

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046253**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190219

(22) Дата подачи заявки
2019.07.05

(54) **ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ИЗ-ЗА ВОЗДЕЙСТВИЯ
РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

(31) **62/694,637**

(56) WO-A1-2017005899
WO-A2-2011117333
US-B2-9452136

(32) **2018.07.06**

(33) **US**

(43) **2021.07.22**

(86) **PCT/EP2019/068099**

(87) **WO 2020/008032 2020.01.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДЗИС ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:
**Компт Элиза, Морель Патрик, Грив-
Жерфаньон Софи, Лаво Сириль,
Бениньо-Антон Лоррейн, Морель
Жан-Клод (FR)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к лечению и/или предупреждению радиационного повреждения путем введения обратно-мицеллярной системы.

B1

046253

046253

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Раскрытие относится к лечению и/или предупреждению повреждения из-за воздействия радиационного излучения путем введения обратно-мицеллярной системы.

Уровень техники

Достигнуты значительные успехи в разработке безопасных и эффективных контрмер против радиации в случае радиационных повреждений. Однако только несколько средств одобрены Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения человеком в неклинических условиях (например, при грязной бомбе, крупной ядерной аварии). Например, амифостин (Ethyol®) не одобрен FDA как радиопротектор для лечения острого лучевого синдрома (ARS), но только для ограниченного клинического применения для пациентов, претерпевающих радиотерапию или химиотерапию. Кроме того, амифостин эффективен только тогда, когда вводится внутривенно (i.v.) или подкожно (s.c), и имеет кратковременное "окно" эффективности, и таким образом не приспособлен к ситуации массового поражения.

Два гранулоцитарных колониестимулирующих фактора (G-CSF) (Neupogen® и Neulasta®) разумно используются по FDA как радиомитигаторы для лечения гемопозитического субсиндрома (H-ARS). Но эти рекомбинантные средства имеют ограничения, такие как необходимость инъекции, требование множественности доз и контроль за побочным действием.

Несколько лекарственных средств находятся на различных стадиях оценки FDA как контрмеры против радиации для предупреждения или лечения ARS, но пока ни одно не обладает всеми необходимыми качествами для оптимального противодействия радиации, например, низкой токсичностью, широким окном защиты, стабильностью в экстремальных условиях, простотой обращения и введения.

Пероксид-дисмутаза (SOD) представляют собой ферменты, которые катализируют дисмутацию пероксид-анионов до кислорода и пероксида водорода, и они известны своей причастностью к механизмам антиоксидантной защиты (Huang, 2012). Так как клиническое применение пероксид-дисмутазы марганца (Mn-SOD) ограничено из-за ее короткого периода полупревращения, высокой молекулярной массы и неспособности свободно преодолевать клеточную мембрану, разрабатываются другие стратегии, такие как миметики SOD (Miriayala, 2012). Например, AEOL10150, металлопорфирин миметик Mn-SOD, разработанный Aeolus Pharmaceuticals, после нескольких инъекций смягчает боль от острого вызванного излучением повреждения легкого (MacVittie, 2017).

Greenberger с сотрудниками исследовали стратегию генной терапии на основе SOD. Они показали, что Mn-SOD-плазмида в липосомах, введенных внутривенно грызунам перед воздействием ионизирующего излучения, имеет сильную эффективность для защиты здоровых тканей (Epperly, 2008). В другом исследовании они показали, что ежедневное применение рациона, богатого смесью питательных микроэлементов, поливитаминов и микроэлементов, включая марганец, антиоксиданты и химиопрофилактические агенты и, необязательно, смесь жирных кислот, не улучшает выживаемость до тридцатидневной отметки, но у животных, переживших острое воздействие ионизирующего излучения, такой рацион улучшает вызываемое радиацией сокращение жизни (Epperly, 2011, и US 2014/0023701).

Murata с сотрудниками показали, что хлорид марганца, введенный интраперитонеально, не защищает кожу или клетки крипт от острого радиационного повреждения (Murata, 1995).

Марганец вводит нелегко из-за его плохой оральной биосовместимости и токсичности, включая прогрессирующие нейродегенеративные нарушения с ассоциированным синдромом двигательной дисфункции, схожим с болезнью Паркинсона (Williams, 2012).

В технике известны некоторые обратно-мицеллярные системы. Эти системы требуют специфические компоненты и/или направлены на применения иные, чем лечение и/или предупреждение радиационных повреждений. Например, в патенте США № 9592218 раскрывается обратно-мицеллярная система, включающая по меньшей мере один ион металла, стерин, ацилглицерин, лецитин, спирт и воду, и способы лечения или улучшения симптоматики различных заболеваний или расстройств, но не раскрывается лечение и/или предупреждение радиационного повреждения.

В патенте США № 9452136 раскрывается обратно-мицеллярная система, включающая по меньшей мере одну нуклеиновую кислоту, стерин, ацилглицерин, фосфолипид или сфинголипид, спирт и воду, и способы лечения или улучшения симптоматики различных заболеваний или расстройств.

В публ. заявки на патент США № 2017/0035909 раскрывается обратно-мицеллярная система, включающая по меньшей мере один хелатирующий или секвестрирующий агент, ацилглицерин, лецитин, спирт и воду, и способы (лечения или предупреждения) одного заболевания, связанного с накоплением и/или сверхнагрузкой по меньшей мере одного радионуклида или металла.

В WO 2017/005899 раскрывается получение цианомостиковых металлических наночастиц в биосовместимой обратно-мицеллярной системе. Биосовместимую обратно-мицеллярную систему или заключенные в ней цианомостиковые металлические наночастицы используют как контрастный агент и/или диагностический агент. Биосовместимую обратно-мицеллярную систему или заключенные в ней цианомостиковые металлические наночастицы используют для замещения и/или секвестрации радионуклидов и/или катионов металлов.

Li с сотрудниками пишут, что бета-ситостерин оказывает радиозащитные действия на облученные тимоциты путем регулирования внутриклеточных редокс-балансов (снижение ROS, повышение антиоксидантной активности ферментов, таких как SOD, каталаза) (Li, 2007). Антиоксидантное действие подтверждено на облученных крысах Moustafa с сотрудниками (Moustafa, 2017).

Вышеуказанные публикации полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок.

- Research progress in the radioprotective effect of superoxide dismutase. Huang XJ, Song CX, Zhong CQ, Wang FS. *Drug Discov. Ther.*, 2012, Aug; 6(4): 169-77.
- Manganese superoxide dismutase, MnSOD and its mimics. Miriyala S, Spasojevic I, Tovmasyan A, Salvemini D, Vujaskovic Z, St Clair D, Batinic-Haberle I. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2012, May; 1822(5): 794-814
- AEOL 10150 Mitigates Radiation-Induced Lung Injury in the Nonhuman Primate: Morbidity and Mortality are Administration Schedule-Dependent. MacVittie TJ, Gibbs A, Farese AM, Barrow K, Bennett A, Taylor-Howell C, Kazi A, Prado K, Parker G, Jackson W III. *Radiat. Res.*, 2017, Mar; 187(3): 298-318.
- Epperly MW, Dixon T, Wang H, Schlesselman J, Franicola D, Greenberger JS. *Radiat. Res.*, 2008, Oct; 170(4): 437-43.
- Antioxidant-chemoprevention diet ameliorates late effects of total-body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration. Epperly MW, Wang H, Jones JA, Dixon T, Montesinos CA, Greenberger JS. *Radiat. Res.*, 2011, Jun; 175(6): 759-65.
- Manganese chloride treatment does not protect against acute radiation injury of skin or crypt cells. Murata R, Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M, Satoh M. *Radiat. Res.*, 1995, Sep; 143(3): 316-9.
- Toxicological Profile for Manganese. Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, Garey JD, Zaccaria K, Citra M. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012, Sep.
- Beta-sitosterol decreases irradiation-induced thymocyte early damage by regulation of the intracellular redox balance and maintenance of mitochondrial membrane stability. Li CR, Zhou Z, Lin RX, Zhu D, Sun YN, Tian LL, Li L, Gao Y, Wang SQ. *J. Cell Biochem.*, 2007, Oct. 15; 102(3): 748-58.
- Beta-sitosterol upregulated paraoxonase-1 via peroxisome proliferator-activated receptor- γ in irradiated rats. Moustafa EM, Thabet NM. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2017, Jun; 95(6): 661-666.
- US2014/0023701, US2017/0035909, патенты США №№. 9592218 и 9452136, WO 2017/005899.

Краткое изложение различных воплощений

Раскрытие относится к способам лечения субъекта, на которого воздействовало излучение, и/или предупреждения радиационного повреждения у субъекта в опасности воздействия излучения, включающим введение обратно-мицеллярной системы, которая включает по меньшей мере стерин, 50-90% ацилглицерина, 1-20% лецитина, этанол, воду и, необязательно, активный агент. В других воплощениях активный агент включает по меньшей мере один ион марганца. В других воплощениях обратно-мицеллярная система не включает нуклеиновую кислоту или хелатирующий агент. Раскрытие относится к обратно-мицеллярной системе, которая включает по меньшей мере стерин, 50-90% ацилглицерина, 1-20% лецитина, этанол, воду и, необязательно, активный агент, для применения при лечении субъекта, на которого воздействовало излучение, и/или предупреждения радиационного повреждения у субъекта в опасности воздействия излучения.

Раскрытие также относится к обратно-мицеллярной системе, которая включает по меньшей мере стерин, 50-90% ацилглицерина, 1-20% лецитина, этанол и воду, причем обратно-мицеллярная система свободна от металла и свободна от хелатора. В других воплощениях обратно-мицеллярная система также

не включает нуклеиновую кислоту. В отдельном воплощении обратно-мицеллярная система состоит из по меньшей мере стерина, 50-90% ацилглицерина, 1-20% лецитина, этанола и воды. Эту обратно-мицеллярную систему можно использовать в способах лечения субъекта, на которого воздействовало излучение, и/или предупреждения радиационного повреждения у субъекта в опасности воздействия излучения.

Целью настоящего раскрытия являются композиции для лечения и/или предупреждения повреждения клеток, тканей или органов у живого субъекта из-за воздействия ионизирующего излучения без какого-либо побочного действия. Также целью являются композиции, которые просто вводить большой популяции.

Краткое описание фигур

Фиг. 1: пост-ТВБ выживаемость у мышей CD1 Swiss после дозы излучения 5,6 Гр при мощности дозы излучения 0,16 Гр/мин ($LD_{50/30}$). Лечение (фиг. 1A): образец А - пример обратно-мицеллярной системы и без обработки; (фиг. 1B): образец В - марганец, 500 мкг/г, в обратно-мицеллярной системе и без обработки; gm = радиомитигация; grm = радиозащита/радиомитигация.

Фиг. 2: пост-ТВБ выживаемость у мышей CD1 Swiss после дозы излучения 6,2 Гр при мощности дозы излучения 0,16 Гр/мин ($LD_{50/30}$). Лечение: образец С - пример обратно-мицеллярной системы; образец D - марганец, 500 мкг/г, в обратно-мицеллярной системе и без обработки; grm = радиозащита/радиомитигация.

Фиг. 3: пост-ТВБ выживаемость у мышей CD1 Swiss после дозы излучения 7 Гр при мощности дозы излучения 0,16 Гр/мин ($LD_{50/30}$). Лечение: образец E - пример обратно-мицеллярной системы; образец F - марганец, 500 мкг/г, в обратно-мицеллярной системе и без обработки; grm = радиозащита/радиомитигация.

Подробное описание различных воплощений изобретения

Раскрытие относится к обратно-мицеллярной системе, включающей по меньшей мере стерин, 50-90% ацилглицерина, 1-20% (например, 5-15%) лецитина, этанол и воду, причем массовое отношение лецитина к ацилглицерину составляет от 0,05 до 0,4. Обратно-мицеллярная система может дополнительно включать активный агент, такой как марганец. Обратно-мицеллярную систему можно использовать при лечении или предупреждении повреждения клеток, тканей или органов у живого субъекта из-за воздействия ионизирующего излучения. Например, раскрытие относится к способу лечения радиационного повреждения у субъекта (например, воздействия лучевой терапии для лечения заболевания), включающему введение субъекту обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, в количестве, эффективном для уменьшения вызываемого излучением повреждения.

Обратно-мицеллярная система

Обратно-мицеллярная система, как правило, представляет собой микроэмульсию, включающую дисперсию вода-наночастицы в масле. Дисперсия стабилизируется двумя поверхностно-активными веществами (ацилглицерином, предпочтительнее диацилглицерином, и лецитином) и косурфактантом (этанол), которые скорее всего находятся на границе раздела вода/масло. Вода образует внутреннюю фазу, и гидрофобные хвосты липидов образуют непрерывную фазу. Обратные мицеллы, содержащие масло (масла), поверхностно-активное(ые) вещество(а), косурфактант(ы), и водную фазу, также характеризуются как микроэмульсии вода-в-масле. Эти микроэмульсии термодинамически устойчивы и визуально прозрачные.

В некоторых воплощениях обратно-мицеллярная система представляет собой систему с обращенной фазой, включающую водную фазу, диспергированную в масляной фазе. Система с обращенной фазой может включать обратные или обратно-набухшие (reverse swollen) мицеллы, но они могут быть организованы в изотропные структуры более высокого порядка, такие как микроэмульсия вода-в-масле, или анизотропные структуры, такие как кубическая, гексагональная, ламеллярная структуры.

Вообще, мицелла имеет очень маленький размер, такой как меньше 10 нм, меньше 8 нм или меньше 6 нм. Размер может изменяться с количеством добавленной воды и лецитина. Настоящее изобретение определеннее относится к обратным мицеллам, которые имеют водную середину примерно 4 нм, предпочтительно 3-5 нм, предпочтительнее от 3,5 до 5 нм, в частности от 3,7 до 4,5 нм.

Соотношения липидных составляющих (включая стерин, ацилглицерин и лецитин) в обратно-мицеллярной системе согласно изобретению могут изменяться. Например, массовое отношение стерин/ацилглицерин может колебаться от 0,01 до 0,1, предпочтительнее от 0,03 до 0,07. Массовое отношение лецитин/ацилглицерин может колебаться от 0,05 до 0,40, в частности, от 0,06 до 0,25.

Получение обратно-мицеллярных систем

Обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, можно получить любым методом, известным в технике. Конкретнее их можно получить следующим способом:

(a) привести в контакт (i) лецитин, (ii) этанол, (iii) стерин, (iv) ацилглицерин, предпочтительно диацилглицерин, и (v) воду, предпочтительно очищенную воду, и

(b) перемешивать смесь, полученную на стадии (a), при 40°C или ниже и в течение времени, достаточного для образования обратно-мицеллярной системы.

Обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, которая также включает актив-

ный агент, можно получить любым методом, известным в технике. Конкретнее ее можно получить следующим способом:

(a) привести в контакт (i) лецитин, (ii) этанол, (iii) стерин, (iv) ацилглицерин, предпочтительно диацилглицерин, (v) воду, предпочтительно очищенную воду, и (vi) по меньшей мере один активный агент, и

(b) перемешивать смесь, полученную на стадии (a), при 40°C или ниже и в течение времени, достаточного для образования обратно-мицеллярной системы.

Параметры перемешивания (например, длительность и скорость механического перемешивания) может легко определить любой специалист в данной области техники, и они зависят от экспериментальных условий. На практике эти параметры являются такими, что получается гомогенная обратно-мицеллярная система; скорость определяется так, чтобы обеспечить возможность образования визуально прозрачной композиции, и длительность перемешивания является такой, что перемешивание можно прекратить через несколько минут после получения визуально прозрачной композиции.

Компоненты обратно-мицеллярных систем

Лецитин.

Термин "лецитин" относится к фосфатидилхолину. Фосфатидилхолин также известен как 1,2-диацилглицеро-3-фосфохолин или PtdCho. Он состоит из холина, фосфатной группы, глицерина и двух жирных кислот. Он представляет собой группу молекул, причем композиции жирных кислот изменяются от одной молекулы к другой. Фосфатидилхолин можно получить из коммерческого лецитина, который содержит фосфатидилхолин в массовых долях от 20 до 98%. Предпочтительно лецитин включает больше 92 мас.% фосфатидилхолина. Лецитин, используемый в примерах, представляет собой LIPOID S100 (продается компанией lipoid) и содержит фосфатидилхолин в доле свыше 94%.

Как указано выше, отношения липидных компонентов (лецитина, стерина и ацилглицерина) в обратно-мицеллярной системе могут изменяться. Массовое отношение лецитин/ацилглицерин может колебаться от 0,05 до 0,40, в частности, от 0,06 до 0,25. Масса лецитина согласуется с общей массой смеси, содержащей фосфатидилхолин, такой как LIPOID S100, описанный выше.

Стерины.

Стерины, применимые для получения обратно-мицеллярных систем, описанных в настоящем описании, предпочтительно являются природными стеринами, такими как холестерин или фитостерины (растительные стерины). Ситостерин и холестерин являются предпочтительными стеринами, применимыми для обратно-мицеллярных систем. Предпочтительно обратно-мицеллярная система включает ситостерин, такой как бета-ситостерин.

Ситостерин и холестерин являются коммерчески доступными. Конкретнее, можно использовать коммерческий ситостерин, который экстрагирован из разновидности сосны, и называемый таловым маслом. В таком продукте ситостерин, как правило, составляет от 70 до 80 мас.% продукта и обычно находится в смеси с кампестерином и ситостанолом в соответствующих пропорциях порядка 10% каждого. Также можно использовать коммерческий ситостерин, который экстрагирован из сои.

Предпочтительно массовое отношение стерин/ацилглицерин может колебаться от 0,01 до 0,1, предпочтительнее от 0,03 до 0,07. Масса стерина согласуется с общей массой стеринов, используемых в композиции.

Ацилглицерины.

Ацилглицерины, применимые для получения обратно-мицеллярных систем, описанных в настоящем описании, можно выделить из многих животных и, предпочтительно, растений. Ацилглицерины включают моно-, ди- и триацилглицерины. В конкретном воплощении преимущественно используемые ацилглицерины имеют следующую формулу (I):



в которой

R1 представляет собой ацильный остаток линейной или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, имеющей от 14 до 24 атомов углерода;

R2 представляет собой ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей от 2 до 18 атомов углерода, или атом водорода;

R3 представляет собой ацильный остаток линейной или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты, имеющей от 14 до 24 атомов углерода, или атом водорода.

Согласно определенному воплощению, R1 или R3, предпочтительно только один из R1 и R3, в частности, только R1, представляет собой ацильный остаток олеиновой кислоты (C18: 1[цис]9).

Согласно определенному аспекту, R2 имеет преимущественно 18 атомов углерода, предпочтительно R2 представляет собой остаток олеиновой кислоты (олеиновую группу), один из ее изомеров положения относительно двойной связи (цис-6, 7, 9, 11 и 13) или один из ее изо-разветвленных изомеров.

Согласно другому определенному аспекту, R1 представляет собой олеоильную группу.

Согласно другому определенному аспекту, R3 представляет собой атом водорода.

Согласно другому определенному аспекту, R2 и R3 представляют собой атомы водорода.

Как общее правило, в качестве применимого источника ацилглицеринов согласно изобретению будет выбираться масло, содержащее олеиновую кислоту в высокой концентрации. Такое масло обычно содержит большую долю ацилглицеринов, применимых согласно изобретению.

Согласно определенному аспекту изобретения, предпочтительными диглицеринами жирных кислот являются 1,2-диолеилглицерин (или также называемый в настоящем описании 1,2-диолеином) и 1-олеоил-2-ацетилглицерин.

Ацилглицерины доступны коммерчески. Например, глицерин моноолеат 40 содержит примерно 32-52% моноацилглицерина, 30-50% диацилглицерина, 5-20% триацилглицерина и признан фармацевтически приемлемым (Европейская фармакопея (9-ое издание, USP 25/NF20 и Японский стандарт пищевых добавок).

Такой продукт коммерчески доступен от Gattefosse Company под названием Peseol®. В частности, Peseol® может включать около 43 мас.% of моноацилглицерина, около 44 мас.% диацилглицерина и около 11 мас.% триацилглицерина (ацильная фракция Peseol® состоит главным образом из олеолила - обычно около 80% ацильных остатков приходится на долю олеоила).

Масса ацилглицерина согласуется с общей массой смеси, содержащей ацилглицерин или смесь ацилглицеринов с глицерином и жирными кислотами, происходящими из указанного(ых) ацилглицерина(ов).

Этанол.

Этанол, как правило, представляет собой водный раствор этанола, причем количество этанола составляет от примерно 90 об.% до примерно 99 об.%. В другом воплощении этанол является абсолютным или безводным спиртом (который называют этанолом с низким содержанием воды). Существуют различные сорта, причем максимальное содержание воды колеблется от 1% до уровней в несколько частей на миллион (ч./млн). Предпочтителен абсолютный этанол.

Вода.

Вода, применимая для получения обратно-мицеллярных систем, описанных в настоящем описании, предпочтительно представляет собой очищенную воду, предпочтительно дистиллированную или деионизованную воду.

Другие компоненты.

Обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, могут включать любой тип дополнительных компонентов, таких как спирты иные, чем этанол.

Обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, могут включать по меньшей мере один спирт, кроме этанола, указанного выше. Спирты, которые можно использовать, предпочтительно являются линейными или разветвленными моноспиртами с двумя-четырьмя атомами углерода. Примерами спиртов являются 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метил-1-пропанол, изопропанол и их любые смеси. Полиолами, которые можно использовать согласно изобретению, предпочтительно являются глицерин и пропиленгликоль

Количества компонентов обратно-мицеллярной системы можно адаптировать в зависимости от желательных свойств системы, таких как, например, внешний вид, вязкость и/или концентрация активного агента.

В некоторых воплощениях количества компонентов обратно-мицеллярной системы регулируют таким образом, чтобы обратно-мицеллярная система находилась в форме жидкости. Специалист в данной области техники может приспособить соотносительные количества ацилглицерина, стерина, лецитина, этанола и воды в обратно-мицеллярной системе для получения жидкости с желательными свойствами, такими, как, например, внешний вид, вязкость и/или концентрация активного агента.

Примеры количеств различных компонентов в обратно-мицеллярных системах приводятся далее.

Обратно-мицеллярная система может включать от 1 до 20%, предпочтительно 5-15% лецитина.

Обратно-мицеллярная система может включать от 1 до 15%, предпочтительно от 5 до 15% воды.

Обратно-мицеллярная система может включать от 5 до 15% спиртов, включая этанол.

Обратно-мицеллярная система может включать 0,825-5% стерина.

Обратно-мицеллярная система может включать от 50 до 90% ацилглицерина.

Если не указано иное, процентные величины, используемые в настоящем описании, являются массовыми процентами относительно общей массы обратно-мицеллярной системы. Количества, конкретно указанные в настоящем описании, будут адаптироваться для более конкретного соответствия массовым отношениям, указанным выше.

В некоторых воплощениях обратно-мицеллярная система не включает липосомы, нуклеиновые кислоты и/или хелатирующие агенты.

Активный агент.

В некоторых воплощениях обратно-мицеллярная система, описанная в настоящем описании, может необязательно включать активный агент. Активный агент представляет собой соединение, способное

предупреждать и/или лечить повреждение, вызванное ионизирующим излучением любого типа, и способное повышать эффективность обратно-мицеллярной системы *per se*.

В других воплощениях активный агент не используется за его радионуклидные или хелатирующие/секвестрирующие металлы свойства. Например, в некоторых воплощениях обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, свободны от хелатирующих/секвестрирующих агентов, раскрытых в публ. заявки на патент США № 2017/0035909, полностью включенной в настоящее описание в качестве ссылки. Например, в некоторых воплощениях обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, свободны от ДТРА, бисфосфонатов, берлинской лазури, ЭДТК, триентина, Д-пенициллина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НО-РО), меркаптоацетилглицерина (MAG3), хелатирующих пептидов, их производных и их комбинаций.

В других воплощениях обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, свободны от нуклеиновых кислот (например, ДНК, РНК), как описано в патенте США № 9452136, полностью включенном в настоящее описание в качестве ссылки.

В других воплощениях обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, свободны от цианомостиковых металллических наночастиц, описанных в WO 2017/005899, полностью включенной в настоящее описание в качестве ссылки.

В одном воплощении активный агент может представлять собой соединение, неизвестное на известном уровне техники, которое применимо для предупреждения и/или лечения повреждения, вызванного воздействием ионизирующего излучения любого типа.

В другом воплощении активный агент может представлять собой соединение для предупреждения и/или лечения повреждения, вызванного воздействием ионизирующего излучения любого типа, известное на известном уровне техники.

В некоторых воплощениях активный агент включает один или несколько элементов из числа марганца, лития, селена, меди и/или цинка. В отдельных воплощениях активный агент представляет собой фармацевтически приемлемую соль марганца, такую как сульфат марганца; фармацевтически приемлемую соль лития, такую как цитрат лития; фармацевтически приемлемую соль селена, такую как селенит натрия или селеносодержащий сульфат; фармацевтически приемлемую соль меди, такую как сульфат меди; и/или фармацевтически приемлемую соль цинка, такую как сульфат цинка. В других отдельных воплощениях обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, включают по меньшей мере 300 мкг/г марганца или по меньшей мере 500 мкг/г марганца; по меньшей мере 600 мкг/г лития; по меньшей мере 100 мкг/г селена, по меньшей мере 100 мкг/г меди и/или по меньшей мере 500 мкг/г цинка. В отдельном воплощении обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, включают от 1000 до 2000 мкг/г марганца. Специалист в данной области техники будет способен адаптировать соотношения компонентов обратно-мицеллярной системы и количества активного агента для инкапсулирования любого активного агента в обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании.

Субъект.

"Субъектом" называют организм, которому может быть введена обратно-мицеллярная система. Субъектом может являться человек или животное, не являющееся человеком, такое как млекопитающее.

Лечение.

Раскрытие предполагает различные способы лечения. Например, раскрытие относится к способам лечения субъекта от радиационного повреждения, включающим введение субъекту, на которого воздействовала радиация, эффективного количества обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании.

Термин "лечение" относится к терапевтическому вмешательству, которое уменьшает интенсивность признака или симптома заболевания или патологического состояния после того, как оно начало развиваться. При использовании в настоящем описании термин "уменьшает интенсивность" в отношении заболевания или патологического состояния относится к любому наблюдаемому благоприятному эффекту лечения. Благоприятный эффект может быть очевиден, например, по отсроченному появлению клинических симптомов заболевания у чувствительного субъекта, уменьшению тяжести некоторых или всех клинических симптомов заболевания, замедленному прогрессированию заболевания, улучшению общего состояния или здоровья субъекта, или по другим параметрам, хорошо известным в технике, которые специфичны для определенного заболевания. Выражение "лечение заболевания" относится к подавлению развития болезни до высшей степени, например, у субъекта, который находится в опасности в случае заболевания, такого как рак.

В некоторых воплощениях лечение подавляет радиационное повреждение у субъекта. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту, подвергающемуся лучевой терапии для лечения рака. В отдельных воплощениях раковые клетки являются более чувствительными к лучевой терапии, чем нераковые клетки. В других воплощениях обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, вводят субъекту, получающему радиоизотопы для установления диагноза. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту после окончания боевых действий. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описан-

ной в настоящем описании, вводят субъекту после ядерной атаки или аварии. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту, подвергнутому радиации, но до появления симптомов радиационного повреждения.

Предупреждение.

Раскрытие предполагает различные способы предупреждения. Например, раскрытие относится к способам предупреждения радиационного повреждения у субъекта, включающим введение субъекту в опасности радиационного повреждения эффективного количества обратно-мицеллярной системы.

Термин "предупреждение" заболевания или состояния относится к профилактическому введению композиции субъекту, у которого не проявляются признаки заболевания или проявляются только ранние признаки, с целью уменьшения опасности развития патологии или состояния или уменьшения тяжести патологии или состояния.

В некоторых воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту в опасности воздействия радиации. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту перед лучевой терапией (например, в случае лечения рака). В отдельных воплощениях в ходе лучевой терапии для лечения рака раковые клетки являются более чувствительными к лучевой терапии, чем нерасовые клетки. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту перед введением радиоизотопов для установления диагноза. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту перед началом боевых действий. В других воплощениях эффективное количество обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, вводят субъекту перед началом ядерной атаки или аварии.

Схема приема.

Обратно-мицеллярная система, описанная в настоящем описании, способна абсорбироваться через слизистую оболочку. Обратно-мицеллярную систему можно вводить различными путями, включая трансмукозальный путь, через слизистую оболочку щеки или пермукозально.

При использовании в настоящем описании термины "слизистая оболочка" или "слизистая" относятся к слизистой оболочке, такой как оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта или половых путей. "Трансмуккозальная доставка", "мукозальная доставка", "мукозальное введение" и аналогичные термины, используемые в настоящем описании, относятся к введению композиции через слизистую оболочку. "Трансмуккозальная доставка", "мукозальная доставка", "мукозальное введение" и аналогичные термины включают, но без ограничения, доставку обратно-мицеллярной системы, описанной в настоящем описании, через бронхиальную слизистую оболочку, десну, легочную, назальную, ротовую, буккальную, озофагеальную, вагинальную, ректальную и гастроинтестинальную слизистую оболочку.

Обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, можно вводить в любое время относительно воздействия радиации. В некоторых воплощениях обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, вводят до воздействия ионизирующего излучения, например, за дни до воздействия ионизирующего излучения. В других воплощениях обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, вводят после воздействия ионизирующего излучения, например, в первый день, в первый час или в первые 15 минут после воздействия ионизирующего излучения. В других воплощениях обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, вводят позднее, чем через 24 часа, 48 часов или 96 часов после воздействия ионизирующего излучения. В других воплощениях обратно-мицеллярную систему, описанную в настоящем описании, вводят до и после воздействия ионизирующего излучения.

При использовании в настоящем описании термины "радиозащита" и "радиопротектор (rp)" относятся к обратно-мицеллярным системам, вводимым перед воздействием радиации.

При использовании в настоящем описании термины "радиомитигация" и "радиомитигатор (rm)" относятся к обратно-мицеллярным системам, вводимым после воздействия радиации.

При использовании в настоящем описании термины "радиомитигация/радиопротектор (rpm)" относятся к обратно-мицеллярным системам, вводимым до и после воздействия радиации.

Специалист в данной области техники сможет адаптировать число ежедневных введений обратно-мицеллярной системы, вводимое количество, частоту введения и/или момент, когда лечение начнется или прекратится, с учетом типа и интенсивности излучения.

Специалист в данной области техники сможет адаптировать число ежедневных введений обратно-мицеллярной системы, включающей активный агент, вводимое количество, частоту введения и/или момент, когда лечение начнется или прекратится, с учетом типа и интенсивности излучения и количества активного агента, присутствующего в обратно-мицеллярных системах.

Обратно-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, могут находиться в композиции, также содержащей фармацевтически приемлемый носитель. Некоторые воплощения относятся к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и обратно-мицеллярную систему, включающую ацилглицерин, лецитин, этанол, стерин, воду и, необязательно, активный агент. Фармацевтические композиции могут находиться в форме капсулы, таблетки, аэрозоля, спрея, раствора

или мягкой эластичной желатиновой капсулы.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому фармацевтически приемлемому эксципиенту, наполнителю или носителю, хорошо известному специалисту в данной области техники. Другие добавки, хорошо известные специалисту в данной области техники, такие как стабилизаторы, осушители, связующие вещества или рН-буферы, также могут использоваться в фармацевтических композициях, описанных в настоящем описании. В отдельных воплощениях в фармацевтические композиции включаются эксципиенты, которые промотируют прилипание конечного продукта к слизистой оболочке. В других воплощениях обратнo-мицеллярная система per se или включающая активный агент, может использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами.

Ионизирующее излучение.

Раскрытие относится к обратнo-мицеллярным системам для лечения и/или предупреждения повреждения от излучения, такого как ионизирующее излучение. Ионизирующими излучениями называются корпускулы или волны, имеющие достаточно высокую энергию для ионизации атома или молекулы в живом организме. Корпускулярные излучения включают альфа-, бета-лучи или нейтроны. Электромагнитные волны включают рентгеновское или γ -излучение.

При использовании в настоящем описании "радиационное воздействие" или "облучение" относятся к имеющимся воздействиям или к опасности возможных воздействий ионизирующих излучений. Ионизирующее излучение может исходить из ряда источников, включая, но без ограничения, ядерное событие, аварию на атомной электростанции, международный теракт с грязной бомбой, медицинскую практику, такую как диагностическая ядерная визуализация и терапевтические излучения.

Внешнее и внутреннее облучение относится к местоположению источника излучения. "Воздействие внешнего ионизирующего излучения" относится к местоположению источника вне организма, в то время как "воздействие внутреннего ионизирующего излучения" относится к местоположению источника внутри организма (например, радионуклид, ингалированный, проглоченный или присутствующий в кровотоке, как после инъекции или ранения).

Повреждающее действие ионизирующего излучения.

Степень вызываемых излучением повреждений будет зависеть от длительности, дозы и типа воздействующего излучения и от чувствительности различных тканей и органов. Побочные эффекты излучения можно классифицировать как немедленные, имеющие место во время или непосредственно после воздействия излучения, или как поздние, такие как фиброз, происходящие неделями или месяцами позднее.

При использовании в настоящем описании термин "острый лучевой синдром" или ARS относится к повреждению, вызванному у человека облучением всего тела или части тела при высокой дозе проникающего излучения за очень короткий период времени (обычно в течение нескольких минут). Клинические проявления включают гастроинтестинальный и невровазкулярный субсиндромы.

В некоторых воплощениях облучение потенциально летально. В других воплощениях ионизирующие излучения вызывают последовательные стадии повреждения клеток, тканей и всего организма. Повреждение и гибель клеток является комбинацией прямых и косвенных повреждений от ионизирующего излучения.

Точные механизмы действия обратнo-мицеллярных систем, описанных в настоящем описании, для лечения вызванного излучением повреждения остаются неясными. Без связи с какой-либо теорией, одним объяснением является то, что обратнo-мицеллярные системы, описанные в настоящем описании, действуют на поврежденные клеточные мембраны во всем организме. Активный агент, необязательно включенный в обратнo-мицеллярные системы, доставляется по всему организму и добавляет свою собственную терапевтическую активность в их участки-мишени.

Примеры

Теперь различные воплощения будут описываться конкретно с помощью примеров. Последующее описание конкретных воплощений приводится с целью пояснения и описания. Они не предназначены для того, чтобы быть исчерпывающими или ограничивать раскрытие.

Пример 1. Исследования in vivo действия обратных мицелл на выживаемость облученных мышей за 30 дней.

Образцы.

Образец А.

Растворяют 2,5 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 4,5 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 1,2 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 38,7 г Peseol®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси. К 5,6 г масляной смеси добавляют 0,4 г очищенной воды и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратнo-мицеллярной системы.

Образец В.

К 8,5 г масляной смеси, описанной в примере А, добавляют 0,5 г очищенной воды, содержащей

13,9 мг сульфата марганца (4,5 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратнo-мицеллярной системы, включающей 500 мкг металла марганца/г или 470 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Образец С.

К 5,7 г масляной смеси, описанной в примере А, добавляют 0,3 г очищенной воды, содержащей 5,6 мг сульфата марганца (1,8 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратнo-мицеллярной системы, включающей 300 мкг металла марганца/г или 282 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Образец D.

К 5,6 г масляной смеси, описанной в примере А, добавляют 0,4 г очищенной воды, содержащей 9,3 мг сульфата марганца (3,0 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько мин с образованием обратнo-мицеллярной системы, включающей 500 мкг металла марганца/г или 470 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Образец E.

Растворяют 10,0 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 18,0 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 5,0 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 155,0 г Peseol®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси. К 18,8 г масляной смеси добавляют 1,2 г очищенной воды и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратнo-мицеллярной системы.

Образец F.

К 18,8 г масляной смеси, описанной в примере E, добавляют 1,2 г очищенной воды, содержащей 31,0 мг сульфата марганца (10,0 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратнo-мицеллярной системы, включающей 500 мкг металла марганца/г или 470 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Материалы и методы.

Ниже и в таблице описаны 3 исследования, проведенные в соответствии с Европейскими правилами проведения экспериментов на животных и правилами, принятыми во Франции (Европейская директива 2010/63/EU, сентябрь 22, 2010, и французский декрет 2013-118, 1-е февраля 2013).

Используемыми животными являются неродственные самцы мышины линии Swiss CD1 в возрасте 4,5-6 недель при поступлении в лабораторию. Во время акклиматизации и эксперимента мышам предоставляется свободный доступ к промышленному корму (SSNIFF с 21% сырых белков на первой стадии жизни и во время эксперимента), распределенному в кормушки, и предварительно наполненным подкисленной водой поилкам. Тестовую группу образуют 6 или 12 мышей.

На мышей воздействуют вертикальным пучком рентгеновских лучей (сверху вниз) в 78-79 см от источника (FSD) в камере SARRP с собственной защитой (Small Animal Radiation Research Platform, X-Strahl). Их держат бодрствующими на виду друг друга в ящике из плексигласа по одной особи в клетке.

Вычисляют тотальное облучение тела (ТВІ), составляющее 50% (исследование 1), 90% (исследование 2) или 99,9% (исследование 3), летальное на день 30, т.е. LD50/30; LD_{90/30} или LD_{99,9/30}. Выбирают "среднюю" мощность дозы 0,16 Гр/мин (запрограммированная интенсивность 3,2 мА). Облучение продолжается 35 минут и 54 секунды в случае выхода дозы 5,6 Гр (исследование 1), примерно 39 мин и 42 с в случае выхода дозы 6,2 Гр (исследование 2) и примерно 44 мин в случае выхода дозы 7 Гр (исследование 3). Животные находятся в напряжении, следует принимать во внимание дополнительный стресс, вполне вероятно усиливающийся, когда возрастает длительность ограничения.

Лечения (образцы А-F) вводят мышам через слизистую оболочку прямой кишки с использованием пипетки с наконечниками. Доставку выполняют медленно для того, чтобы не травмировать животное и перекрыть максимальную поверхность слизистой. Несмотря на эту предосторожность, введение наконечников в прямую кишку может вызвать дефекацию. В случае любого подозрения на потерю продукта путем дефекации в пределах 2-3 минут после ректальной инъекции осуществляют второе введение в том же количестве (30 мкл/мышь в 30 г). На практике подавляющее большинство животных испражняются, так что испытатель выполняет вторую интравектальную инъекцию всем животным.

Лечение начинают до облучения и продолжают после облучения (грм) или начинают после облучения (гм).

Конечными точками 3-х исследований является процент выживаемости мышей через 30 дней после ТВІ и эволюция кривых выживаемости в промежуточный период. Выживших мышей умерщвляют обезглавливанием под изофлурановой анестезией в день 77 или 74 (исследование 1) или день 30 (исследования 2 и 3) после воздействия излучения.

Результаты

Лечения	РАДИОЗАЩИТА		РАДИОМИТИГАЦИЯ					Процент выживаемости (%)		
	Время лечения (час, t0 – облучение)							Исслед. 1 LD _{50/30д} n=12/группа	Исслед. 2 LD _{90/30д} n=12/группа	Исслед. 3 LD _{99,9/30д} n=6/группа
	Н-2	Н-1	Н+0,5	Н+2	Н+24	Н+48	Н+96			
Без лечения								58		
Образец А	x	x	x	x	x			83		
Образец В (Mn500)	x	x	x	x	x			92		
Образец В (Mn500)			x	x	x			92		
Без лечения									8	
Образец С (Mn300)	x	x			x				25	
Образец D (Mn500)	x	x			x				33	
Без лечения										0
Образец Е	x	x	x		x	x	x			0
Образец F (Mn500)	x	x	x		x	x	x			33

Исследование 1.

Мышей (n=12/группа), необработанных или обработанных образцом А или В, подвергают ТВІ 5,6 Гр (LD_{50/30}). Мышей из группы образца А обрабатывают обратно-мицеллярной системой путем ректального введения за 1 или 2 часа до ТВІ и через 0,5, 2 и 24 часа после ТВІ. Образец В (марганец в обратных мицеллах) вводят в зависимости от одной из двух схем приема: мышей обрабатывают путем ректального введения за 1 или 2 часа до ТВІ и через 0,5, 2 и 24 часа после ТВІ (группа образца В грп) или обрабатывают путем ректального введения через 0,5, 2 и 24 часа после ТВІ (группа образца В гп). По такому протоколу облучения выживаемость необработанных мышей достигает 58% в день 30 и повышается до 83% для животных, обработанных образцом А (см. фиг. 1А). Выживаемость животных, обработанных образцом В (группы образца В грп и образца В гп) составляет 92% независимо от схемы обработки (см. фиг. 1В).

Исследование 2.

Мышей (n=12/группа), необработанных или обработанных, подвергают ТВІ 6,2 Гр (LD_{90/30}). Мышей обрабатывают путем ректального введения образца С или D, следуя той же схеме: за 1 или 2 часа до ТВІ и через 24 часа после ТВІ. Как видно на фиг. 2. по такому протоколу облучения необработанные мыши показывают выживаемость 8%, и эффективность обработки на 30 день зависит от дозировки марганца в обратно-мицеллярной системе: 300 мкг/г в образце С или 500 мкг/г в образце D, с выживаемостью 25 и 33%, соответственно.

Исследование 3.

Мышей (n=6/группа), необработанных или обработанных образцом Е или F, подвергают ТВІ 7 Гр (LD_{99,9/30}). По этому протоколу облучения мыши, обработанные путем ректального введения обратно-мицеллярной системы (группа образца Е) за 1 или 2 часа до ТВІ и через 0,5, 24, 48 и 96 часов после ТВІ, показывают выживаемость в день 30 0%, как в необработанной группе. Однако в промежуточный период обработка образцом Е продлевает выживаемость на 5 дополнительных дней относительно необработанных мышей. Мыши, обработанные следуя такой же схеме обратно-мицеллярной системой с марганцем (группа образцы F), показывают выживаемость в день 30 33% (см. фиг. 3).

Выводы.

В целом результаты (суммированные в таблице) показывают эффективность обратно-мицеллярной системы per se или включающей марганец в отношении увеличения выживаемости на 30 день обработанных мышей по сравнению с необработанными группами.

Выживаемость животных обратно пропорциональна дозе ТВІ, причем более хорошую эффективность наблюдают по протоколу облучения LD_{50/30} по сравнению с LD_{99,90/30} и LD_{90/30} при одной и той же мощности дозы (0,16 гр/мин). При самой высокой дозе ТВІ (LD_{99,90/30}) добавление марганца в обратно-мицеллярную систему пролонгирует ее промежуточную эффективность за 30 дней.

При LD_{50/30} эффективность обработки обратно-мицеллярной системой не зависит от времени ее начала (т.е., до или после облучения).

Эти результаты предполагают, что обратно-мицеллярная система, описанная в настоящем описании, может являться эффективной медицинской контрмерой против тяжелых и летальных травм, вызванных излучением.

Пример 2. Композиции с высокими концентрациями марганца.

Образец G.

Растворяют 5,0 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в

4,5 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 1,2 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 36,3 г Ресеол®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

К 3,8 г масляной смеси добавляют 0,2 г очищенной воды, содержащей 12,5 мг сульфата марганца (4,0 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратно-мицеллярной системы, включающей 1000 мкг металла марганца/г или 940 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Образец Н.

Растворяют 6,0 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 4,5 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 1,2 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 33,7 г Ресеол®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

К 3,6 г масляной смеси добавляют 0,4 г очищенной воды, содержащей 25,2 мг сульфата марганца (8,0 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратно-мицеллярной системы, включающей 2000 мкг металла марганца/г или 1880 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Образец I.

К 3,6 г масляной смеси, описанной в примере Н, добавляют 0,4 г очищенной воды, содержащей 37,7 мг сульфата марганца (12,2 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратно-мицеллярной системы, включающей 3000 мкг металла марганца/г или 2820 мкг металла марганца/мл (плотность 0,94).

Образец J.

Растворяют 3,8 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 2,2 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 0,6 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 15,4 г Ресеол®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

К 3,5 г масляной смеси добавляют 0,5 г очищенной воды, содержащей 49,3 мг сульфата марганца (16,0 мг металла марганца), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратно-мицеллярной системы, включающей 4000 мкг металла марганца/г или 3800 мкг металла марганца/мл (плотность 0,95).

Пример 3. Композиции с другими активными агентами.

Образец К.

Растворяют 10,0 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 18,0 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 5,0 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 155,0 г Ресеол®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

К 11,3 г масляной смеси добавляют 0,7 г очищенной воды, содержащей 4,0 мг селенсодержащего сульфата (1,2 мг металла селена), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратно-мицеллярной системы, включающей 100 мкг металла селена/г или 94 мкг металла селена/мл (плотность 0,94).

Образец L.

Растворяют 94,0 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 84,6 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 23,5 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 647,9 г Ресеол®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

К 850,0 г масляной смеси добавляют 90,9 г очищенной воды, содержащей 8,2 г цитрата лития (0,6 мг металла лития), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием обратно-мицеллярной системы, включающей 638 мкг металла лития/г или 600 мкг металла лития/мл (плотность 0,94).

Образец M.

Растворяют 3,0 г коммерчески доступного лецитина, содержащего более 94% фосфатидилхолина, в 5,4 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой при 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляют 1,5 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивают в тех же условиях. К смеси добавляют 46,5 г Ресеол®, и перемешивают магнитной мешалкой при 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

К 1,9 г масляной смеси добавляют 0,1 г очищенной воды, содержащей 2,8 мг сульфата цинка (1,0 мг металла цинка), и перемешивают при комнатной температуре несколько минут с образованием

ем обратно-мицеллярной системы, включающей 500 мкг металла цинка/г или 470 мкг металла цинка/мл (плотность 0,94).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение обратно-мицеллярной системы для лечения субъекта, на которого воздействовало излучение, и/или при предупреждении радиационного повреждения у субъекта в опасности воздействия излучения,

где обратно-мицеллярная система включает по меньшей мере стерин, 50-90% ацилглицерина, 1-20% лецитина, этанол и воду, и массовое отношение лецитина к ацилглицерину составляет от 0,05 до 0,4, и

где обратно-мицеллярная система включает по меньшей мере 300 мкг/г марганца качестве активного агента,

где обратно-мицеллярная система свободна от хелатора и

где обратно-мицеллярная система свободна от цианомостиковых металлических наночастиц.

2. Применение по п.1, где обратно-мицеллярная система включает 5-15% лецитина.

3. Применение по любому из пп.1 или 2, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту в опасности воздействия радиации.

4. Применение по п.3, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту перед воздействием лучевой терапии.

5. Применение по п.3, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту перед воздействием лучевой терапии для лечения рака или перед введением радиоизотопов для диагностики.

6. Применение по п.5, где после лучевой терапии для лечения рака раковые клетки являются более чувствительными к лучевой терапии, чем нераковые клетки.

7. Применение по п.3, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту перед участием субъекта в военных действиях.

8. Применение по п.3, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту до ядерной атаки или аварии.

9. Применение по любому из пп.1, 2, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту, подвергшемуся воздействию радиации.

10. Применение по п.9, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту, подвергшемуся воздействию лучевой терапии.

11. Применение по п.9, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту, подвергшемуся воздействию лучевой терапии для лечения рака.

12. Применение по п.11, где раковые клетки являются более чувствительными к лучевой терапии, чем нераковые клетки.

13. Применение по п.9, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту после военных действий.

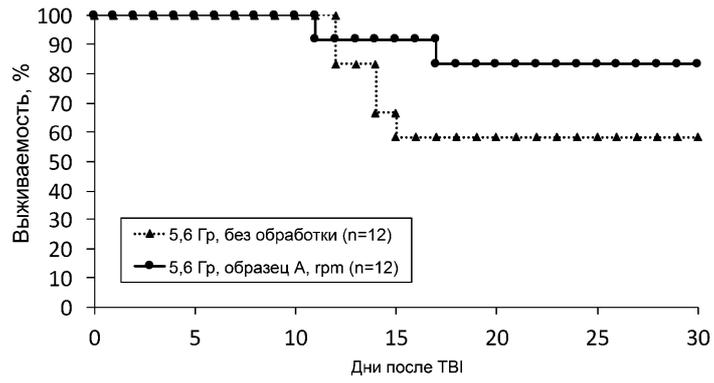
14. Применение по п.9, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту после ядерной атаки или аварии.

15. Применение по п.9, включающее введение эффективного количества обратно-мицеллярной системы субъекту, подвергшемуся воздействию радиоизотопов для диагностики.

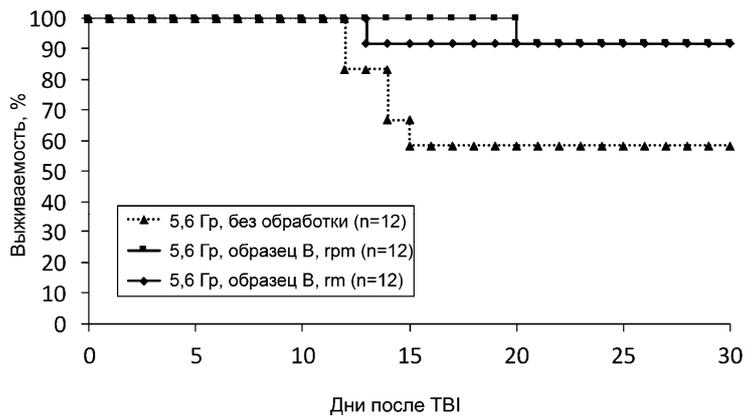
16. Применение по любому из пп.1-15, где марганец распределяется равномерно по всем клеткам организма.

17. Применение по любому из пп.1-16, где обратно-мицеллярную систему вводят пермукозально.

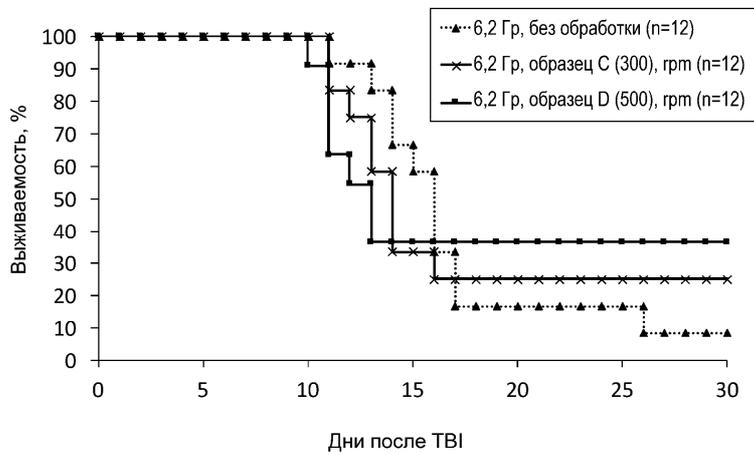
18. Применение по любому из пп.1-17, где обратно-мицеллярная система свободна от ДТРА, бисфосфонатов, берлинской лазури, ЭДТК, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилглицерина (MAG3), хелатирующих пептидов, их комбинаций.



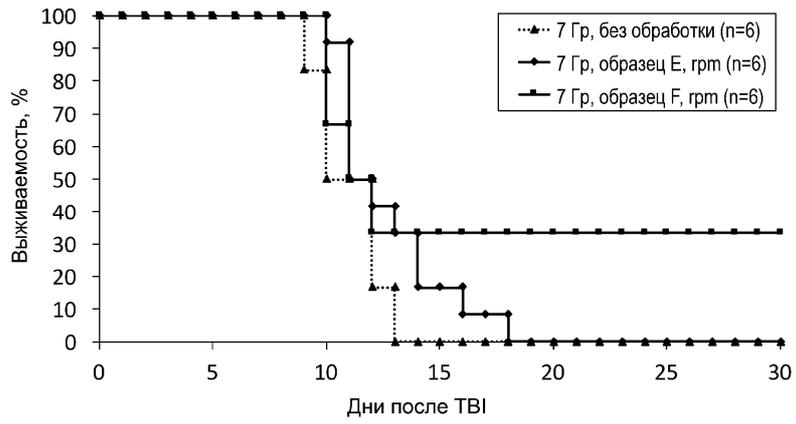
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 2



Фиг. 3

