

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 036**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 35/10 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2006 E 06733214 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 1864674**

54 Título: **Procedimiento para producir medios de protección de un organismo contra la radiación ionizante**

30 Prioridad:

17.02.2005 RU 2005104289

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2013

73 Titular/es:

**RDINNOVATION APS (100.0%)
FREDERIKSBORGGADE 18, 4
1360, DK**

72 Inventor/es:

**SHIPOV, VALERY PAVLOVICH;
PIGAREV, EVGENY SERGEEVICH;
FEDOROS, ELENA IVANOVNA y
TROFIMOVA, NADEZHDA PETROVNA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 434 036 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir medios de protección de un organismo contra la radiación ionizante

Campo de la invención

5 La invención se refiere a procedimientos para producir medios de protección, basados en sustancias naturales, de un organismo contra la radiación ionizante o, más exactamente, a procedimientos para producir dichas sustancias a partir de compuestos húmicos, y que pueden usarse en el desarrollo de compuestos farmacéuticos para atenuar las consecuencias adversas de la exposición de seres vivos a la radiación externa y para acelerar la excreción de metales pesados (incluyendo los radioactivos) del organismo.

Técnica anterior

10 Normalmente, las sustancias que pueden proteger a un organismo vivo de los efectos externos de la radiación ionizante se denominan radioprotectores. Por norma, los radioprotectores son eficaces cuando se administran en un corto periodo de tiempo (normalmente 10-30 minutos) antes de la exposición a la radiación.

15 Entre los radioprotectores, actualmente hay dos clases de compuestos considerados como más eficaces: las mercaptoalquilaminas y las indolilalquilaminas [1]. (1. E.N. Goncharenko, Yu.B. Kudryashov. Chemical protection against radiation injury. Moscú, Moscow State University, 1985, 147 págs. (en ruso).

A pesar de su eficacia demostrada, el uso de estas preparaciones es limitado debido a su alta toxicidad.

Además, estas preparaciones, al igual que muchos otros radioprotectores, presentan baja eficacia cuando se usan después de exposición a radiación (con fines medicinales/terapéuticos).

20 Como procedimientos especiales para la protección contra lesiones por radiación se incluyen las medidas para acelerar la excreción de los radionúclidos que han entrado en el organismo y que están presentes en sus órganos y tejidos. Los radionúclidos incorporados en el organismo producen una radiación denominada interna, que tiene algunas diferencias de la externa, cuando la fuente de radiación afecta al organismo desde el medio externo. En particular, el peligro de la radiación interna se produce no solo por la radiación gamma con su alto poder penetrante (como ocurre en el caso de la exposición externa), sino también por la radiación beta y especialmente alfa, menos penetrante en el organismo en caso de radiación externa. Las lesiones por radiación en caso de radiación interna también dependen de la semivida del radionúclido, de su distribución en los tejidos y de la tasa de excreción del organismo.

30 Junto con los procedimientos mecánicos (sauna frecuente para aumentar la transpiración, lavado colónico gastrointestinal, etc.), se usan preparaciones (normalmente absorbentes y agentes formadores de complejos) para unir los radionúclidos dentro de estructuras rápidamente excretadas del organismo.

35 Previamente conocido es el uso de sustancias húmicas para la descontaminación de suelo contaminado por radionúclidos, por ejemplo, el procedimiento descrito en (A, Federación Rusa, N° 208898). El procedimiento implica tratamiento del objeto en cuestión con ácidos de origen húmico (sustancias húmicas) que contienen agua con posterior retirada de contaminantes radioactivos de la solución. El tratamiento se efectúa usando aguas naturales de áreas climáticas húmedas que contienen al menos 60 mg/l de ácidos fúlvicos, con un pH de 3,5 a 6,5.

Los autores del presente documento no descubrieron indicios del uso de sustancias húmicas para la eliminación de radionúclidos de un organismo.

40 Previamente conocido es un procedimiento para producir medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes, concretamente una sustancia con propiedades radioprotectoras (Patente de la Federación Rusa N° 21883124) a partir de materiales de origen natural, de acuerdo con los que las sustancias húmicas derivan de materias primas naturales, tratándose posteriormente una solución acuosa de dichas sustancias húmicas con molibdato de amonio. Dicho tratamiento con molibdato de amonio se realiza a la temperatura de 40 ± 5 °C con irradiación de ondas de ultrasonido con la densidad de potencia de 40 W/cm^3 y la frecuencia de 22 kHz durante 4 a 8 minutos. El procedimiento utiliza sustancias húmicas obtenidas de la oxidación de la lignina presente en la madera.

45 Se ensayó la eficacia radioprotectora de la sustancia obtenida. La investigación ha demostrado que la sustancia obtenida es eficaz como un radioprotector en caso de irradiación generalizada relativamente uniforme de ratones en los intervalos de dosis que afectan a la médula ósea y al intestino.

50 Se ha mostrado experimentalmente que las sustancias húmicas, entre las más activas, son las sustancias solubles en agua con un peso molecular en el intervalo de 500-10000 daltons. Los componentes de mayor peso molecular son menos activos debido a la baja solubilidad y a la pésima captación por el organismo.

En soluciones concentradas (superiores a 0,5-1 %), las sustancias húmicas experimentan frecuentes interacciones intermoleculares, en concreto, las reacciones de condensación y polimerización, que dan como resultado un aumento del peso molecular promedio.

Esto conduce a la no homogeneidad del producto, a la aparición de precipitados, a cambios en las propiedades físico-químicas y a inestabilidad de las preparaciones durante el almacenaje. Por tanto, cuando la preparación obtenida por el procedimiento conocido, se almacena en condiciones de envejecimiento artificiales durante un corto periodo de tiempo, tal como 10-20 días, muestra la presencia de inclusiones extrañas (compuestos de alto peso molecular) y cambios de color que confirman la degradación de las propiedades físico-químicas de la preparación.

5

La presente invención se basa en el problema de desarrollar un procedimiento para la producción de una preparación para la protección contra las radiaciones ionizantes que permita producir una preparación más homogénea con una mejor estabilidad durante el almacenaje reduciendo el contenido relativo de compuestos de alto peso molecular.

10 El problema se resuelve usando el procedimiento de producción de un fármaco para la protección contra radiaciones ionizantes basado en sustancias húmicas, como se define en la reivindicación 1, en el que la solución acuosa, que contiene sustancias húmicas y molibdato de amonio, se trata con ondas de irradiación; de acuerdo con la invención, el contenido de molibdato de amonio se selecciona en el intervalo de hasta 0,4 partes en peso por 1 parte de sustancias húmicas, realizándose el tratamiento hasta que la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular se reduzca al nivel del 5 % o menor.

15

Se ha establecido experimentalmente que la reducción de la fracción de alto peso molecular por debajo de dicho nivel permite una mejora sustancial de homogeneidad de la preparación y de su estabilidad durante el almacenaje.

Para la irradiación las ondas pueden seleccionarse razonablemente en el intervalo ultrasónico, con frecuencias de 18 kHz a 66 kHz y una densidad de potencia de 0,5 a 5 W/cm³.

20 El procedimiento del tratamiento es el más eficaz a la densidad de potencia de irradiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 22 kHz durante 5 a 20 minutos.

20

La irradiación también puede realizarse con microondas en el intervalo de frecuencia de 0,3 a 30 GHz y a una potencia de 0,5 a 50 kW; para el tratamiento más eficaz a la densidad de potencia de irradiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 2,45 GHz, manteniéndose el producto a tratar a la temperatura de 60-70 °C durante 30 a 90 minutos.

25 Las sustancias húmicas se producen más expedientemente a partir de la oxidación de la lignina presente en la madera, que permite conseguir buena reproducibilidad de resultados.

25

La invención se ilustra mediante los dibujos, en los que:

la Fig. 1 presenta la dinámica del contenido de cobre en la sangre de ratones durante el uso de las preparaciones producidas por un procedimiento previamente conocido y por el procedimiento de acuerdo con la invención;

30

la Fig. 2 presenta la dinámica del contenido de cobre en la orina de ratones durante el uso de las preparaciones producidas por un procedimiento previamente conocido y por el procedimiento de acuerdo con la invención;

la Fig. 3 presenta las propiedades de las sustancias húmicas en función de la duración del tratamiento durante un régimen de tratamiento determinado;

35

la Fig. 4 presenta las propiedades de las sustancias húmicas en función de la duración del tratamiento de otro régimen de tratamiento determinado;

A continuación se describen ejemplos de implementación del procedimiento de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1

40 Para comparar las propiedades de las preparaciones producidas por el procedimiento conocido frente al procedimiento reivindicado se produjeron diversas preparaciones.

40

Todas las preparaciones se produjeron por irradiación de ondas de la solución acuosa de las sustancias húmicas.

Para la Preparación 1 (Prep. 1 en las tablas), durante la irradiación de ondas de acuerdo con el procedimiento prototipo, la solución acuosa de las sustancias húmicas se dopó con 0,4 g de molibdato de amonio en polvo por 1 g de sustancias húmicas.

45 La Preparación 2 (Prep. 2 en las tablas) se obtuvo de la misma manera, pero a la proporción de 0,2:1 de molibdato de amonio con respecto a las sustancias húmicas.

45

La Preparación 3 (Prep. 3 en las tablas) no contenía molibdato de amonio. La eficacia radioprotectora de las sustancias producidas por el procedimiento sugerido se sometió a ensayo en ratones macho mestizos que pesaban 18 a 20 g.

50 La irradiación se realizó con un aparato de rayos X que tenía los siguientes parámetros: tensión de 180 kV, corriente de 15 mA, filtro de 0,5 mm Cu + 1,0 mm Al, distancia focal de 70 cm, tasa de dosis de 0,355 Gy/min en dirección dorsoventral. Diferentes grupos de animales recibieron dosis de radiación absorbida de 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 20 Gy.

50

5 Para realizar la irradiación, grupos de 10 ratones se dispusieron en recipientes de plástico. La eficacia de la irradiación se controló usando irradiación falsa, en la que los animales que estaban en los recipientes de plástico se dispusieron en el aparato de rayos X con tensión anódica desconectada durante el mismo periodo de tiempo que el de la irradiación real. Los grupos de animales de ensayo y de control se irradiaron simultáneamente y posteriormente se mantuvieron en condiciones estándar. El control de la dosis se realizó usando dosímetros personales.

10 Las sustancias producidas (Preparaciones 1, 2 y 3) en forma de solución al 1 % en la solución salina normal se administraron a los animales de ensayo por vía intramuscular a 0,2 ml (dando como resultado la dosis de 100 mg/kg, o 2 mg por animal). Las preparaciones se inyectaron diariamente durante 5, 4, 3 y 2 días antes de la irradiación. La dosis total de las preparaciones para 4 días fue de 400 mg/kg (8 mg por animal).

15 Para estudiar la eficacia radiomodificadora de las preparaciones en cuestión, los grupos de ratones de control recibieron una inyección con solución salina normal mediante el mismo esquema, después de lo cual los ratones se sometieron a irradiación como se ha descrito anteriormente.

Los animales en los grupos de ensayo y de control se mantuvieron en observación durante un mes antes de la irradiación y 30 días después de la irradiación.

La investigación ha demostrado que la sustancia obtenida es eficaz como un radioprotector en caso de irradiación generalizada relativamente uniforme de ratones en los intervalos de dosis que afectan a la médula ósea y al intestino.

Los resultados del experimento se presentan en las Tablas 1-4.

20 La Tabla 1 presenta la dinámica de mortalidad de los ratones después de irradiación a diferentes dosis. La Tabla 2 presenta la mortalidad y la supervivencia de los ratones después de irradiación a diferentes dosis junto con datos de eficacia radioprotectora de las preparaciones en cuestión.

Tabla 1

Dinámica de mortalidad de los ratones después de irradiación																		
Dosis, Gy	Preparación	Número de ratones	Tiempo de estudio después irradiación, días															
			3	4	5	6	8	9	10	11	12	13	14	15	18	20	21	26
4	Control	10																
	Prep. 1	10																
	Prep. 2	10																
	Prep. 3	10																
6	Control	10																
	Prep. 1	10																
	Prep. 2	10																
	Prep. 3	10																
8	Control	10	1	2														
	Prep. 1	10				1												
	Prep. 2	10			1													
	Prep. 3	10		1		1												
10	Control	10	1	9														
	Prep. 1	10		1	4	1	1	3										
	Prep. 2	10	2	2	2		4											
	Prep. 3	10	2	3	1	4												

Tabla 2

Dinámica de mortalidad y supervivencia de los ratones después de la irradiación							
Dosis, Gy	Preparación	% de mortalidad	% de supervivencia	Tiempo medio de supervivencia para la pérdida de animales	% de protección	Índice de Supervivencia	Coefficiente de Protección
4	Control	20	80	16			
	Prep. 1	10	90	21	10	1,125	0,5
	Prep. 2	10	90	21	10	1,125	0,5
	Prep. 3	10	90	20	10	1,125	0,5
6	Control	70	30	14			
	Prep. 1	20	80	17	50	2,67	0,71
	Prep. 2	20	80	16	50	2,67	0,71
	Prep. 3	20	80	14,5	50	2,67	0,71
8	Control	100	0				
	Prep. 1	80	20	14,5	20	-	0,2
	Prep. 2	90	10	12,04	10	-	0,1
	Prep. 3	90	10	11	10	-	0,1
10	Control	100	0	3,22			
	Prep. 1	100	0	6,5	0	-	0
	Prep. 2	100	0	5,14	0	-	0
	Prep. 3	100	0	4,7	0	-	0

Como criterios para evaluar la eficacia radiomodificadora de las preparaciones se usaron los siguientes parámetros.

El porcentaje de mortalidad se calculó dividiendo el número total de pérdida de ratones entre el número total en el grupo y multiplicando la proporción por 100.

- 5 El porcentaje de supervivencia es el valor complementario al porcentaje de mortalidad. El tiempo medio de supervivencia para la pérdida de animales se calculó sumando el número de días entre la irradiación y la muerte de cada pérdida de animal, y dividiendo esta cantidad entre el número total de pérdida de animales en el grupo de estudio. El tiempo medio de supervivencia se expresó en días.

- 10 El porcentaje de protección de la preparación se calculó como la diferencia en los porcentajes de supervivencia entre los grupos de animales de estudio y de control.

El índice de supervivencia (IS) se calculó como la proporción de porcentaje de supervivencia para el grupo de ratones de estudio con respecto al del grupo de ratones de control.

El coeficiente de protección (Kp) se calculó como la proporción de la diferencia del porcentaje de mortalidad entre los grupos de control y de estudio con respecto al porcentaje de mortalidad en el grupo de control:

- 15 **$$Kp = (\% \text{ de mortalidad del grupo de control} - \% \text{ de mortalidad del grupo de estudio}) / \% \text{ de mortalidad del grupo de control}$$**

El factor de modificación de dosis (FMD) se calculó como la proporción de dosis de irradiación que produce el mismo efecto biológico (en particular, DL50/30 y DL50/5) con las preparaciones propuestas y sin ellas:

$$FMD = DL50/30 \text{ con preparación} / DL50/30 \text{ sin preparación}$$

- 20 A partir de la Tabla 1 puede observarse que la mortalidad de los animales que no recibieron protección farmacéutica se detectó que comenzaba a partir de la dosis de 4 Gy; para la dosis de 8 Gy, ningún animal sobrevivió después de la irradiación. Una determinación de los indicadores de dosis letal dio como resultado una DL16/30 = 3,50 Gy, una DL50/30 = 5,33 Gy y una DL84/30 = 7,15 Gy.

El tiempo medio de supervivencia de pérdida de animales después de la irradiación con dosis que afectan a la médula ósea varió de 16 días (para 4 Gy) a 9 días (para 8 Gy). Después de la irradiación con dosis que afectan al intestino (10 Gy), se observó una mortalidad del 100 % con un tiempo medio de supervivencia de 3,22 días.

5 Como puede observarse a partir de la Tabla 2, el uso preventivo de las preparaciones propuestas conduce a una disminución en la mortalidad de los animales. Después de la administración preventiva, se obtuvieron las siguientes características de mortalidad: DL16/30 = 4,71 Gy, DL50/50 = 6,56 Gy, DL84/30 = 8,75 Gy (Preparación 1); 8,41 Gy (Preparación 2); 8,26 Gy (Preparación 3).

10 El FMD de las preparaciones propuestas equivalió a 1,28 para los ratones irradiados con la dosis letal mínima, a 1,26 para la dosis letal media y a 1,27, 1,25 y 1,24 (preparaciones 1, 2 y 3, respectivamente) para la dosis letal absoluta mínima; por tanto, para los ratones irradiados con dosis que afectan a la médula ósea (4 a 8 Gy), el FMD permaneció prácticamente invariable con un aumento de dosis.

15 La administración preventiva de las preparaciones producidas ha demostrado que la Preparación 1 (con molibdato de amonio en la proporción de 0,4:1 con respecto a las sustancias húmicas) tiene el efecto radioprotector más alto aumentando a un factor de 2 el tiempo de supervivencia de la pérdida de animales después de irradiación de 10 Gy, mientras que la Preparación 2 (para el procedimiento prototipo, con la proporción 0,2:1 de molibdato de amonio con respecto a sustancias húmicas) aumenta a un factor de 1,6 el tiempo de supervivencia y la Preparación 3 (sin molibdato de amonio) a un factor de 1,5.

Ejemplo 2

20 Se ensayaron las propiedades formadoras de complejo de las sustancias producidas (usadas para protección contra intoxicación con metales pesados, incluyendo los radioactivos) en ratones macho mestizos que pesaban 18-20 g. Se seleccionó cobre como metal pesado; que se administró a los animales por vía oral en forma de sulfato de cobre a una sola dosis de 500 mg/kg (aprox. 10 mg por animal), que es equivalente a 200 mg/kg (o 4 mg por animal) de cobre elemental. Para la administración, la cantidad calculada de sulfato de cobre se disolvió en 0,5 ml de solución salina normal.

25 El grupo de control recibió solo sulfato de cobre. Los grupos de estudio recibieron adicionalmente las sustancias producidas de acuerdo con el Ejemplo 1 (Preparación 1, Preparación 2 y Preparación 3). Estas sustancias en forma de solución al 1 % en la solución salina normal se administraron a los animales de ensayo por vía intraperitoneal a 0,2 ml (dando como resultado la dosis de 100 mg/kg, o 2 mg por animal). Para roedores, la inyección intraperitoneal es equivalente a la intravenosa. Las preparaciones se inyectaron diariamente los días -1, 0, 1 y 2 del experimento. 30 La dosis total de las preparaciones para 4 días fue de 400 mg/kg (8 mg por animal).

Se usó Trilon B (etilendiamina tetraacetato disódico (EDTA)) como una preparación de referencia. La preparación de referencia se inyectó mediante el mismo esquema que el de las Preparaciones 1-3, 0,2 ml de solución al 0,5 % por vía intraperitoneal los días -1, 0, 1 y 2 del experimento.

35 Se examinaron las concentraciones de cobre en la sangre y en la orina de los animales. El esquema de muestreo se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3

Esquema del experimento									
Grupos	Número de animales en el grupo	Tiempo de muestreo del material biológico (horas después de la administración del sulfato de cobre)							
	32	4	8	12	24	48	72	120	192
Control	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Preparación 1	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Preparación 1	32	4	4	4	4	4	4	4	4
Preparación 1	32	4	4	4	4	4	4	4	4
EDTA	32	4	4	4	4	4	4	4	4

40 La dinámica del contenido de cobre en la sangre de los animales de estudio se presenta en la Fig. 1. El eje horizontal representa el tiempo de muestreo, el eje vertical el nivel de cobre (µg/g) en la sangre de los ratones. Las curvas 1, 2 y 3 presentan la dinámica de los niveles de cobre en la sangre de los ratones a los que se administran las Preparaciones 1, 2 y 3, respectivamente, la curva 4 presenta la dinámica de los niveles de cobre en la sangre de

los ratones a los que se administra EDTA, la curva 5 presenta los datos del grupo de control. Se ha demostrado que las concentraciones de cobre en sangre aumentan a las 12-24 primeras horas del estudio y después comienzan a disminuir. En los grupos de estudio, se encontró que los niveles de cobre en sangre disminuían de manera más rápida en comparación con el grupo de control. Las preparaciones 1 y 2 (con molibdato de amonio) fueron ligeramente menos eficaces que la Preparación 3 (sin molibdato de amonio).

La dinámica de la excreción de cobre con la orina se muestra en la Fig. 2, representando el eje horizontal el tiempo de muestreo y el eje vertical la concentración de cobre en la orina de los ratones ($\mu\text{g/g}$). Las curvas 6, 7 y 8 muestran la dinámica de las Preparaciones 1, 2 y 3, respectivamente, la curva 9 la de EDTA, la curva 10 la del grupo de control. Las curvas revelan que los metales pesados se excretan de manera más rápida y más completamente en los grupos de estudio en comparación con el grupo de control. Las Preparaciones 1 y 2 (sin molibdato de amonio) fueron ligeramente menos eficaces que la Preparación 3 (sin molibdato de amonio).

Ejemplo 3

Las preparaciones a investigar se produjeron de la misma manera que la indicada en los Ejemplos 1 o 2, con la salvedad de la duración de la exposición a ultrasonidos. El tiempo de exposición varió de 1 a 180 minutos. Se comprobó el índice de color de las preparaciones (D_{445}/D_{665}), cuyos cambios confirman indirectamente el progreso de los procesos de condensación y de polimerización molecular y el peso molecular. El índice de color se midió para soluciones de concentración normalizadas al 0,001 % usando un espectrofotómetro con una célula de 10 mm. El peso molecular se evaluó por cromatografía de capa fina en placas Silufol de Chemapol (República Checa) usando el eluyente estándar en la concentración de 1:4. El nivel de fracción de alto peso molecular (X, %) se evaluó comparando la intensidad de color de la mancha de partida con la de la mancha residual después de la elución. En la Fig. 3 se representa la dependencia de las propiedades de las sustancias húmicas en la preparación sobre la duración de la exposición a ultrasonidos a la densidad de potencia de $0,5 \text{ W/cm}^3$ y a la frecuencia de 22 kHz. La curva 11 muestra la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular en función del tiempo de exposición, la curva 12 muestra el índice de color en función del tiempo de exposición. A partir de la Fig. 3 puede observarse que a medida que aumenta el tiempo de exposición a ultrasonidos a los parámetros de irradiación de onda determinados, la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular disminuye sistemáticamente del 18 % al 1,5 %, mientras que el índice de color disminuye primero de 0,7 a 0,35 en el intervalo de 1 a 30 minutos, aumentando después de nuevo a 0,69. Por tanto, en el intervalo de tiempo de exposición de 10 a 30 minutos, se consigue el mejor efecto de dispersión a la frecuencia y potencia determinadas.

Ejemplo 4

Las preparaciones se produjeron de la misma manera que la indicada en los Ejemplos 1 o 2, con la salvedad de los regímenes de exposición a ultrasonidos. El tratamiento se realizó con la densidad de potencia de 5 W/cm^3 y la frecuencia de 66 kHz. El tiempo de exposición varió de 2 a 30 segundos. El peso molecular y el índice de color de la sustancia producida se evaluaron como se describe en el Ejemplo 3. En la Fig. 4 se representa la dependencia de las propiedades de las sustancias húmicas en la preparación sobre la duración de la exposición a ultrasonidos a la densidad de potencia de 5 W/cm^3 y a la frecuencia de 66 kHz. La curva 13 ilustra la dependencia de la fracción de las sustancias húmicas de alto peso molecular sobre el tiempo de exposición, la curva 14 ilustra la dependencia del índice de color de la solución sobre el tiempo de exposición para los parámetros de irradiación de onda determinados.

A medida que aumentan los tiempos de exposición a ultrasonidos a la frecuencia de 66 kHz y a la densidad de potencia de 5 W/cm^3 , la fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular disminuye sistemáticamente, observándose los valores óptimos del índice de color para tiempos de exposición de 5 a 20 segundos.

El resultado de los experimentos realizados ha demostrado que se consiguen resultados similares en diferentes regímenes de tratamiento con ultrasonido, disminuyendo el tiempo de exposición con el aumento de la potencia y frecuencia ultrasonido.

Ejemplo 5

Las preparaciones se produjeron de manera similar a la descrita en los Ejemplos 1 y 2, con la salvedad del tratamiento con ondas. En este caso, la dispersión se realizó por tratamiento con microondas a la potencia de 0,5 kW y a la frecuencia de 2,45 GHz, manteniendo la temperatura en el intervalo de 40-50 °C.

En la Tabla 4 se presenta el efecto del tiempo de exposición a microondas (a la potencia de 0,5 kW y a la frecuencia de 2,45 GHz) sobre las propiedades de la preparación.

Tabla 4

Tiempo de exposición, minutos									
	10	20	30	60	90	120	180	240	300
D ₄₄₅ /D ₆₆₅	0,74	0,65	0,50	0,46	0,44	0,45	0,50	0,68	0,76
X, %	18	12	8	5	3	3	2,5	2	2

A partir de la tabla puede observarse que el tratamiento de la preparación con microondas durante 60-120 minutos proporciona las mejores características del producto en cuanto al índice de color y fracción de sustancias húmicas de alto peso molecular y que puede usarse en lugar del tratamiento con ultrasonido.

5 **Ejemplo 6**

La estabilidad de las preparaciones producidas como se describe en los Ejemplos 3-4 y que tenían los parámetros de peso molecular e índice de color óptimos se estudió en experimentos de “envejecimiento artificial”, que implican el almacenaje de las preparaciones a la temperatura de 60 °C durante 45 días. Los criterios de estabilidad incluyen el pH, el contenido de agregados moleculares (que aparecen como inclusiones extrañas según análisis fluorimétrico) y cambios en el índice de color. Los resultados principales se presentan a continuación.

10

En la Tabla 5 se presentan los cambios de pH de las soluciones de las preparaciones producidas según diferentes variantes del procedimiento reivindicado cuando se almacenan en condiciones de “envejecimiento acelerado”.

Las abreviaturas de los regímenes de tratamiento mostrados la tabla son: US para tratamiento con ultrasonido, MW para tratamiento con microondas.

15 Tabla 5

pH de una solución de la preparación durante el almacenaje					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
US 22 kHz 10 minutos	8,70	8,79	8,82	8,82	8,78
US 22 kHz 60 minutos	8,80	8,78	8,83	8,76	8,76
US 66 kHz 5 segundos	8,80	8,80	8,81	8,80	8,82
US 66 kHz 20 segundos	8,79	8,84	8,81	8,80	8,81
MW 2,45 GHz 60 minutos	8,71	8,77	8,75	8,70	8,80
MW 2,45 GHz 120 minutos	8,75	8,81	8,78	8,84	8,80
Prototipo	8,79	8,82	8,71	8,68	8,63

La cantidad de especímenes que revelan inclusiones extrañas según análisis fluorimétrico (en una serie de 100 especímenes) durante el almacenaje en condiciones de “envejecimiento acelerado” de los especímenes de preparación producidos según diferentes variantes del procedimiento reivindicado se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Cantidad de especímenes con inclusiones extrañas (en una serie de 100 especímenes)					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
US 22 kHz 10 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	1	1
US 22 kHz 60 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
US 66 kHz 5 segundos	Ninguna	Ninguna	1	Ninguna	1
US 66 kHz 20 segundos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	1	Ninguna
MW 2,45 GHz 60 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	1

20

(continuación)

Cantidad de especímenes con inclusiones extrañas (en una serie de 100 especímenes)					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
MW 2,45 GHz 120 minutos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Prototipo	1	1	2	1	2

Los cambios de índice de color de los especímenes de preparación producidos por diferentes variantes de procedimiento durante el almacenaje en condiciones de "envejecimiento acelerado" se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

D ₄₄₅ /D ₆₆₅					
Preparación, procedimiento de producción	Solución inicial	10 días	20 días	30 días	45 días
US 22 kHz 10 minutos	0,50	0,52	0,51	0,49	0,52
US 22 kHz 60 minutos	0,45	0,44	0,46	0,48	0,48
US 66 kHz 5 segundos	0,44	0,40	0,41	0,43	0,42
US 66 kHz 20 segundos	0,43	0,46	0,45	0,43	0,46
MW 2,45 GHz 60 minutos	0,46	0,47	0,51	0,53	0,49
MW 2,45 GHz 120 minutos	0,45	0,47	0,50	0,52	0,50
Prototipo	0,55	0,61	0,67	0,68	0,71

- 5 El ensayo de "envejecimiento acelerado" ha demostrado que las preparaciones producidas de acuerdo con la invención presentan mejores características de estabilidad (concretamente, en cuanto al índice de color y la aparición de inclusiones extrañas) al final del periodo de envejecimiento acelerado, en comparación con el prototipo. Los datos de acidez continúan siendo aproximadamente los mismos para los especímenes producidos por el procedimiento reivindicado y los producidos por el procedimiento prototipo.
- 10 También se encontró que la preparación propuesta era activa como fármaco tanto radioprotector (es decir, era eficaz cuando se administraba después de irradiación) como terapéutico para acelerar la excreción de radionúclidos del organismo ya dañado por radiación, variando su actividad hacia uno u otro, dependiendo del contenido de molibdato de amonio.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de producción de medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes basado en sustancias húmicas, en el que la solución acuosa que contiene sustancias húmicas y molibdato de amonio se trata con irradiación de ondas, **caracterizado porque** el contenido de molibdato de amonio se selecciona en el intervalo de hasta 0,4 partes en peso por 1 parte de sustancias húmicas, efectuándose el tratamiento hasta que la fracción de sustancias húmicas con un peso molecular superior a 10.000 Daltons se reduzca a un nivel del 5 % o inferior.
2. Procedimiento de producción de medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la radiación de ondas se selecciona en el intervalo de frecuencia ultrasónica de 18 kHz a 66 kHz, con la densidad de potencia de irradiación en el intervalo de 0,5 a 5 W/cm³.
- 10 3. Procedimiento de producción de medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el tratamiento se realiza a la densidad de potencia de irradiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 22 kHz durante 5 a 20 minutos.
- 15 4. Procedimiento de producción de medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la radiación de ondas se selecciona en el intervalo de frecuencia de microondas de 0,3 kHz a 30 GHz, con la potencia de irradiación en el intervalo de 0,5 a 50 kW.
5. Procedimiento de producción de medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el tratamiento se realiza a la densidad de potencia de irradiación de 5 W/cm³ a la frecuencia de 2,45 kHz, manteniéndose la temperatura del producto en tratamiento en el intervalo de 60-70 °C durante 30 a 90 minutos.
- 20 6. Procedimiento de producción de medios de protección de un organismo contra radiaciones ionizantes según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** las sustancias húmicas se obtienen por oxidación de la lignina presente en la madera.

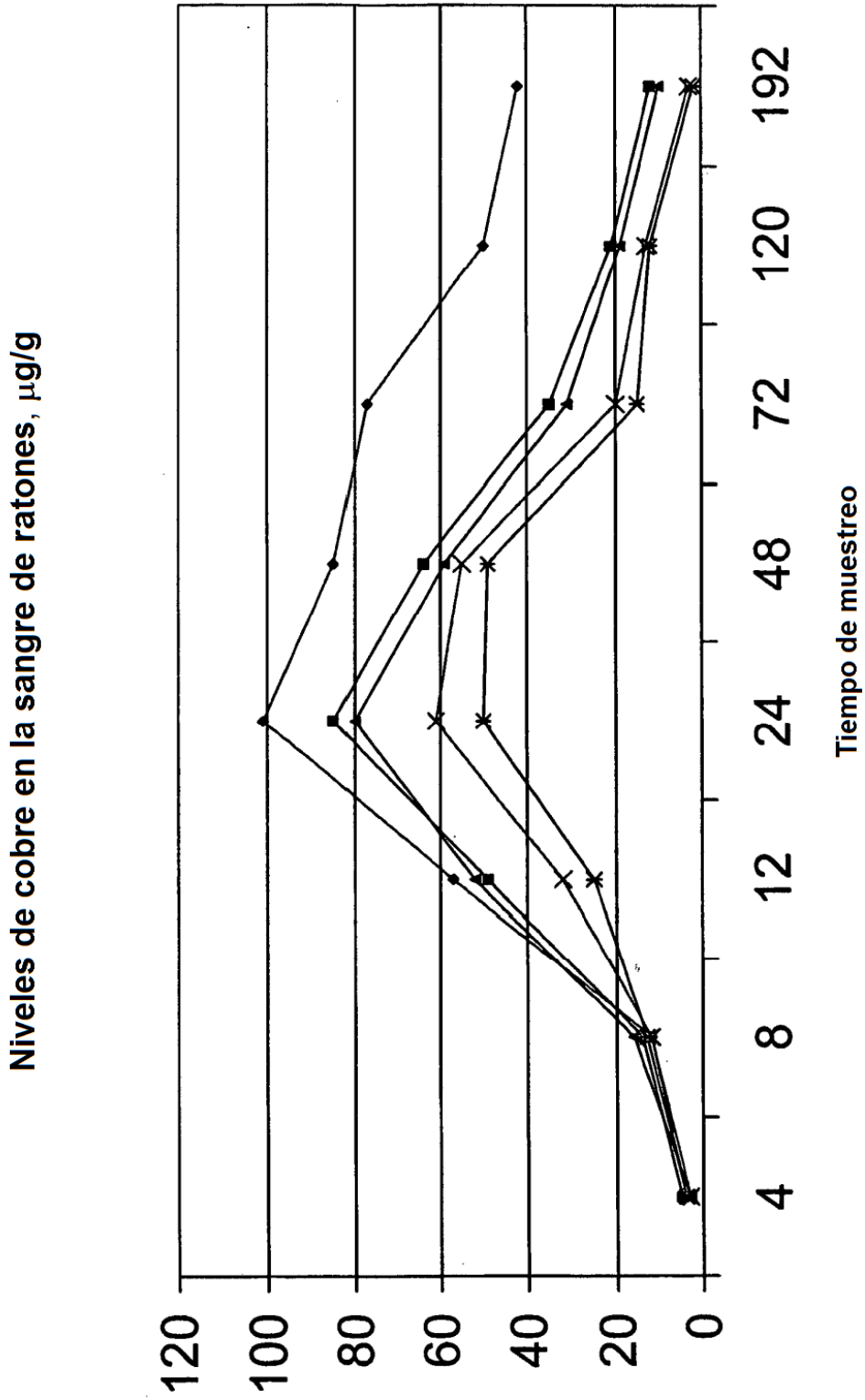


Fig. 1

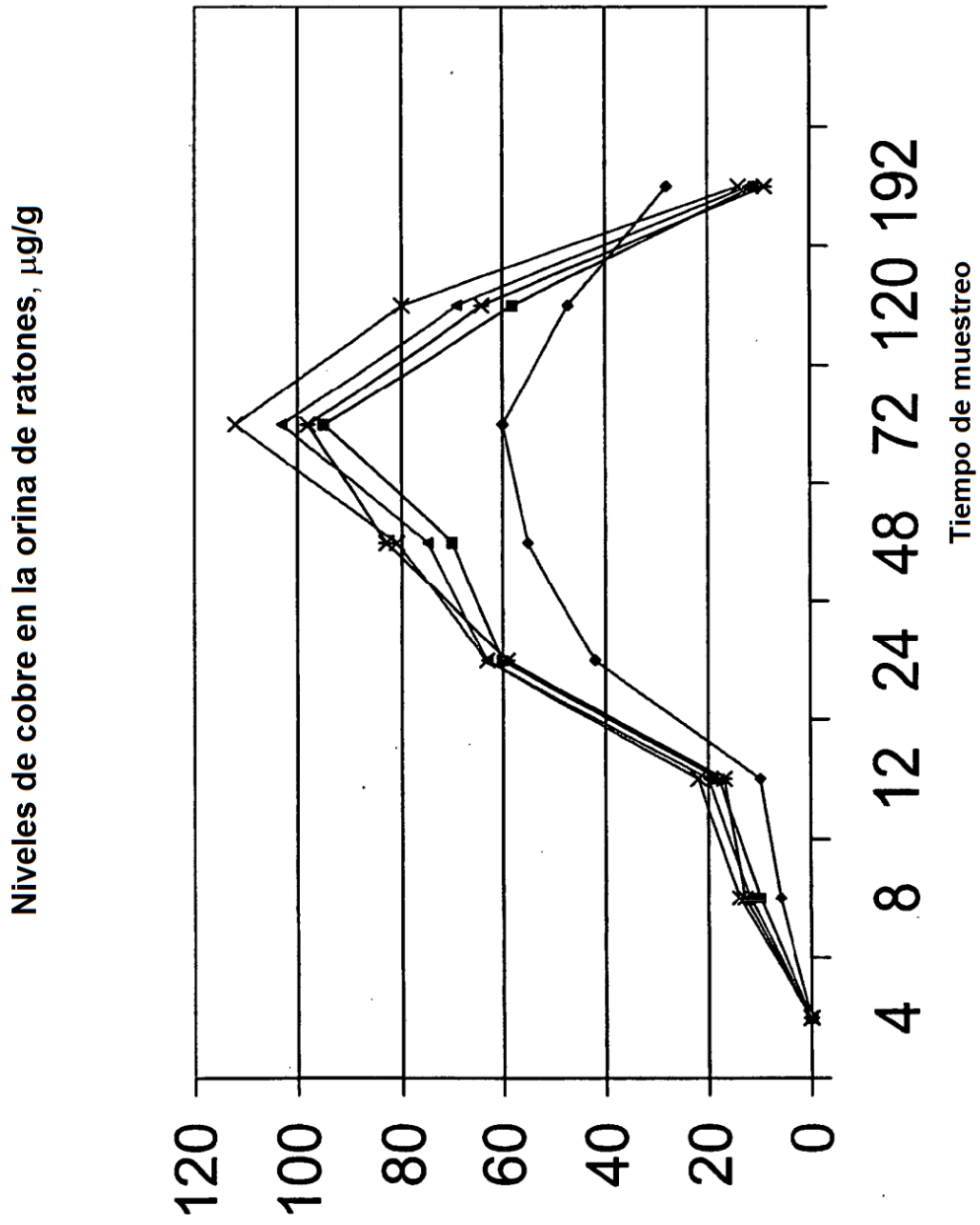


Fig. 2

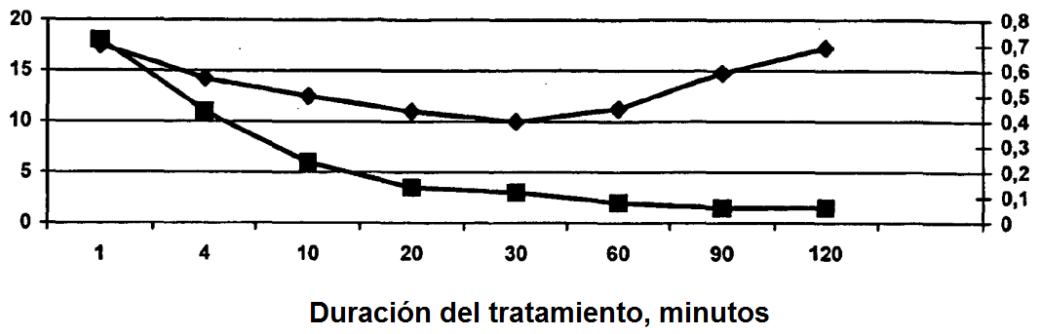


Fig. 3

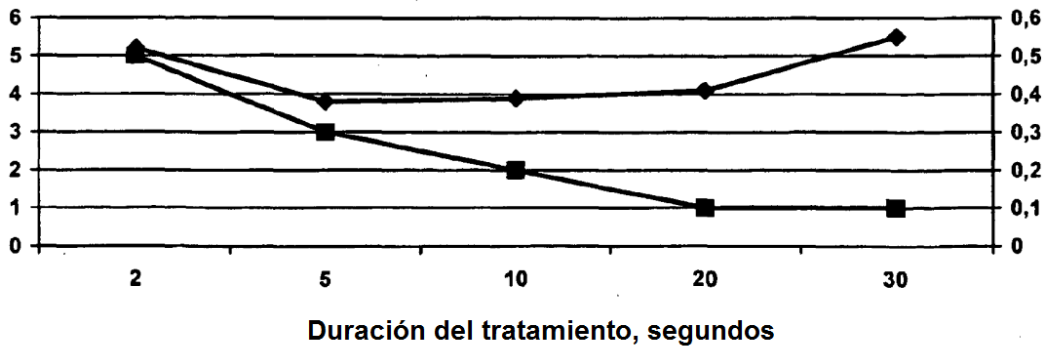


Fig. 4