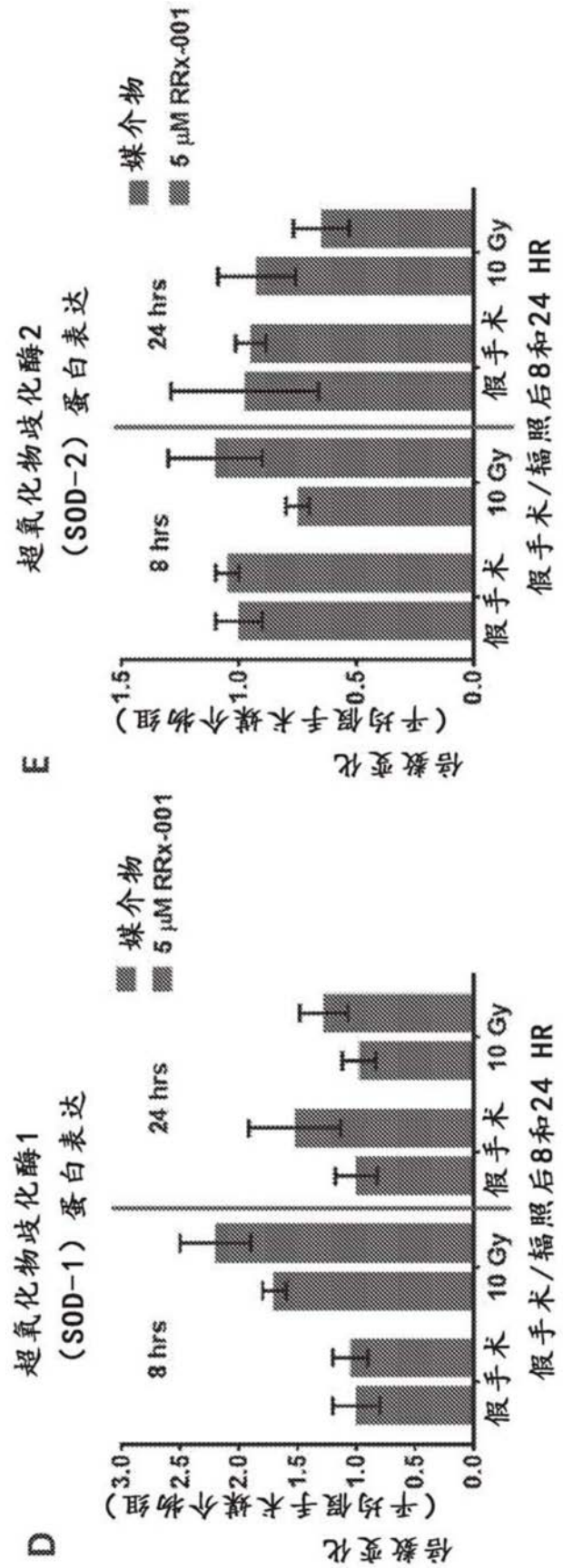

D
超氧化物歧化酶1
（SOD-1）蛋白表达
媒介物
5 μM RRx-001
8 hrs
24 hrs
倍数变化
（平均假手术对照组）
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
假手术
10 Gy
假手术
10 Gy
假手术/辐照后8和24 HR
E
超氧化物歧化酶2
（SOD-2）蛋白表达
媒介物
5 μM RRx-001
8 hrs
24 hrs
倍数变化
（平均假手术对照组）
1.5
1.0
0.5
0.0
假手术
10 Gy
假手术
10 Gy
假手术/辐照后8和24 HR

图8(续)

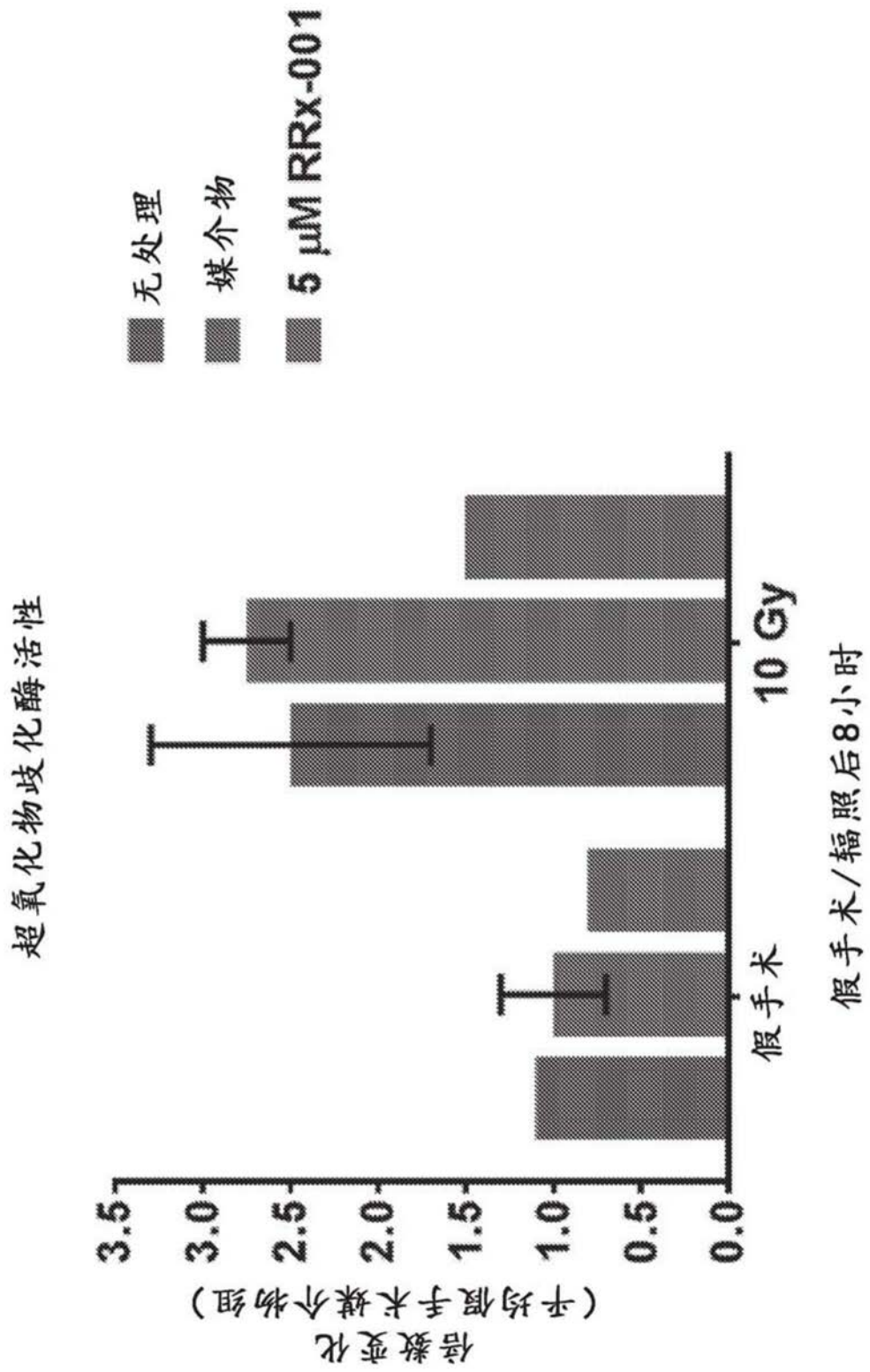

无处理
媒介物
5 μM RRx-001
超氧化物歧化酶活性
倍数变化
（平均假手术媒介物组）
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
假手术
10 Gy
假手术/辐照后8小时

图9

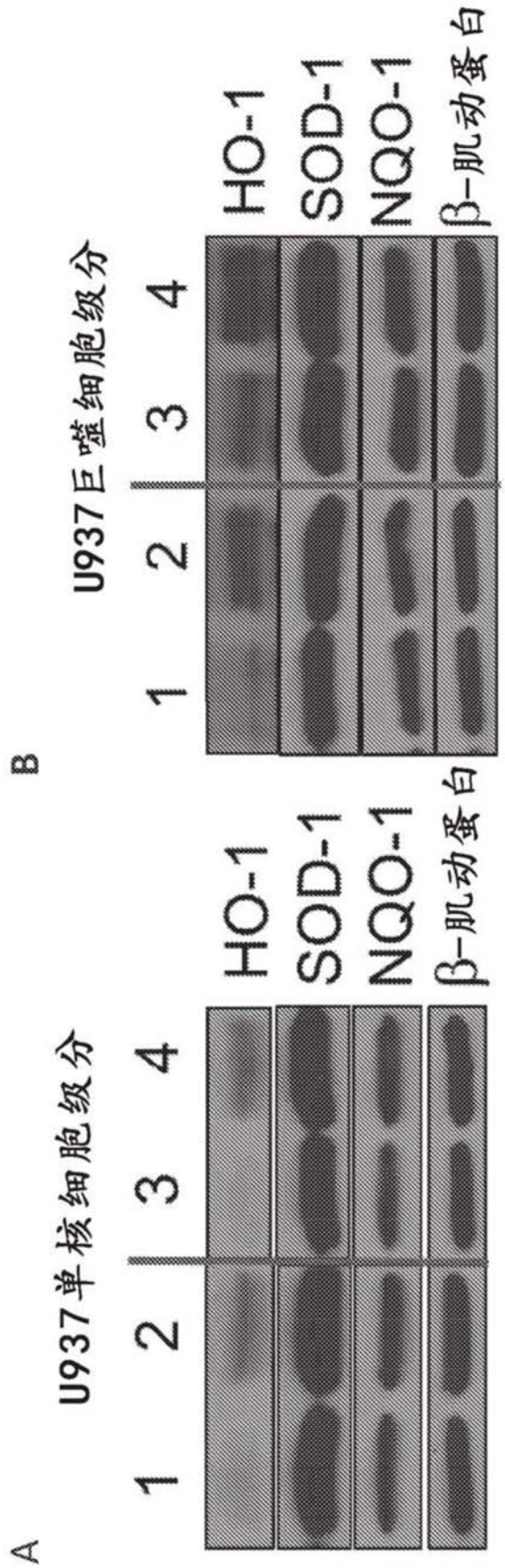

A
U937单核细胞级分
1
2
3
4
HO-1
SOD-1
NQO-1
β-肌动蛋白
B
U937巨噬细胞级分
1
2
3
4
HO-1
SOD-1
NQO-1
β-肌动蛋白

图10

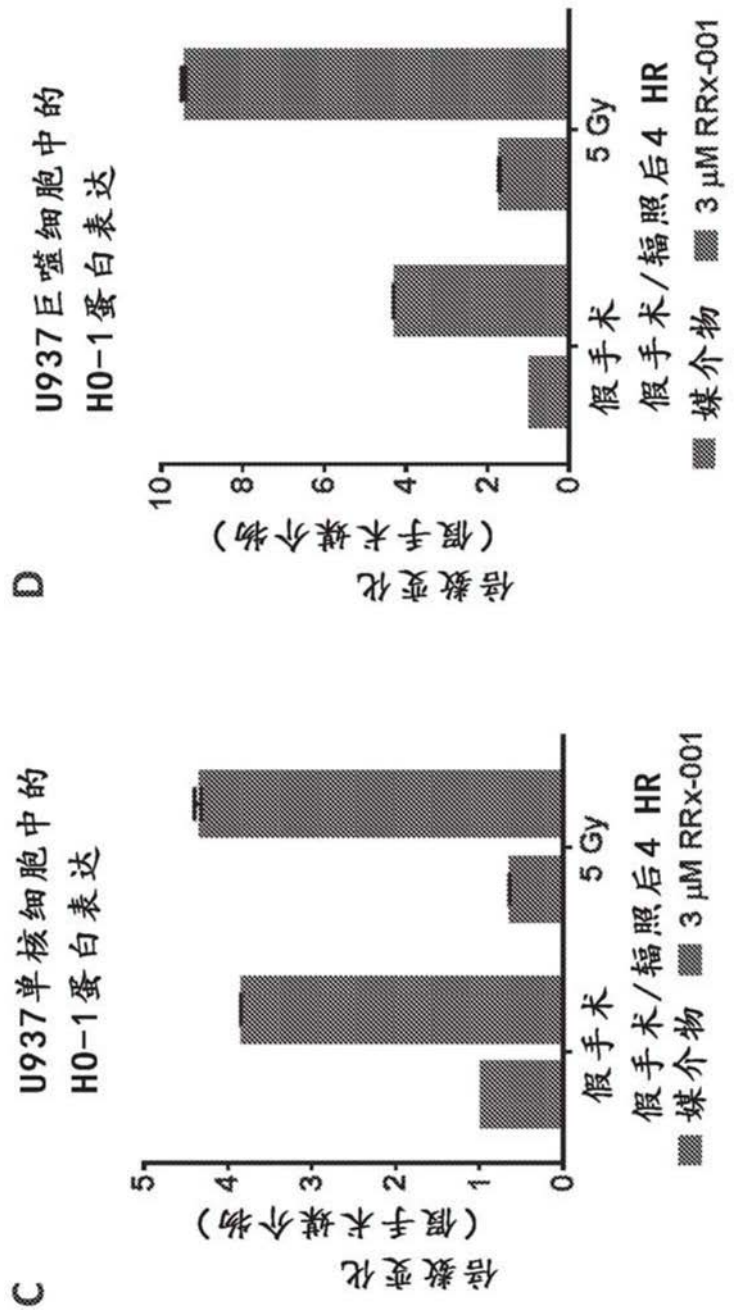

C
U937单核细胞中的
H0-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
0
1
2
3
4
5
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001
D
U937巨噬细胞中的
H0-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
0
2
4
6
8
10
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

图10(续)

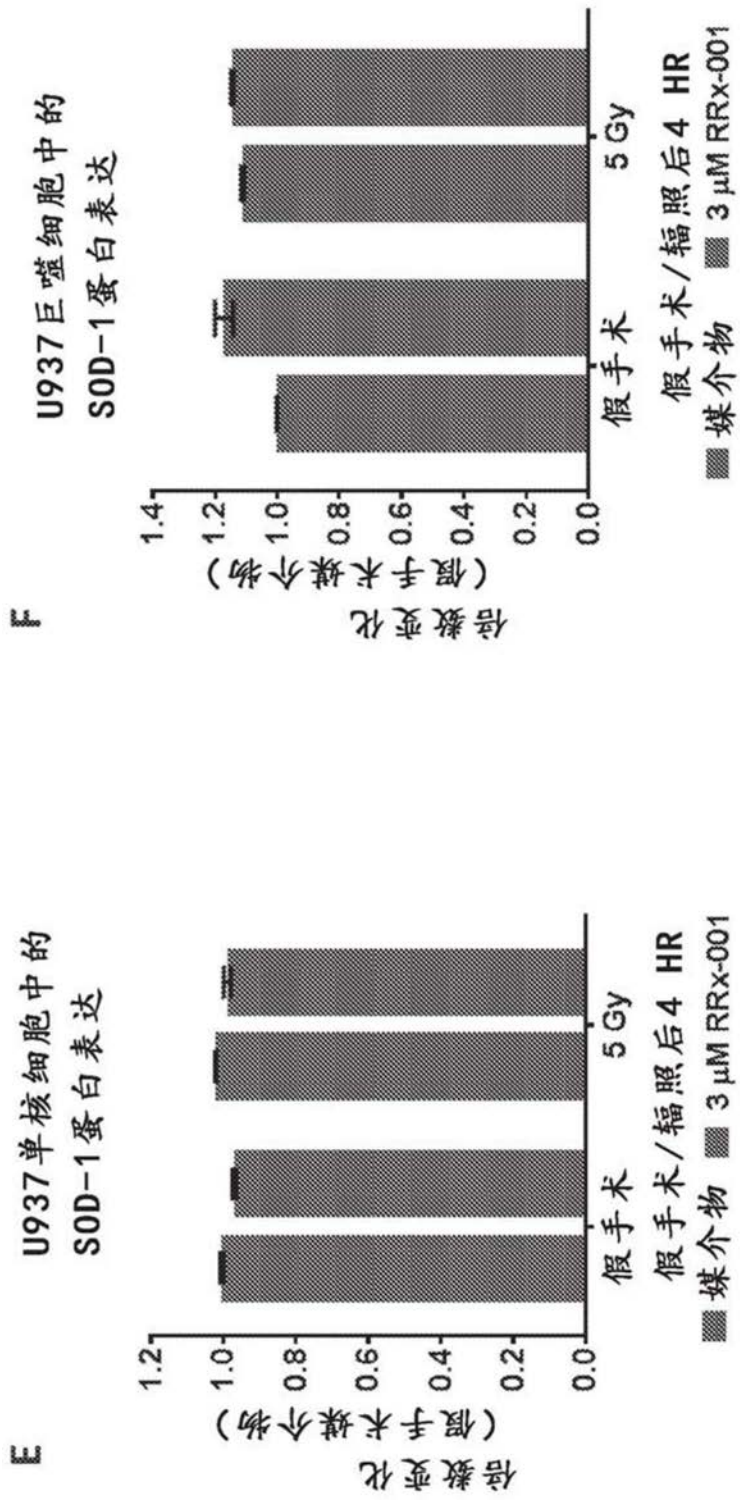

E
U937单核细胞中的
SOD-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001
F
U937巨噬细胞中的
SOD-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

图10(续)

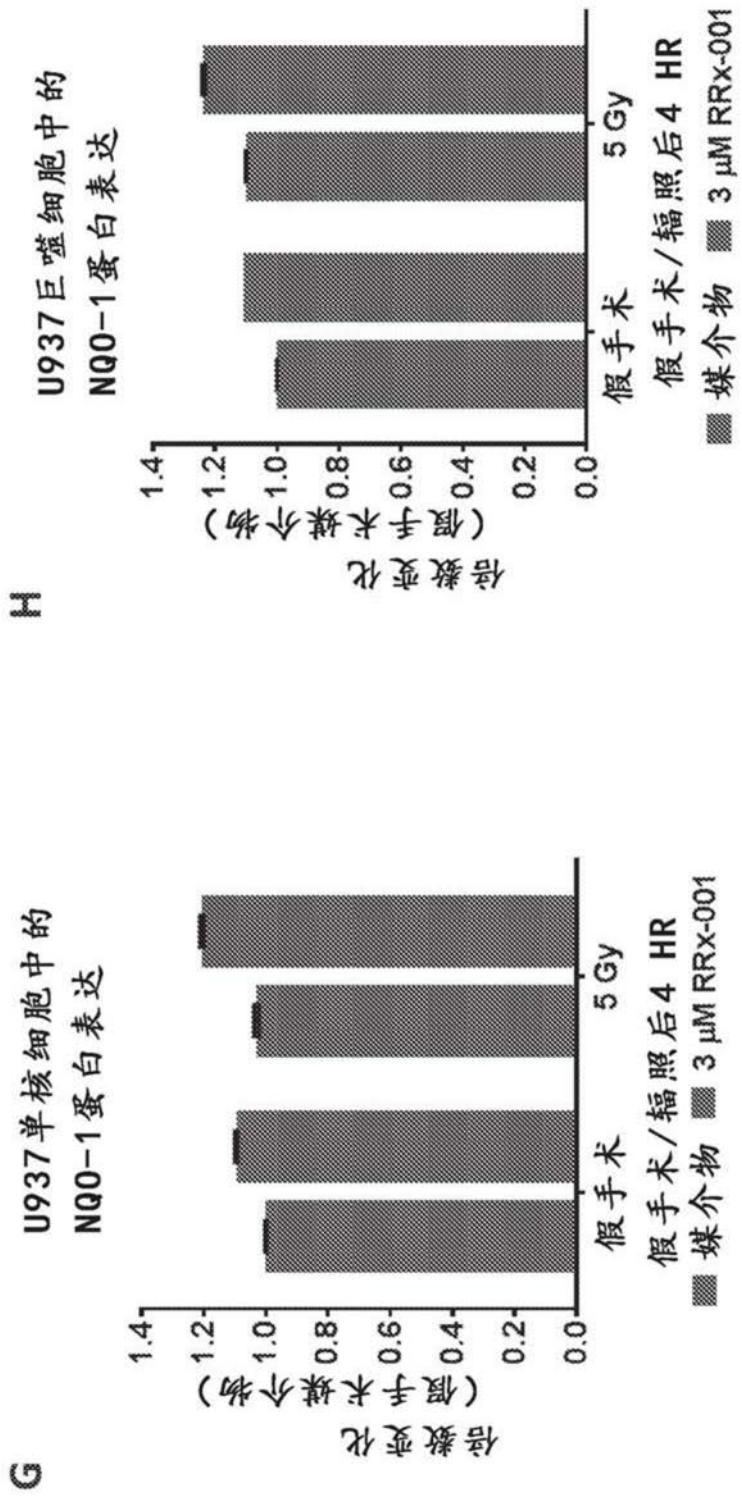

G
U937单核细胞中的
NQO-1蛋白表达
倍数变化
（假手术载介物）
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001
H
U937巨噬细胞中的
NQO-1蛋白表达
倍数变化
（假手术载介物）
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

图10(续)

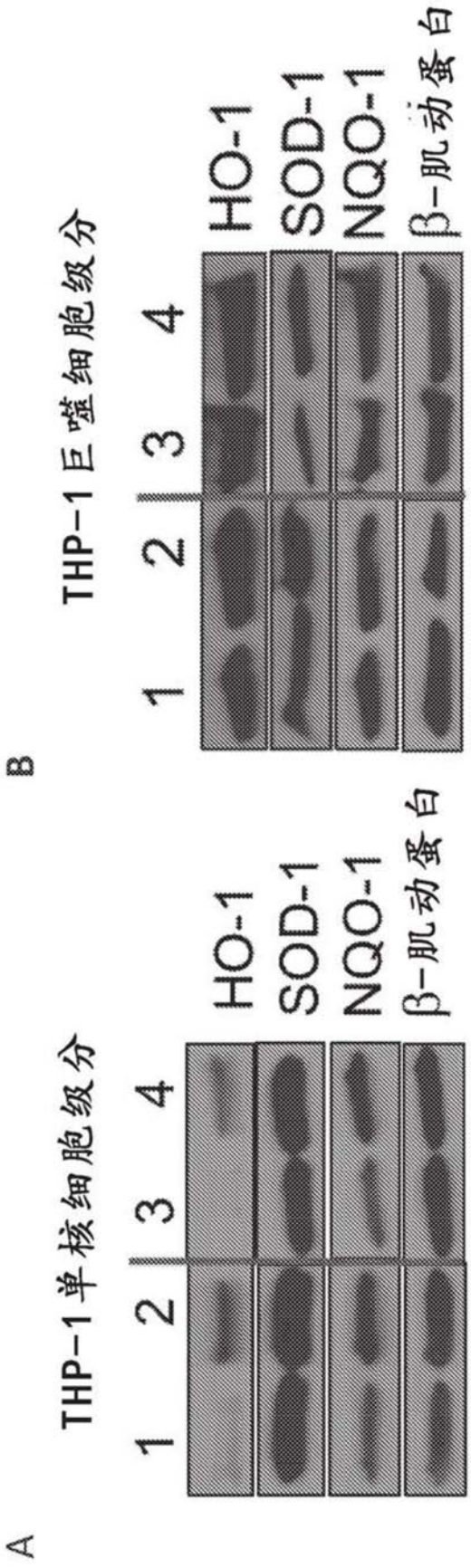

A
THP-1单核细胞级分
1 2 3 4
HO-1
SOD-1
NQO-1
β-肌动蛋白
B
THP-1巨噬细胞级分
1 2 3 4
HO-1
SOD-1
NQO-1
β-肌动蛋白

图11

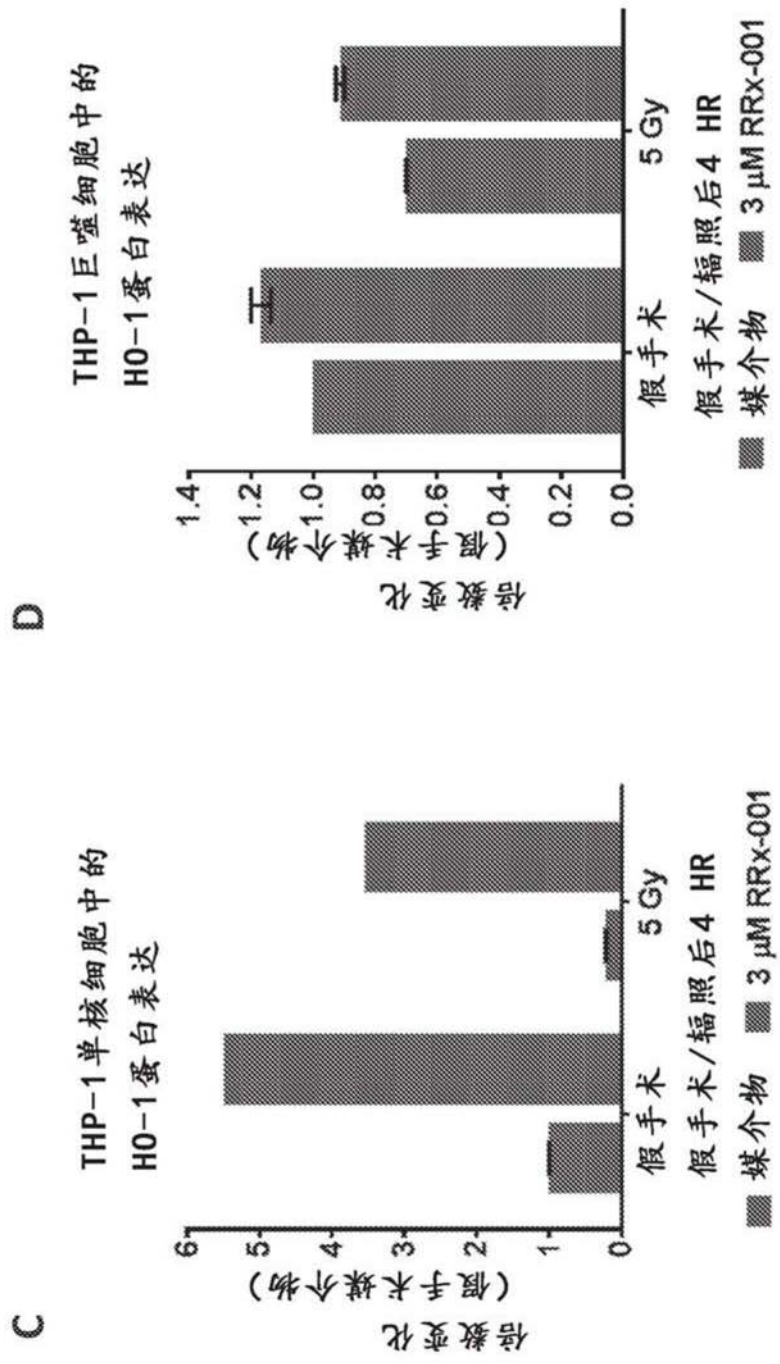

C
THP-1单核细胞中的
H0-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
0
1
2
3
4
5
6
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001
D
THP-1巨噬细胞中的
H0-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

图11(续)

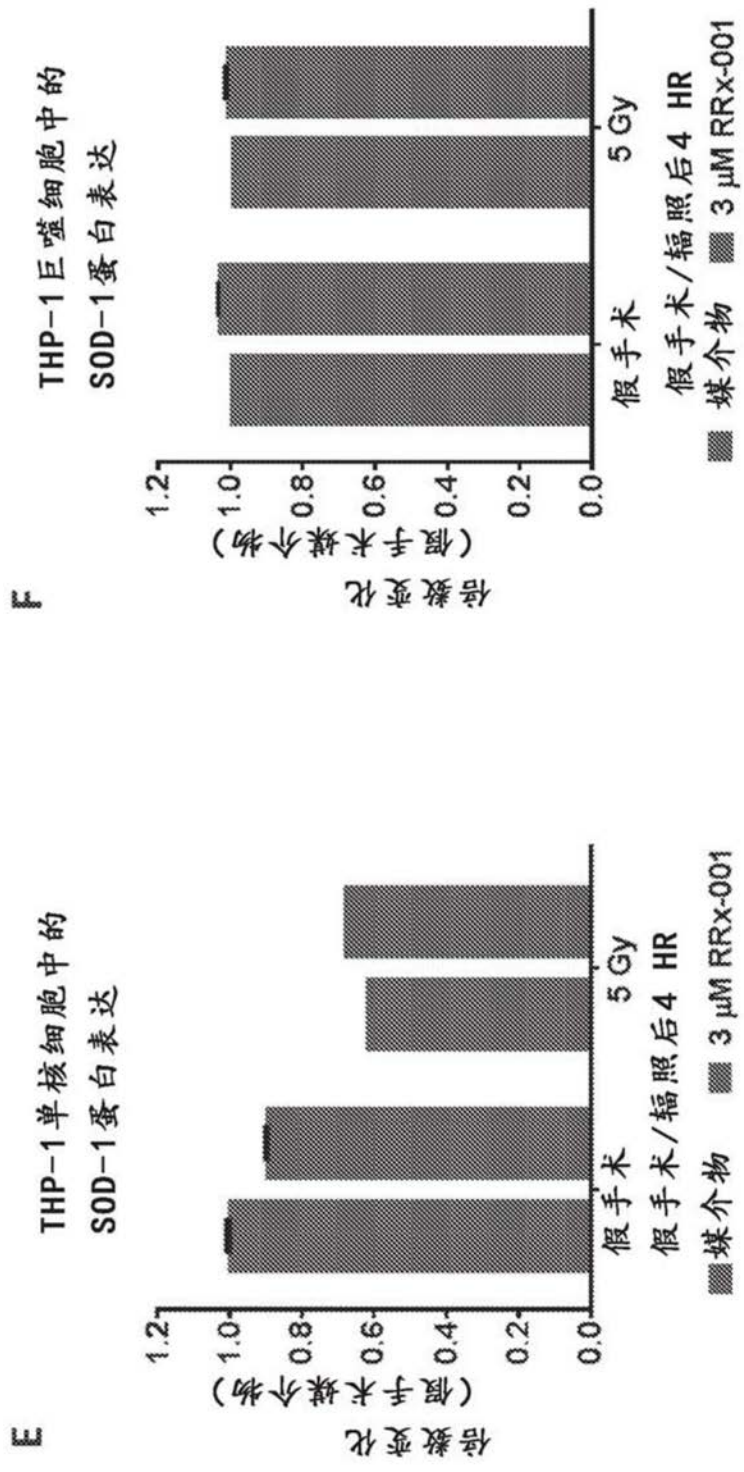
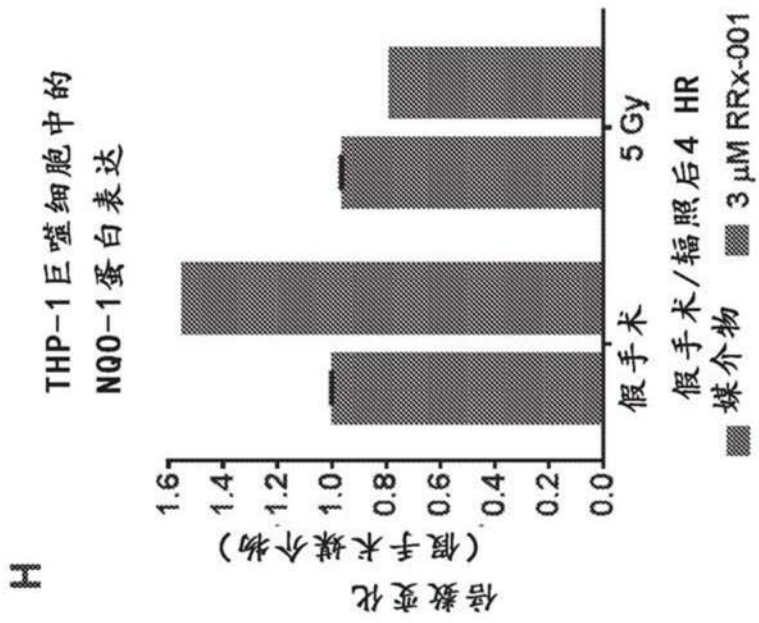

E
THP-1单核细胞中的
SOD-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001
F
THP-1巨噬细胞中的
SOD-1蛋白表达
倍数变化
(假手术媒介物)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

图11(续)


H
THP-1巨噬细胞中的
NQO-1蛋白表达
倍数变化
(假手术为1)
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

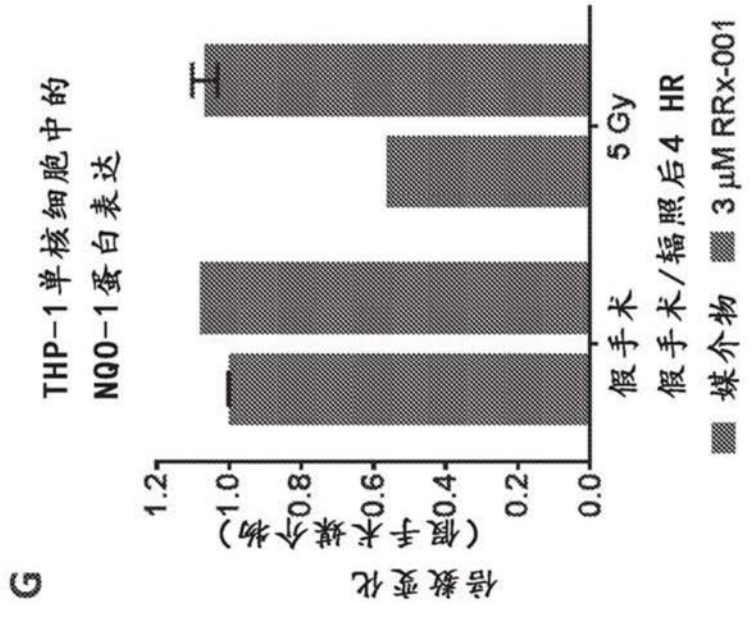

G
THP-1单核细胞中的
NQO-1蛋白表达
倍数变化
(假手术为1)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
假手术
5 Gy
假手术/辐照后4 HR
媒介物
3 μM RRx-001

图11(续)

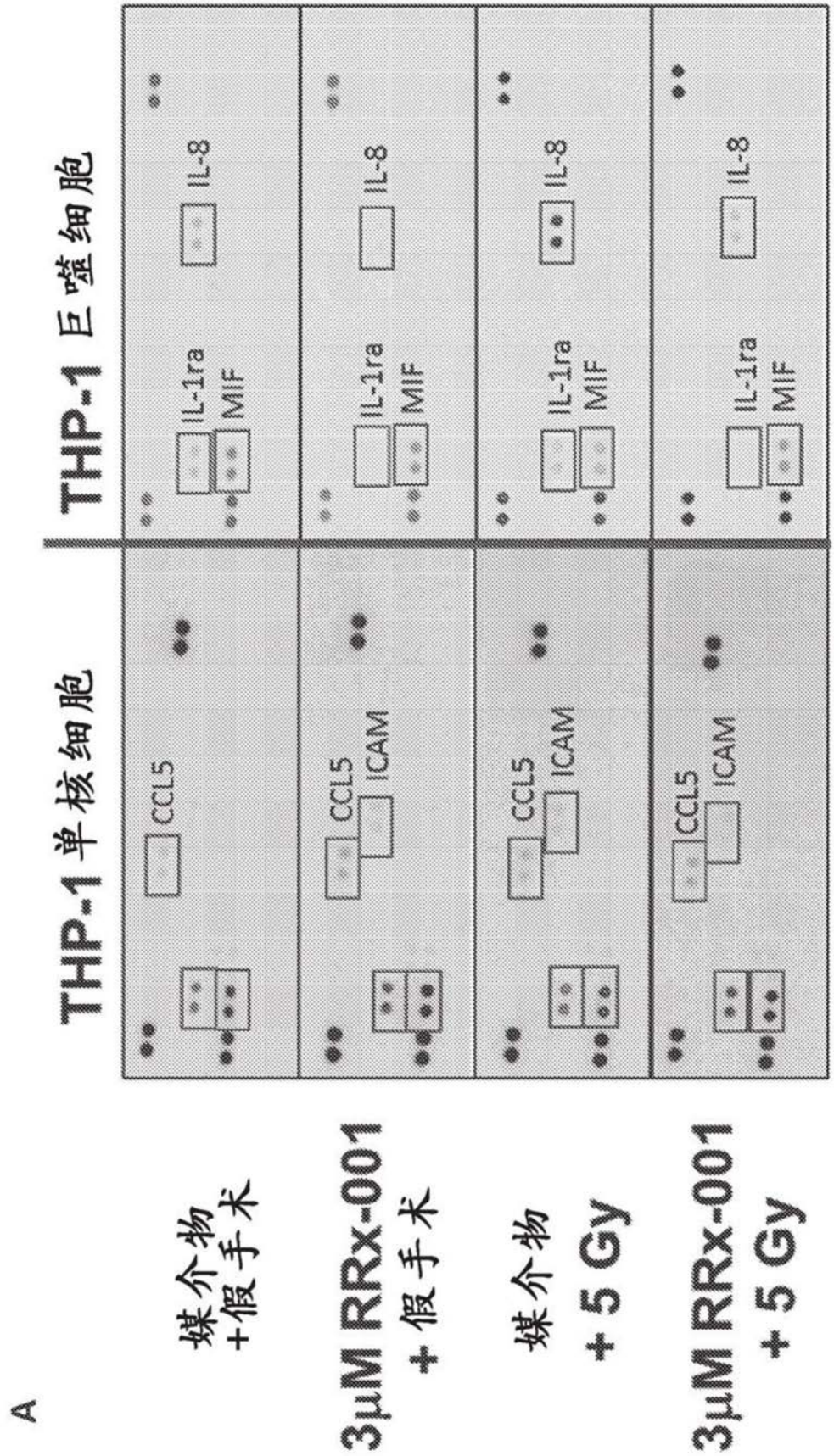

A
THP-1单核细胞
THP-1 巨噬细胞
CCL5
IL-1ra
MIF
IL-8
ICAM
媒介物
+假手术
3μM RRx-001
+假手术
媒介物
+5 Gy
3μM RRx-001
+5 Gy

图12

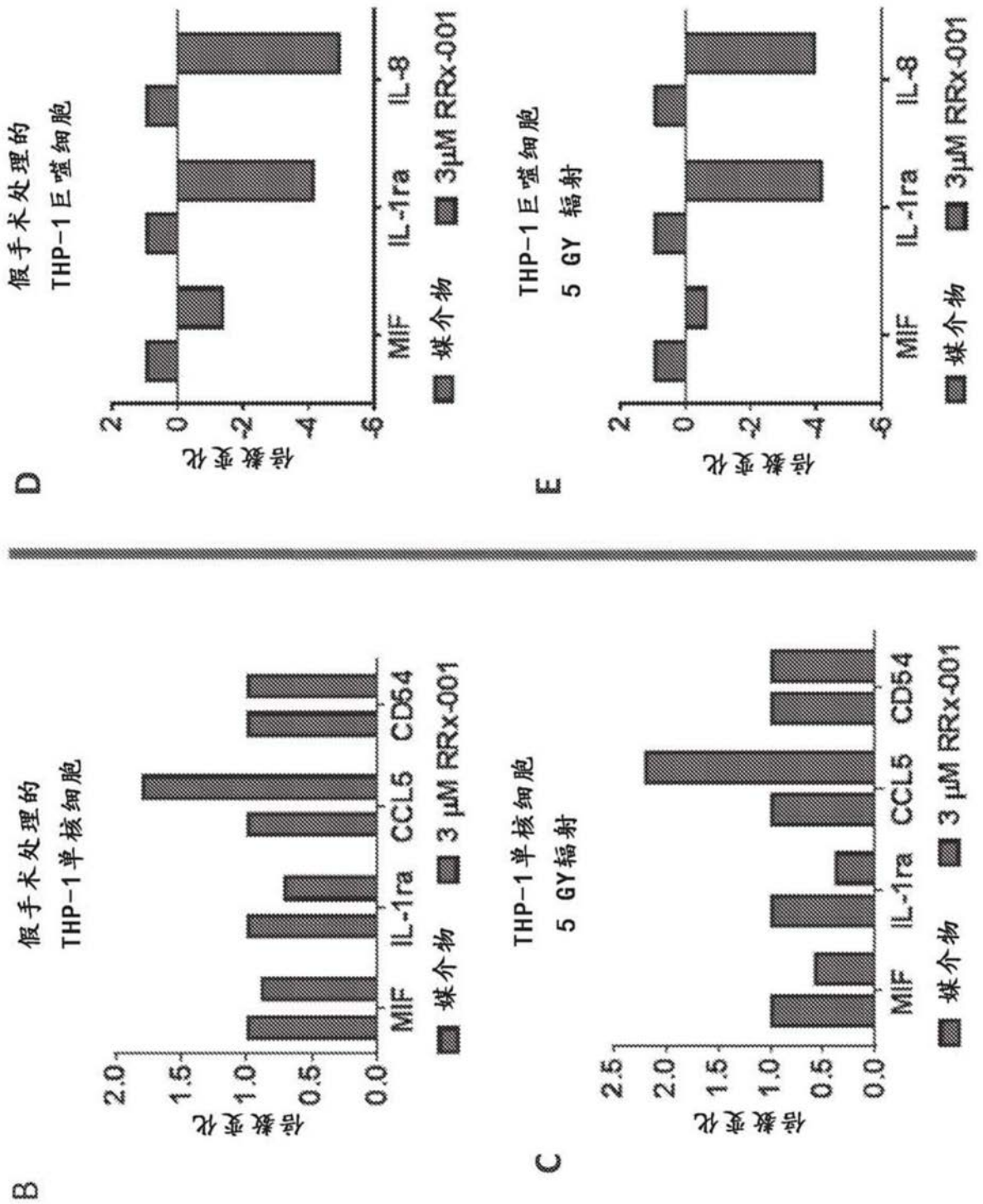

B
假手术处理的
THP-1单核细胞
倍数变化
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
MIF
IL-1ra
CCL5
CD54
媒介物
3 μM RRx-001
C
THP-1单核细胞
5 GY辐射
倍数变化
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
MIF
IL-1ra
CCL5
CD54
媒介物
3 μM RRx-001
D
假手术处理的
THP-1巨噬细胞
倍数变化
2
0
-2
-4
-6
MIF
IL-1ra
IL-8
媒介物
3μM RRx-001
E
THP-1巨噬细胞
5 GY 辐射
倍数变化
2
0
-2
-4
-6
MIF
IL-1ra
IL-8
媒介物
3μM RRx-001

图12(续)

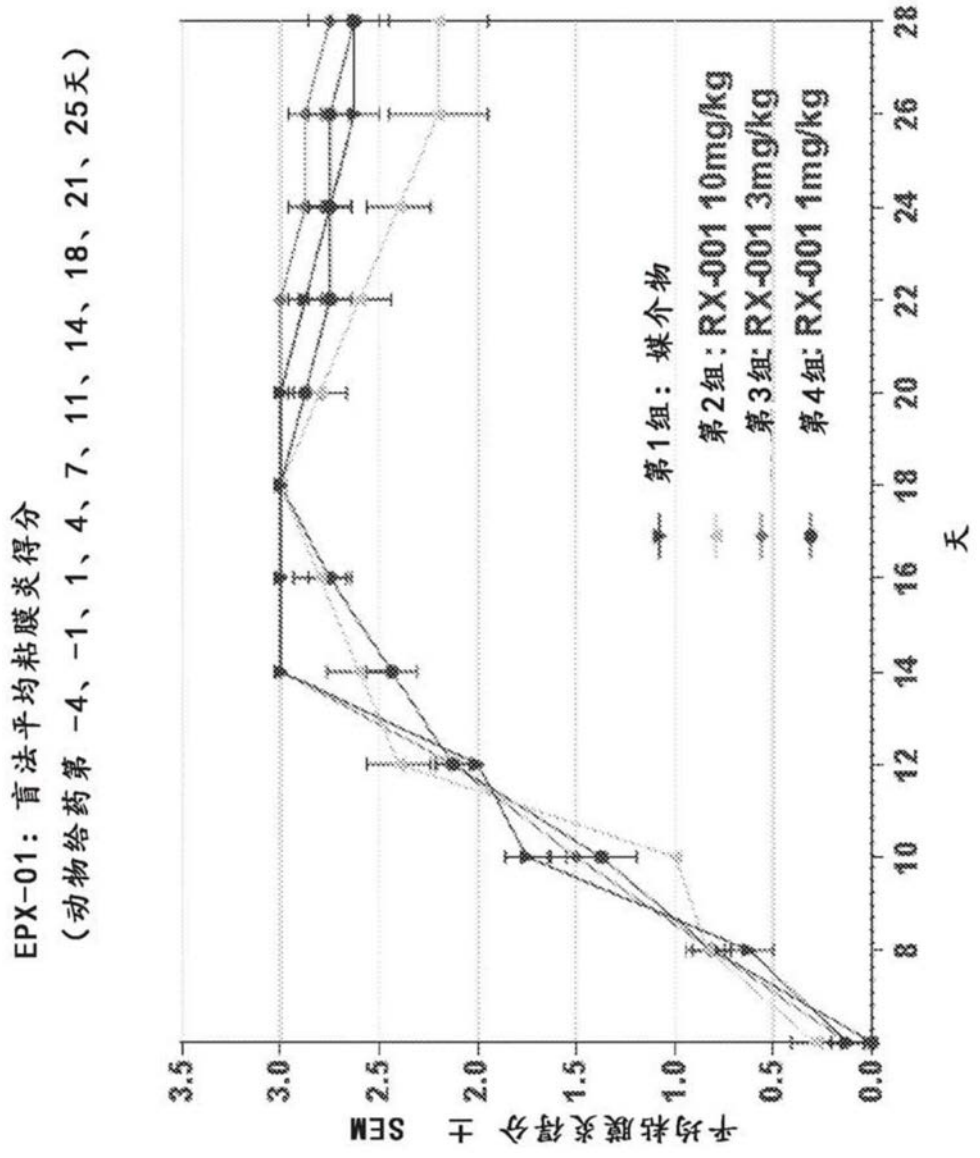

EPX-01：盲法平均粘膜炎得分
（动物给药第 -4、-1、1、4、7、11、14、18、21、25天）
平均粘膜炎得分 ± SEM
天
第1组：媒介物
第2组：RX-001 10mg/kg
第3组：RX-001 3mg/kg
第4组：RX-001 1mg/kg
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28

图13A

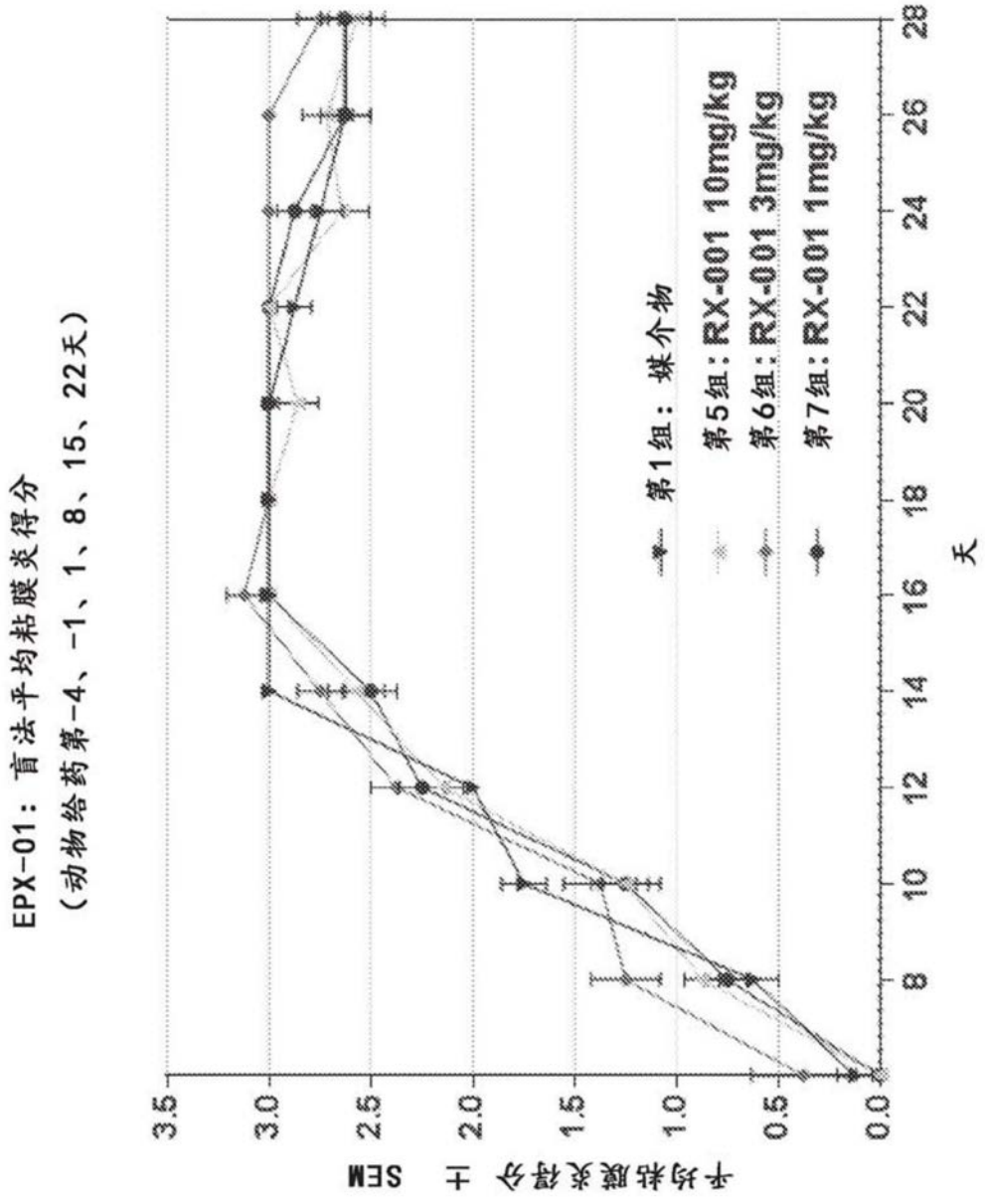

EPX-01：盲法平均粘膜炎得分
（动物给药第-4、-1、1、8、15、22天）
平均粘膜炎得分 ± SEM
天
第1组：媒介物
第5组：RX-001 10mg/kg
第6组：RX-001 3mg/kg
第7组：RX-001 1mg/kg
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28

图13B

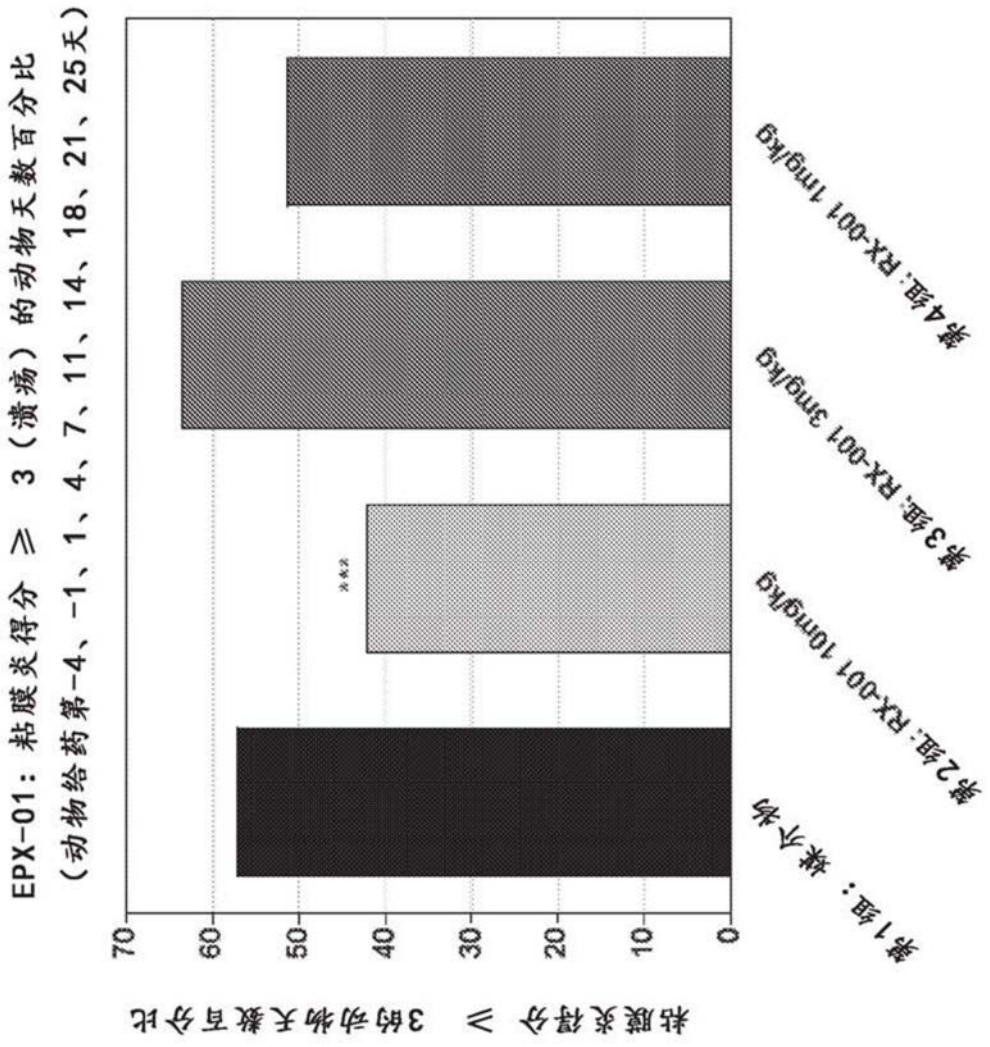

EPX-01：粘膜炎得分 ≥ 3（溃疡）的动物天数百分比
（动物给药第-4、-1、1、4、7、11、14、18、21、25天）
粘膜炎得分 ≥ 3的动物天数百分比
70
60
50
40
30
20
10
0
**
第1组：媒介物
第2组：RX-001 10mg/kg
第3组：RX-001 3mg/kg
第4组：RX-001 1mg/kg

图14A

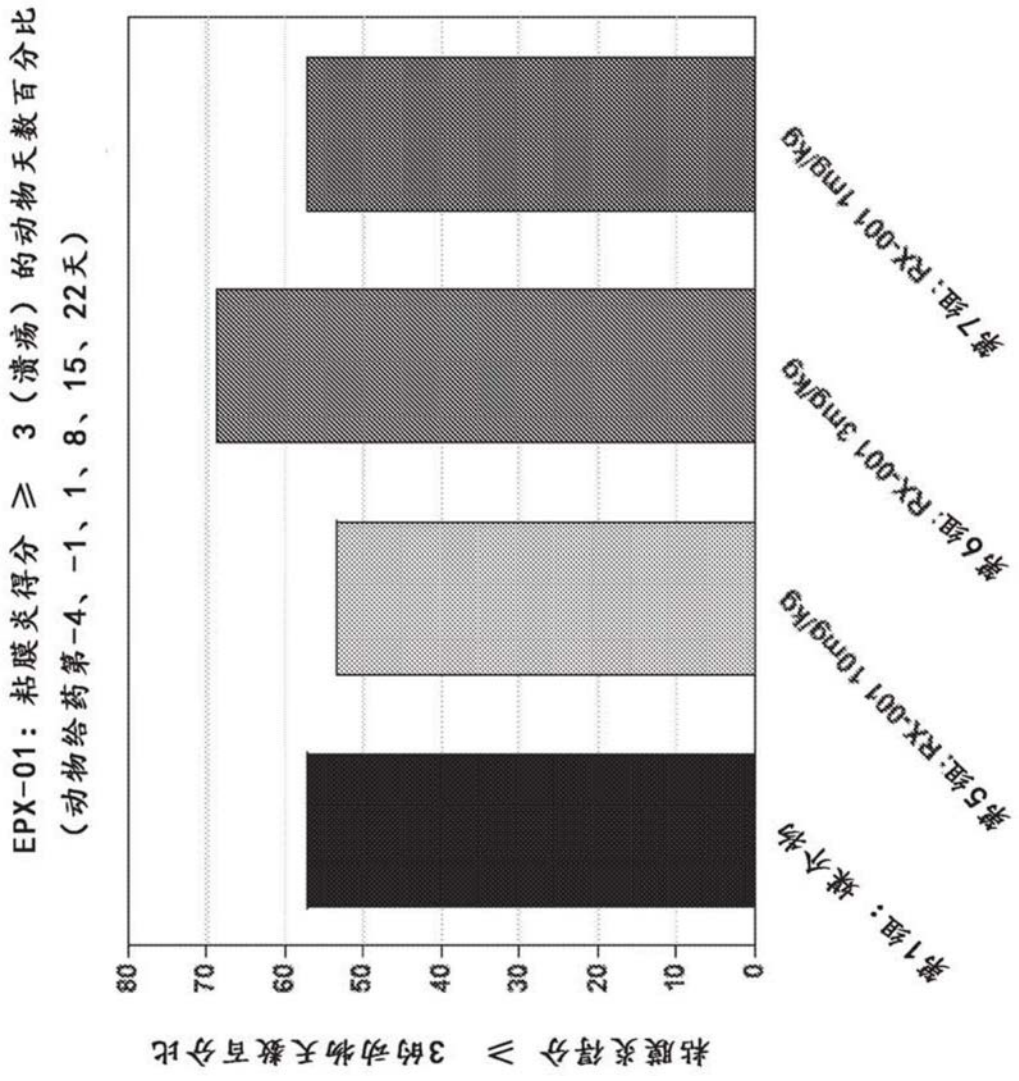

EPX-01：粘膜炎得分 ≥ 3（溃疡）的动物天数百分比
（动物给药第-4、-1、1、8、15、22天）
粘膜炎得分 ≥ 3的动物天数百分比
0
10
20
30
40
50
60
70
80
第1组：媒介物
第5组：RX-001 10mg/kg
第6组：RX-001 3mg/kg
第7组：RX-001 1mg/kg

图14B

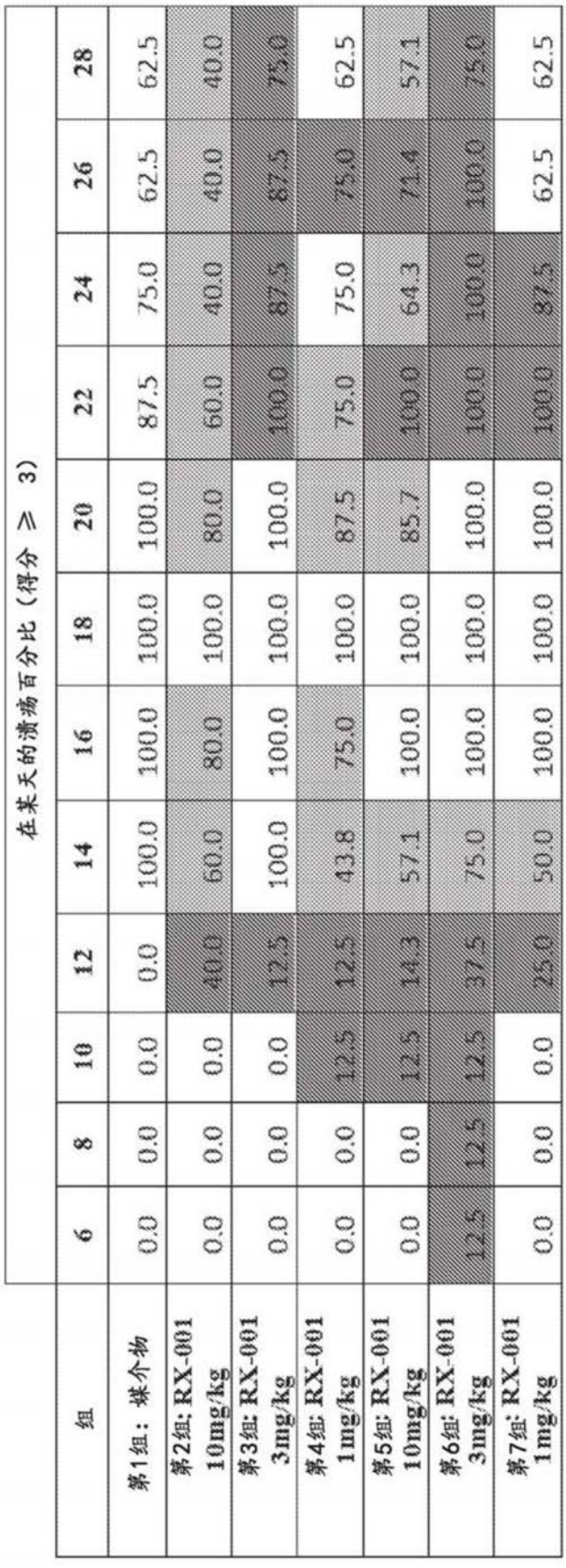
A

组	在某天的秩和分析													
	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28		
媒介物相对于RX-001 (10mg/kg)	0.3778	0.4010	<0.0001	0.0140	0.0140	0.1385	1.0	0.1385	0.1627	0.1087	0.2225	0.2225		
媒介物相对于RX-001 (3mg/kg)	1.0	0.4331	0.2734	0.4839	1.0	1.0	1.0	1.0	0.4839	0.6539	0.2200	0.7043		
媒介物相对于RX-001 (1mg/kg)	0.4839	0.4331	0.0412	0.4839	0.0008	0.1012	1.0	0.4839	0.6539	1.0	0.7043	1.0		

B

组	在某天的秩和分析													
	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28		
媒介物相对于RX-001 (10mg/kg)	0.4839	0.2200	0.0010	0.2092	0.0051	1.0	1.0	0.2092	0.4851	0.6944	0.7089	1.0		
媒介物相对于RX-001 (3mg/kg)	0.7330	0.0065	0.0412	0.0177	0.1012	0.4839	1.0	1.0	0.4839	0.1012	0.0177	0.7043		
媒介物相对于RX-001 (1mg/kg)	0.4839	0.7043	0.0121	0.1012	0.0024	1.0	1.0	1.0	0.4839	0.6539	1.0	1.0		

图15



组	在某天的溃疡百分比（得分 ≥ 3）												
	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
第1组：媒介物	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0	87.5	75.0	62.5	62.5
第2组：RX-001 10mg/kg	0.0	0.0	0.0	40.0	60.0	80.0	100.0	80.0	60.0	40.0	40.0	40.0
第3组：RX-001 3mg/kg	0.0	0.0	0.0	12.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	87.5	87.5	75.0
第4组：RX-001 1mg/kg	0.0	0.0	12.5	12.5	43.8	75.0	100.0	87.5	75.0	75.0	75.0	62.5
第5组：RX-001 10mg/kg	0.0	0.0	12.5	14.3	57.1	100.0	100.0	85.7	100.0	64.3	71.4	57.1
第6组：RX-001 3mg/kg	12.5	12.5	12.5	37.5	75.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	75.0
第7组：RX-001 1mg/kg	0.0	0.0	0.0	25.0	50.0	100.0	100.0	100.0	100.0	87.5	62.5	62.5

图16