

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **037605**(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.04.20**

**(21)** Номер заявки  
**201691660**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.02.17**

**(51)** Int. Cl. *A61K 47/48* (2006.01)  
*A61P 39/04* (2006.01)  
*A61K 49/10* (2006.01)  
*A61K 49/18* (2006.01)

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ОБРАТНО-МИЦЕЛЛЯРНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ДОСТАВКИ РЕАГЕНТОВ, ХЕЛАТИРУЮЩИХ РАДИОНУКЛИДЫ И МЕТАЛЛЫ**

**(31)** 14305217.3

**(32)** 2014.02.18

**(33)** EP

**(43)** 2017.01.30

**(86)** PCT/EP2015/053339

**(87)** WO 2015/124581 2015.08.27

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

**(72)** Изобретатель:  
**Бозр Карилин, Компт Элза, Грени  
Оливье, Микколи Лоран, Ангуло-  
Мора Хайме Франсиско, Морель Жан-  
Клод (FR)**

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

**(56)** WO-A2-2011117333

WO-A2-2011117334

US-A1-2013251815

ABDELKADER MOURI ET AL.: "Phase behavior of reverse microemulsions based on Peceol", JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, vol. 416, 1 February 2014 (2014-02-01), pages 139-146, XP055124306, ISSN: 0021-9797, DOI:10.1016/j.jcis.2013.10.058, abstract

WO-A2-2005089412

US-A1-2008015263

JOSEPH D. REDDY ET AL.: "Preclinical Toxicology, Pharmacology, and Efficacy of a Novel Orally Administered Diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) Formulation", DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 73, no. 5, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 232-242, XP055060578, ISSN: 0272-4391, DOI: 10.1002/ddr.21018

**(57)** Изобретение относится к обратнo-мицеллярным системам, предназначенным для применения в хелатировании и/или связывании в комплекс радионуклида и/или металла в организме пациента. Такие системы содержат, по меньшей мере, ацилглицерин, стерол, лецитин, этанол и воду, а также активный реагент, который представляет собой соединение, подходящее для хелатирования и/или связывания в комплекс по меньшей мере одного радионуклида и/или металла. Указанный активный реагент выбирают из ДТРА, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, британского антилюизита (BAL), димеркаптоянтарной кислоты (DMSA), 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновой кислоты (DMPS), фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя упомянутые обратнo-мицеллярные системы.

**B1**

**037605**

**037605**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к обратнo-мицеллярным системам, содержащим, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, для применения в хелатировании и/или связывании в комплекс радионуклида и/или металла в организме пациента. Изобретение относится также к обратнo-мицеллярным системам и фармацевтическим композициям, содержащим упомянутые обратнo-мицеллярные системы.

### **Предшествующий уровень техники изобретения**

Воздействие радионуклидов может быть различным, например от воздействия на специалиста-ядерщика после нарушения защитной оболочки бокса до вовлечения массы людей, зараженных в результате широкомасштабного распространения радионуклидов в окружающей среде: в результате происшествия/аварии или природной катастрофы, оказывающих воздействие на установки для исследования, производства, эксплуатации или хранения ядерных материалов; военного конфликта с применением ядерных вооружений, видов вооружения, содержащих радионуклиды; террористического акта, нацеленного на указанные установки или для которого характерно взрывное устройство, диспергирующее радионуклиды, называемое "грязной бомбой".

Поглощенные радионуклиды являются высокотоксичными и могут вызывать как острые, так и хронические радиационные поражения. Нуклиды, с которыми чаще всего сталкиваются в указанных ситуациях, включают в себя америций, цезий, йод, плутоний, стронций, уран. Плутоний (Pu) является примером высокотоксичного трансуранового актинида, альфа-излучателя. Сразу после поглощения в организме Pu непреодолимо и продуктивно распределяется между первичным местом заражения (например, легкими в случае вдыхания) и двумя основными областями вторичных отложений в тканях (костях и печени) в течение очень длительных периодов времени.

Единственной возможностью для уменьшения накопленной дозы радиации, доставляемой в ткани атомами Pu, и снижения таким образом риска развития заболеваний является их выведение посредством хелатирования для облегчения выделения естественным путем.

В настоящее время единственным рекомендованным средством лечения для выведения актинидов/лантанидов, как, например, для выведения Pu, является хелатирующий агент диэтилтриаминапентауксусная кислота (ДТРА), которая в своей лекарственной форме раствора имеет предпочтение вследствие регистрации на рынке во Франции (2008), Германии (2005) и решения об одобрении Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (2004). Данный зарегистрированный для продажи раствор ДТРА можно впрыскивать или вливать внутривенно, прикладывать к загрязненную рану или распылять для ингаляции.

ДТРА является сильнополярной при нейтральном уровне pH и, таким образом, слабо (<10%) или неустойчиво абсорбируется при пероральной доставке. Следовательно, в случае маршрутов внутреннего загрязнения ДТРА, как правило, вводят более инвазивными путями, такими как внутривенная инъекция. Внутривенное введение требует медицинской помощи и, таким образом, не может автономно использоваться любым зараженным человеком.

Введение путем распыления и промывание загрязненной раны представляют собой местные и неоптимальные пути введения для эффективности выделения у пациентов и необязательно обеспечивают возможность системной доставки. Промывание раны раствором, содержащим ДТРА, обуславливает разливание загрязненного раствора ДТРА и непроизводительный расход большого количества ДТРА.

В работе Reddy et al., Drug Development Research 2012, 73, 232-242 и заявке на патент США 2013/0251815 раскрыты желатиновые капсулы с энтеросолюбильным покрытием, заключающим ДТРА в оболочку, которые безопасны и способны выводить актиниды. Упомянутые капсулы можно вводить перорально.

В патенте США 8030358 авторов Jay et al. и публикации WO 2013/109323 раскрыта пероральная и местная доставка пролекарственных препаратов ДТРА соответственно.

Однако по-прежнему существует реальная потребность в новых препаратах, которые позволят выполнять простое и автономное (т.е. без медицинской помощи) введение выводящих агентов, таких как ДТРА. Такие препараты будут особенно подходить для крупномасштабного лечения зараженных людей и лечения хронических заболеваний. В дополнение к этому, большая часть описанных систем для пероральной или локальной доставки требует использования больших доз ДТРА, поскольку указанные пути не благоприятствуют усвоению активного реагента.

Отравление металлом представляет собой серьезную проблему для здоровья. Оно может иметь место в различных ситуациях и потенциально включает в себя широкое разнообразие металлов. Металл также может присутствовать в слишком высоких концентрациях в случае конкретных патологий, связанных с накоплением металла в организме.

В патенте США 5494935 раскрыто применение композиций, содержащих частично липофильные полиаминокислоты, для хелатирования тяжелых металлов в конкретных органах тела. Указанные композиции, в частности, приготовлены с возможностью перорального введения.

Описанные препараты для пероральной доставки обеззараживающих средств или средств для лечения интоксикации металлами часто требуют введения больших доз, могут быть токсичными и обычно не

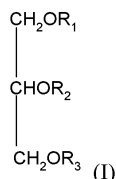
столь эффективны, как соответствующие препараты для внутривенного введения.

В публикации WO 2011/117333 раскрыто применение обратно-мицеллярной системы на основе ацилглицеринов, фосфолипидов или сфинголипидов и ионов металлов. Упомянутые обратно-мицеллярные системы способны проникать через слизистую оболочку и клеточные мембраны и, таким образом, позволяют направлять ионы металлов в целевые области. Обратно-мицеллярная система позволяет доставлять ионы металлов в разные многие органы.

Заявитель неожиданно получил доказательства, что обратно-мицеллярные системы на основе ацилглицеринов, стерина, лецитина, этанола, воды и хелатирующего и/или связывающего в комплекс агента подходят для эффективного хелатирования радионуклидов и/или металлов во всем организме. Упомянутая обратно-мицеллярная система предпочтительно может доставляться через слизистую оболочку и благоприятствовать доставке и/или абсорбции активного реагента в желаемых клетках или органах. Обратно-мицеллярная система действует и как защитная оболочка вокруг активного реагента, и как вектор его доставки в желаемые клетки и/или органы.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению обратно-мицеллярной системы, содержащей, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, для приготовления фармацевтической композиции для лечения по меньшей мере одного заболевания, сопряженного с накоплением и/или перегрузкой по меньшей мере одним радионуклидом или металлом в организме пациента, нуждающегося в этом, при котором активный реагент представляет собой соединение, подходящее для хелатирования и/или связывания в комплекс, по меньшей мере одного радионуклида и/или металла, где указанный активный реагент выбран из группы, состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, британского антилюизита (BAL), димеркапто-янтарной кислоты (DMSA), 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновой кислоты (DMPS), фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний, и при котором указанный ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

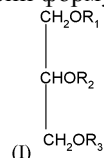
$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода.

Указанное заболевание представляет собой болезнь Вильсона, гемохроматоз или патологию, обусловленную накоплением металла из внешнего источника.

Предпочтительно фармацевтическую композицию выполняют так, что она подходит для введения через слизистую оболочку, или через слизистую ткань ротовой полости.

Также настоящее изобретение относится к обратно-мицеллярной системе, содержащей, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой активный реагент выбран из группы, состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



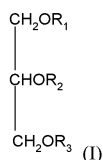
где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода.

Причем в этом воплощении изобретения стерин представляет собой ситостерин.

Настоящее изобретение также относится к обратно-мицеллярной системе, содержащей, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода,

и которая дополнительно содержит по меньшей мере один металл и где указанный металл и активный реагент находятся в форме комплекса контрастного агента на основе металла, выбранного из группы, состоящей из Gd-HP-DO3A, Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMEA, Gd-EOB-DTPA, Gd-DOTA и Gd-BOPTA.

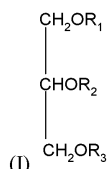
Также настоящее изобретение относится к применению такой обратно-мицеллярной системы в качестве визуализирующего агента и/или диагностического агента.

Причем в одном из воплощений настоящего изобретения обратно-мицеллярная система применяется в качестве визуализирующего агента в сцинтиграфии, например сцинтиграфии кости, почки, мозга и/или легкого.

В частности, в этом воплощении настоящего изобретения обратно-мицеллярная система может применяться в качестве визуализирующего агента для исследования перфузии функции почек и/или мочевыводящих путей или для определения скорости клубочковой фильтрации.

В другом воплощении настоящего изобретения обратно-мицеллярная система применяется в качестве визуализирующего агента в магнитно-резонансной томографии.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей в себя фармацевтически приемлемую подложку и обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой активный реагент представляет собой соединение, подходящее для хелатирования и/или связывания в комплекс по меньшей мере одного металла и/или радионуклида, в которой активный реагент выбран из группы состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицерина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)

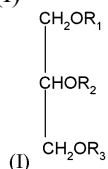


где  $R_1$  - это ацильный остаток линейный или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя фармацевтически приемлемую подложку и обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода,

и в которой обратно-мицеллярная система, содержащаяся в фармацевтической композиции, дополнительно включает в себе по меньшей мере один металл и где указанный металл и активный реагент

находятся в форме комплекса контрастного агента на основе металла, выбранного из группы, состоящей из Gd-HP-DO3A, Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMEA, Gd-EOB-DTPA, Gd-DOTA и Gd-BOPTA.

#### Краткое описание фигур

Фиг. 1 - показатели удерживания Pu (в % от введенного Pu) в печени (а) и скелете (б) не подвергавших лечению крыс и крыс, подвергаемых длительному лечению путем нанесений ДТРА два раза в день на слизистую оболочку прямой кишки в составе обратно-мицеллярной системы при концентрации 3,6; 7,2 или 12,5 мг·мл<sup>-1</sup>, что соответствует в указанном порядке накопительным дозам ДТРА, равным 44,3; 88,6 или 153,8 мкмоль·кг<sup>-1</sup>, или путем нанесений ДТРА четыре раза в день при концентрации 12,5 мг·мл<sup>-1</sup>, что соответствует накопительным дозам ДТРА, равным 307,6 мкмоль·кг<sup>-1</sup>.

Фиг. 2 - ослабление удерживания Pu в печени (а) и кости (б) как функция введенной накопительной дозы ДТРА. Ослабление удерживания выражено в % от показателей контрольной группы (отсутствие лечения). Накопительная доза выражена в log<sub>10</sub>, мкмоль/кг.

Фиг. 3 - показатели удерживания Pu в печени (а) и скелете (б) не подвергавшихся и подвергавшихся лечению крыс. Длительное лечение, начинающееся с момента H+1, D+4 или D+7 после поражения, состоит в нанесении ДТРА четыре раза в день на слизистую оболочку прямой кишки в составе обратно-мицеллярной системы при концентрации 12,5 мг·мл<sup>-1</sup>, что приводит к достижению накопительной дозы ДТРА, равной 307,6 мкмоль·кг<sup>-1</sup>.

#### Подробное описание изобретения

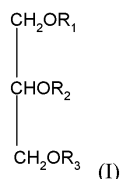
Первая цель изобретения представляет собой обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, для применения в хелатировании и/или связывании в комплекс по меньшей мере одного радионуклида и/или металла в организме пациента, нуждающегося в этом.

Компоненты обратно-мицеллярной системы.

Ацилглицерины.

Ацилглицерины, используемые в обратно-мицеллярной системе согласно изобретению, можно выделять из большинства животных, а более предпочтительно растений.

Ацилглицерины, используемые согласно изобретению, включают в себя моно-, ди- и триацилглицерины следующей формулы (I)



в которой R<sub>1</sub> представляет собой ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, содержащей от 14 до 24 атомов углерода;

R<sub>2</sub> представляет собой ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, содержащей от 2 до 18 атомов углерода, или атом водорода;

R<sub>3</sub> представляет собой ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, содержащей от 14 до 24 атомов углерода, или атом водорода.

Согласно конкретному варианту осуществления R<sub>1</sub> или R<sub>3</sub>, предпочтительно только один из R<sub>1</sub> и R<sub>3</sub>, в частности только R<sub>1</sub>, представляет собой ацильный остаток олеиновой кислоты (C<sub>18</sub>: 1[цис]-9).

Согласно конкретному аспекту R<sub>2</sub> содержит 18 атомов углерода, предпочтительно R<sub>2</sub> является остатком олеиновой кислоты (олеиловая группа), одним из ее изомеров положения по отношению к двойной связи (цис-6,7,9,11 и 13) или одним из ее разветвленных изомеров.

Согласно другому конкретному аспекту R<sub>1</sub> представляет собой олеиловую группу.

Согласно еще одному конкретному аспекту R<sub>3</sub> является атомом водорода.

Согласно еще одному конкретному аспекту R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> являются атомами водорода.

Как общее правило, в качестве пригодного источника ацилглицеринов согласно изобретению будет выбрано масло, содержащее высокую концентрацию олеиновой кислоты. Такое масло обычно содержит большую долю ацилглицеринов, применимых согласно изобретению.

Согласно конкретному аспекту изобретения предпочтительными ацилглицеринами являются 1-моноолеат глицерина и 1,2-диолеат глицерина.

Определенное число ацилглицеринов, а более конкретно те, которые, как обнаружено, являются наиболее активными в востребованных вариантах применения, являются также доступными для приобретения. Например, моноолеат глицерина 40 содержит примерно от 32 до 52% моноацилглицерина, от 30 до 50% диацилглицерина, от 5 до 20% триацилглицерина и является фармацевтически приемлемым (European Pharmacopeia (8<sup>th</sup> Edition), USP 25/NF20 и Japanese Standard of food Additives). Такой продукт доступен для приобретения, например, у фирмы Gattefossé Company под названием Peseol®. В частности, Peseol® может содержать примерно 45,3 мас.% моноацилглицерина, примерно 44,5 мас.% диацилглицерина и примерно 8,6 мас.% триацилглицерина (ацильная фракция продукта Peseol® образована в основ-

ном олеоилом - обычно примерно 80% ацильного остатка составляет олеоильная фракция).

Согласно настоящему описанию масса ацилглицерина соответствует общей массе смеси, обычно содержащей ацилглицерин или смесь ацилглицеринов вместе с глицерином и жирными кислотами, образующимися из упомянутого ацилглицерина(ов), такого как продукт Peseol®, описанный выше.

Ацилглицерины представляют собой природные соединения, и их можно извлекать и/или получать из возобновляемых растительных источников. Таким образом, их использование предпочтительно с точки зрения биосовместимости и экологических проблем по сравнению с синтетическими соединениями.

Стерин.

Обратно-мицеллярная система согласно изобретению содержит по меньшей мере один стерин, предпочтительно природный стерин, такой как холестерин или фитостерин (растительные стеринины). Ситостерин и холестерин являются предпочтительными стеринами, которые могут присутствовать в обратно-мицеллярной системе согласно изобретению. Предпочтительно обратно-мицеллярная система содержит ситостерин.

Ситостерин и холестерин являются доступными для приобретения. Более конкретно, можно использовать выпускаемый промышленностью ситостерин, который экстрагируют из сои. В таком продукте ситостерин в общем случае представляет от 50 до 80% от массы продукта и, как правило, обнаруживается в смеси с кампестерином и ситостанолом в соответственных долях порядка 15% каждая. Также можно использовать имеющийся на рынке ситостерин, который экстрагируют из разнообразной сосновой древесины, называемый талловым маслом.

Лецитин.

В настоящем изобретении термин "лецитин" обозначает фосфатидилхолин.

Фосфатидилхолин также известен как 1,2-диацилглицеро-3-фосфохолин или PtdCho.

Фосфатидилхолин образуется из холина, фосфатной группы, глицерина и двух жирных кислот. В действительности, он представляет собой группу молекул, в которой составы жирных кислот варьируются от одной молекулы к другой. Фосфатидилхолин можно получать из промышленного лецитина, который содержит фосфатидилхолин в массовых долях от 20 до 98%. Лецитин, предпочтительно используемый согласно изобретению, представляет собой продукт Erikuon 200® и содержит фосфатидилхолин в относительном количестве более 90%. Предпочтительно лецитин, используемый согласно изобретению, имеет в своем составе более 92 мас.%, фосфатидилхолина.

Вода.

Вода, применимая для приготовления обратно-мицеллярной системы согласно изобретению, является предпочтительно очищенной водой.

Другие компоненты.

Обратно-мицеллярная система согласно изобретению может содержать любой тип дополнительных компонентов. В качестве примера дополнительного компонента можно привести спирты, отличные от этанола.

Обратно-мицеллярная система согласно изобретению может содержать по меньшей мере один спирт в дополнение к этанолу, как описано выше. Спирты, которые можно использовать согласно изобретению, предпочтительно представляют собой линейные или разветвленные моноспирты, содержащие от двух до четырех атомов углерода. Примерами спиртов являются пропанол-1, пропанол-2, 2-метилпропанол-1, изопропанол и их любая смесь. Полиолы, которые можно использовать согласно изобретению, предпочтительно представляют собой глицерин и пропиленгликоль.

Количества компонентов обратно-мицеллярной системы могут быть приведены в соответствие любым обычным специалистом в данной области техники в зависимости от желаемых свойств системы, таких как, например, внешний вид, вязкость и/или концентрация активного реагента.

В предпочтительном варианте осуществления обратно-мицеллярная система не содержит липосом.

В одном из вариантов осуществления изобретения количества компонентов обратно-мицеллярной системы подобраны таким образом, что обратно-мицеллярная система находится в форме геля.

Гель является достаточно вязким и/или клейким для того, чтобы не растекаться и оставаться на месте при нанесении на кожу или слизистую оболочку. Как альтернативный вариант, обратно-мицеллярная система может находиться в форме жидкости. Обычный специалист в данной области техники может привести в соответствие относительные количества активного реагента, ацилглицерина, стерина, лецитина, этанола и воды в обратно-мицеллярной системе для получения геля с желаемыми свойствами, такими как, например, внешний вид, вязкость и/или концентрация активного реагента.

Примерами количеств для различных компонентов обратно-мицеллярных систем являются следующие.

Обратно-мицеллярная система может содержать от 1 до 37%, предпочтительно от 1 до 30%, в частности от 5 до 20% лецитина.

Обратно-мицеллярная система может содержать от 0,1 до 20%, предпочтительно от 1 до 20%, в частности от 5 до 15% воды.

Обратно-мицеллярная система может содержать от 5 до 20%, предпочтительно от 5 до 15% спир-

тов, включая этанол.

Обратно-мицеллярная система может содержать от 0,82 до 4,5% стерина.

Обратно-мицеллярная система может содержать от 30 до 90%, предпочтительно от 50 до 90% ацилглицерина.

Если не указано иного, процентные величины, используемые в настоящем изобретении, являются массовыми процентами по отношению к общей массе обратно-мицеллярной системы.

В настоящем изобретении термин "обратно-мицеллярная система" относится к системе с обращенной фазой, содержащей водную фазу, диспергированную в масляной фазе. Предпочтительно система с обращенной фазой включает в себе обращенные или обращенные набухшие мицеллы, но они могут быть организованы в более высокоупорядоченные изотропные структуры, такие как микроэмульсия вода-в-масле, или анизотропные структуры, такие как кубическая, гексагональная, пластинчатая организованные структуры.

Активные реагенты.

В настоящем изобретении термин "активный реагент" относится к соединению, подходящему для хелатирования и/или связывания в комплексе по меньшей мере одного металла и/или радионуклида. Упомянутое соединение может быть гидрофильным, амфифильным или гидрофобным. Предпочтительно активный реагент является гидрофильным.

Согласно настоящему изобретению "хелатирование" и производные от данного термина относятся к образованию или присутствию одной или нескольких, предпочтительно двух или более, отдельных координационных связей между полидентантным (с множественными связями) лигандом и одиночным центральным атомом.

Термин "связывающий в комплекс агент" и производные от данного термина относятся к веществу, которое захватывает ион из системы раствора с образованием цикла, который не вступает в химические реакции удаляемого иона.

В одном из вариантов осуществления активный реагент представляет собой соединение, которое, как известно, является применимым для выведения по меньшей мере одного радионуклида и/или лечения интоксикации по меньшей мере одним металлом. Такие соединения хорошо известны в данной области техники, и во многих документах предшествующего уровня техники раскрыты примеры таких соединений. Можно, например, сослаться на работу Varani et al., *Frontiers in Medicinal Chemistry* 2009, 4, 130 или на работу Flora et al., *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010, 7, 2745, на примеры хелатирующих металл и/или связывающих в комплекс агентов, подходящих для хелатирования металлов.

Обратно-мицеллярная система данного изобретения подходит для инкапсулирования любого активного реагента согласно настоящему изобретению, вне зависимости от его физико-химических параметров, таких как молекулярная масса, химическая структура и/или заряд. Обычный специалист в данной области техники будет в состоянии подобрать соотношения компонентов обратно-мицеллярной системы и количество активного реагента для инкапсулирования любого активного реагента в обратно-мицеллярную систему согласно изобретению.

В одном из вариантов осуществления активный реагент выбран из группы, состоящей из ДТРА, бис-фосфонатов (таких как тилудронат, этидронат или их соли), берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пенициллина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3) или хелатирующих пептидов, их производных и их сочетаний. Производные упомянутых соединений включают в себя их сложные эфиры или соли, такие как мезилат, соли кальция, натрия или цинка.

Хелатирующий пептид согласно изобретению представляет собой природный или синтетический пептид, который способен хелатировать и/или связывать в комплекс по меньшей мере один радионуклид и/или металл. Упомянутые хелатирующие пептиды имитируют либо активный центр, либо центр связывания металла по меньшей мере одного металлопротеина. Примеры пептидов, подходящих для хелатирования металлов, раскрыты в публикациях WO 2011/145055, Pujol et al., 2009, Pujol et al., 2011, Morris et al., 2013 и Zhang et al., 2013.

В частности, активный реагент представляет собой соль ДТРА, как, например, кальциевую или цинковую соль ДТРА. В частности, активный реагент является пентетатом кальция-тринатрия ( $\text{Ca-Na}_3\text{ДТРА}$ ).

В настоящем изобретении в связи с радионуклидом употребляется термин "выведение", который относится к удалению, по меньшей мере, некоторых упомянутых радионуклидов из организма пациента.

Термин "средство для лечения интоксикации металлом" относится в настоящем изобретении к соединению, которое подходит для хелатирования, и предпочтительно благоприятствует выделению по меньшей мере части металла, содержащегося в организме пациента. Упомянутый металл может поступать, например, в результате внешней интоксикации (воздействие металла) или приводить к вызывающему патологию накоплению металла в организме.

В одном из вариантов осуществления обратно-мицеллярную систему для применения согласно изобретению используют для выведения по меньшей мере одного радионуклида из организма пациента и/или лечения интоксикации по меньшей мере одним металлом. В данном варианте осуществления вы-

ведение или лечение интоксикации включает в себя хелатирование и/или связывание в комплекс металла и/или радионуклида с обратно-мицеллярной системой согласно изобретению и удаление и/или выделение хелатированного и/или связанного в комплекс металла или радионуклида из организма пациента. В предпочтительном варианте осуществления выделение завершается естественными путями, как, например, с мочой или фекалиями.

В одном из вариантов осуществления обратно-мицеллярную систему для применения согласно изобретению используют для выведения по меньшей мере одного радионуклида и/или лечения интоксикации по меньшей мере одним металлом, имеющей место в результате внешнего повреждения тела. В данном варианте осуществления выведение или лечение интоксикации металлом включает в себя хелатирование и/или связывание в комплекс металла и/или радионуклида с обратно-мицеллярной системой согласно изобретению и удаление хелатированного и/или связанного в комплекс металла и/или радионуклида из области повреждения, предпочтительно путем устранения и/или промывания. Например, при наложении обратно-мицеллярной системы в виде геля на повреждение удаление можно выполнять путем простого устранения геля после хелатирования и/или связывания в комплекс радионуклида и/или металла.

Известно, что DTPA подходит для хелатирования плутония, америция, кюрия, железа, калифорния, церия, лантана, марганца и/или галлия. бис-Фосфонаты, как известно, подходят для хелатирования урана. Берлинская лазурь, как известно, подходит для хелатирования цезия и/или таллия. Известно, что EDTA подходит для хелатирования свинца, марганца, кадмия и/или цинка. Триентин, как известно, подходит для хелатирования меди. D-пеницилламин, как известно, подходит для хелатирования меди, свинца, золота, ртути и/или цинка. Известно, что дефероксамин подходит для хелатирования железа и/или алюминия. BAL, как известно, подходит для хелатирования свинца, золота, ртути и/или мышьяка. Известно, что DMSA подходит для хелатирования свинца, ртути, мышьяка, меди и/или сурьмы. DMPS, как известно, подходит для хелатирования свинца, ртути, мышьяка и/или меди. Известно, что фитиновая кислота подходит для хелатирования урана. Гидроксипиридонаты (НОРО), как известно, подходят для хелатирования плутония, америция, урана и/или нептуния, в зависимости от представителей НОРО. Известно, что MAG3 подходит для хелатирования технеция  $^{99m}$ . Пептиды, как известно, подходят для хелатирования, не всегда исключительно, мышьяка, кадмия, кальция, хрома, кобальта, меди, железа, свинца, магния, ртути, молибдена, никеля, серебра, селена, теллура, таллия, вольфрама и/или цинка.

Радионуклиды.

Термин "радионуклид", или радиоактивный нуклид, относится к атому с нестабильным ядром, характеризующемуся избыточной энергией, доступной для передачи либо вновь образовавшейся радиационной частице внутри ядра, либо посредством внутреннего превращения. Считается, что в ходе данного процесса радионуклид претерпевает радиоактивный распад, что приводит в результате к испусканию гамма-луча (лучей) и/или субатомных частиц, таких как альфа- или бета-частицы.

За счет активного реагента, содержащегося в обратно-мицеллярной системе, упомянутая система подходит для выведения любого типа радионуклида. Если радионуклид представляет собой конкретный изотоп элемента, обратно-мицеллярная система необязательно будет более селективно хелатировать радиоактивный изотоп, чем другие изотопы того же элемента.

В вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из плутония, например  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  или  $^{240}\text{Pu}$ , америция, например  $^{241}\text{Am}$ , урана, например  $^{233}\text{U}$ ,  $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$  или  $^{238}\text{U}$ , цезия, например  $^{134}\text{Cs}$ ,  $^{135}\text{Cs}$  или  $^{137}\text{Cs}$ , таллия, например  $^{201}\text{Tl}$  или  $^{204}\text{Tl}$ , индия, например  $^{111}\text{In}$ , стронция, например  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  или  $^{90}\text{Sr}$ , молибдена, например  $^{99}\text{Mo}$  или  $^{100}\text{Mo}$ , свинца, например  $^{210}\text{Pb}$ , хрома, например  $^{51}\text{Cr}$ , полония, например  $^{210}\text{Po}$ , кобальта, например  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$  или  $^{60}\text{Co}$ , меди, например  $^{64}\text{Cu}$  или  $^{67}\text{Cu}$ , галлия, например  $^{67}\text{Ga}$ , технеция, например  $^{99m}\text{Tc}$ , и продуктов их распада.

В одном из вариантов осуществления радионуклид используют в радиационной медицине.

В одном из вариантов осуществления радионуклид применяют по меньшей мере на одной из атомных электростанций и в вооружении.

Селективность обратно-мицеллярной системы согласно изобретению в отношении хелатирования или связывания в комплекс радионуклидов и/или металлов сопряжена с селективностью активного реагента, содержащегося в ней.

Металл.

Металл, который можно хелатировать и/или связывать в комплекс в обратно-мицеллярной системе согласно данному изобретению, может быть любым металлом. Например, металл может быть переходным металлом, тяжелым металлом, лантанидом или щелочным металлом.

В одном из вариантов осуществления металл выбран из железа, алюминия, ртути, свинца, мышьяка, кадмия, меди, золота, бериллия, висмута, кобальта, хрома, никеля, протактиния, полония, серебра, платины, сурьмы, селена, олова, технеция, титана, цинка, марганца и таллия. В другом варианте осуществления металлом является гадолиний.

Термины "радионуклиды" и "металлы" в настоящем изобретении относятся к любой химической форме упомянутых радионуклидов и металлов. Например, радионуклиды и/или металлы, подлежащие хелатированию согласно настоящему изобретению, до хелатирования могут находиться в ионной форме,

необязательно по меньшей мере с одним противоионом или быть связанными в комплекс по меньшей мере с одним из других лигандов, быть растворенными или находиться в форме оксида.

Выведение и лечение.

В настоящем изобретении термины "лечение или выведение" относятся к любому профилактическому и/или лечебному действию, которое способно подавлять или уменьшать продолжительность или интенсивность любого симптома, обусловленного воздействием радионуклида и/или металла, либо улучшать любым образом состояние здоровья или комфорта пациента.

В одном из вариантов осуществления металл или радионуклид является токсичным для пациента, либо количество упомянутого металла или радионуклида, присутствующего в организме пациента, нуждающегося в лечении, является токсичным.

В одном из вариантов осуществления обратно-мицеллярную систему для применения согласно изобретению используют в лечении по меньшей мере одной патологии, сопряженной с накоплением и/или перегрузкой по меньшей мере одним металлом в организме пациента, нуждающегося в этом.

Перегрузка относится к концентрации упомянутого металла в организме пациента или в конкретном органе, или типе клеток организма пациента, превышающей концентрацию, рекомендованную для поддержания хорошего состояния здоровья. В конкретных вариантах осуществления концентрация более чем в 2 раза, более чем в 3 раза, более чем в 5 раз, более чем в 10 раз, более чем в 50 раз или более чем в 100 раз выше рекомендованной концентрации. Рекомендованная концентрация может зависеть от различных параметров, таких как пол или возраст пациента.

Патология, сопряженная с накоплением по меньшей мере одного металла, может представлять собой либо патологию, приводящую к упомянутому накоплению, как, например, болезнь Вильсона или гемохроматоз, либо патологию или симптом, обусловленный накоплением из внешнего источника происхождения. Например, накопление может быть обусловлено отравлением, предпочтительно непреднамеренным отравлением пациента упомянутым металлом.

Отравление может иметь место вследствие проглатывания или вдыхания пациентом упомянутого металла.

Болезнь Вильсона или гепатолентикулярная дегенерация является аутосомным рецессивным наследственным заболеванием, при котором в тканях накапливается медь; это проявляется в форме неврологических или психиатрических симптомов и болезни печени.

Перегрузка ртутью может быть связана, например, с тревожностью, потерей памяти, депрессией, суицидальными наклонностями, потерей силы и координации, кровотечением десен и потерей зубов, коликами в животе, диареей или хроническим запором, аномальной частотой сердечных сокращений или кровяным давлением, повторяющимися инфекциями или раком, хроническими мигренями, аллергиями, дерматитом, ощущением сердцебиений, заложенностью пазух, потерей аппетита, хроническим ожирением и болезнью Альцгеймера.

Перегрузка свинцом может быть связана, например, с болью в животе, повышенным давлением, почечными проблемами, потерей аппетита, утомлением, бессонницей, галлюцинациями, головными болями, треморами, артритом, головокружением, задержкой умственного развития, аутизмом, психозом, аллергиями, дислексией, гиперактивностью, мышечной слабостью и параличом.

Перегрузка алюминием может быть связана, например, с потерей памяти, затруднениями в обучении, потерей координации и ориентации, спутанностью сознания, коликой, "жжением", вспучиванием и головными болями.

Перегрузка мышьяком может быть связана, например, с изменениями в нервной системе и чувствительности (онемение, покалывание), ощущениями жжения в руках и ногах, а также прогрессирующей нейропатией (потерей функции нервной системы).

Перегрузка кадмием может быть связана с обструктивной болезнью легких, почечной болезнью, хрупкими костями, частичной или полной потерей волос, анемией, артритом, трудностями в обучении, головными болями, задержкой роста, остеопорозом, эмфиземой, потерей вкуса, запаха, страхом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Перегрузка хромом может быть связана с раком легких, приступами астмы у чувствительных людей, расстройствами и язвами желудка, конвульсиями, повреждениями почек и печени, а также проявлениями аллергии.

Перегрузка железом (гемохроматоз, гемосидероз, полицитемия и железонасыщенные анемии) может быть связана с циррозом печени, диабетом, раком, кардиомиопатией, задушливостью кожи, артритом (отложение железа в суставах), болью в суставах и костях.

Перегрузка таллием может быть связана с алопецией, потерей памяти, атаксией и треморами.

В одном из вариантов осуществления патология сопряжена с накоплением по меньшей мере одного металла по меньшей мере в одном органе: печени, почках, кишечнике, мозге, нервной системе, селезенке и глазе.

В другом варианте осуществления снижение концентраций металлов может быть необходимым при неврологических патологиях, при которых некоторые металлы могут усиливать болезнь. Это имеет место, например, в случае болезни Альцгеймера, при которой ионы металлов, как было показано, увеличи-

вают агрегацию  $\beta$ -амилоидных бляшек.

Другой целью настоящего изобретения является обратно-мицеллярная система, содержащая, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой активный реагент выбран из группы, состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3) или хелатирующих пептидов, или их производных и их сочетаний.

В одном из вариантов осуществления обратно-мицеллярную систему для применения согласно изобретению используют при уменьшении накопительной дозы радиации, доставляемой в ткани поглощенными радионуклидами. В действительности, единственной возможностью является выведение радионуклидов путем хелатирования для облегчения их выделения естественным способом, как, например, с мочой и фекалиями. Согласно конкретному варианту осуществления обратно-мицеллярная система изобретения предназначена для применения при снижении риска развития заболеваний, обусловленных накопительной дозой радиации, доставляемой в ткани радионуклидами.

Согласно конкретному варианту осуществления обратно-мицеллярная система изобретения предназначена для применения в лечении по меньшей мере одного заболевания, сопряженного с накоплением и/или перегрузкой, по меньшей мере одним радионуклидом в организме пациента, нуждающегося в этом.

Заболевания (или патологии), сопряженные с накоплением и/или перегрузкой по меньшей мере одним радионуклидом, могут варьироваться в зависимости от воздействия радиации (продолжительности и/или количества), это может включать в себя желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота; симптомы, относящиеся к ухудшению формулы крови, такие как предрасположенность к инфекции или кровотечению; неврологические расстройства или различные типы раков (такие как раки крови или рак щитовидной железы).

Воздействие радионуклидов и, таким образом, накопление и/или перегрузка радионуклидами может иметь различные источники происхождения, от привлечения специалиста по ядерной радиации после разрыва защитной оболочки перчаточного бокса, например, до вовлечения массы людей, зараженных в результате широкомасштабного распространения радионуклидов в окружающей среде, как, например, в результате происшествия/аварии или природной катастрофы, оказывающих воздействие на установки для исследования, производства, эксплуатации или хранения ядерных материалов; военного конфликта с применением ядерных вооружений, видов вооружения, содержащих радионуклиды; террористического акта, нацеленного на указанные установки или для которого характерно взрывное устройство, диспергирующее радионуклиды, называемое "грязной бомбой".

Поглощенные радионуклиды являются высокотоксичными и могут вызывать как острые, так и хронические радиационные поражения. Нуклиды, с которыми чаще всего сталкиваются в указанных ситуациях, включают в себя актиниды/лантаниды, такие как америций, цезий; иод, плутоний, стронций или уран. Сразу после поглощения в организме нуклид распределяется в нескольких видах тканей (например, легких, костях и/или печени).

Согласно конкретному варианту осуществления средством лечения для выведения актинидов/лантанидов, как, например, для выведения Pu, является хелатирующий агент диэтилентриаминпентауксусная кислота (DTPA).

Другая цель настоящего изобретения представляет собой обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол, воду и по меньшей мере один радионуклид и/или металл, в которой по меньшей мере один активный реагент является соединением, подходящим для хелатирования и/или связывания в комплекс упомянутого радионуклида и/или металла.

Обратно-мицеллярную систему, содержащую по меньшей мере один активный реагент и по меньшей мере один радионуклид и/или металл согласно изобретению можно использовать предпочтительно для доставки радионуклида и/или металла, хелатированного и/или связанного в комплекс активным реагентом, в организм пациента.

Еще одна цель изобретения представляет собой обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол, воду и радионуклид и/или металл, в которой активный реагент является соединением, подходящим для хелатирования и/или связывания в комплекс упомянутого радионуклида и/или металла, для применения в качестве визуализирующего агента и/или в качестве диагностического агента.

Еще одна цель изобретения представляет собой способ отображения по меньшей мере части по меньшей мере одного органа пациента, включающий в себя введение обратно-мицеллярной системы, содержащей, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол, воду и радионуклид и/или металл, в которой активный реагент является соединением, подходящим для хелатирования и/или связывания в комплекс упомянутого радионуклида и/или металла. Предпочтительно указанный способ отображения дополнительно включает в себя стадию детектирования испускаемой радиации и/или сигнала и предпочтительно стадию формирования из него изображения.

Еще одна цель изобретения представляет собой применение обратно-мицеллярной системы, содержащей, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол, воду и радионуклид и/или металл, в которой активный реагент является соединением, подходящим для хелатирования и/или связывания в комплекс упомянутого радионуклида и/или металла, при получении композиции, подлежащей использованию в способе отображения и/или диагностики.

Количество обратно-мицеллярной системы, подлежащей введению для воплощения способа отображения, может быть легко подобрано любым обычным специалистом в данной области техники с учетом количества радионуклида и/или металла в обратно-мицеллярной системе, области (областей) визуализации применительно к указанному способу отображения и используемой методике отображения.

Способом отображения может являться, например, сцинтиграфия или магнитно-резонансная томография (МРТ). В одном из вариантов осуществления способ отображения представляет собой сцинтиграфию кости, почки, мозга и/или легкого. Термин "визуализирующий агент" относится в настоящем изобретении к реагенту, который можно предпочтительно использовать в способе отображения для повышения количества и/или качества испускаемой радиации и/или улучшения сигнала, или изображения, формирующегося из него.

Таким образом, еще одной целью изобретения является обратно-мицеллярная система для применения в качестве визуализирующего агента согласно изобретению, при этом визуализирующий агент используют в сцинтиграфии и/или МРТ.

Визуализирующий агент также можно использовать для исследования перфузии функции почек и/или мочевыводящих путей или для определения скорости клубочковой фильтрации.

Способ отображения согласно изобретению может быть частью диагностического метода для определения патологии, предпочтительно патологии, отображаемой в визуализируемой области, например патологии кости, почки, мозга и/или легкого. Термин "диагностический агент" относится в настоящем изобретении к реагенту, который можно предпочтительно использовать для помощи в определении наличия патологии или риска возникновения патологии, например патологии костей, почек, мозга и/или легких.

В частности, радионуклид, содержащийся в обратно-мицеллярной системе, представляет собой технеций  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , и/или активный реагент выбран из группы, состоящей из бис-фосфонатов, DMSA, DTPA и меркаптоацетилтриглицина (MAG3). В связи с этим, радионуклид (такой как технеций) находится в обратно-мицеллярной системе в форме комплекса с активным реагентом или хелата (такого как технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )-экзаметазин, технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )-сестамиби, технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )-DTPA или технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )-MAG3).

В частности, металл, содержащийся в обратно-мицеллярной системе, представляет собой гадолиний, и/или активным реагентом является DTPA. В связи с этим, металл вместе с активным реагентом находится в обратно-мицеллярной системе в форме контрастного вещества на основе металла (такого как контрастное вещество на основе гадолиния) (как, например, Gd-HP-DO3A, также называемое гадотеридолом, Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMEA, Gd-EOB-DTPA, Gd-DOTA или Gd-BOPTA).

Введение радионуклида и/или металла в форме хелата с активным реагентом обеспечивает возможность того, что, во-первых, радионуклид и/или металл не оказывает биологического воздействия на организм, например он не оседает в тканях, и во-вторых, это позволяет легко удалять радионуклид и/или металл после отображения. В дополнение к этому, обратно-мицеллярная система обеспечивает возможность эффективной доставки хелатированного и/или связанного в комплекс радионуклида и/или металла через слизистую оболочку, что в значительной степени благоприятствует соблюдению пациентом режима лечения. Кроме того, обратно-мицеллярная система подходит для осуществления эффективной доставки хелатированного и/или связанного в комплекс радионуклида и/или металла в любую часть тела, такую как кость, почка, мозг и/или легкое, тем же путем введения через слизистую оболочку.

Для сравнения, в настоящее время введение хелатированного технеция  $^{99\text{m}}$  выполняют внутривенно для сцинтиграфии кости, почки и/или мозга, но упомянутый хелатированный радионуклид вводят путем вдыхания в форме аэрозоля для сцинтиграфии легкого.

Введение хелатированного гадолиния для МРТ классически осуществляют внутривенно.

Введение обратно-мицеллярных систем.

Обратно-мицеллярные системы согласно изобретению способны абсорбироваться через слизистую оболочку и направлять активные реагенты в защищенной форме в любую ткань организма.

Обратно-мицеллярную систему можно вводить различными путями. В предпочтительном варианте осуществления изобретения обратно-мицеллярную систему вводят путем местного применения или через слизистую оболочку, предпочтительно через слизистую оболочку.

Употребляемые в настоящем документе термины "слизистая оболочка" и "через слизистую оболочку" относятся к слизистой ткани, такой как легочная ткань, ткань пищеварительных или половых органов. "Доставка через слизистую оболочку", "доставка через посредство слизистой оболочки", "введение через посредство слизистой оболочки" и аналогичные термины, употребляемые в настоящем документе, относятся к введению композиции через ткань слизистой оболочки. "Доставка через слизистую оболочку", "доставка через посредство слизистой оболочки", "ведение через посредство слизистой оболочки" и аналогичные термины включают в себя доставку композиции через ткань слизистой оболочки бронхов,

десен, языка, носа, рта, щеки, пищевода; вагинальной, ректальной и желудочно-кишечной слизистой оболочки, но не ограничиваются этим.

В конкретном варианте осуществления введение через посредство слизистой оболочки представляет собой введение через ткань слизистой оболочки щеки.

Обратно-мицеллярную систему можно вводить согласно изобретению в любое время по отношению к воздействию и/или загрязнению металлом и/или радионуклидом.

В одном из вариантов осуществления обратно-мицеллярную систему вводят в качестве профилактики, значит, до воздействия и/или загрязнения радионуклидом (радионуклидами) и/или металлом (металлами).

В другом варианте осуществления обратно-мицеллярную систему вводят в первые сутки, предпочтительно в первый час, в частности в первые 20 мин, после воздействия и/или загрязнения радионуклидом (радионуклидами) и/или металлом (металлами).

В еще одном варианте осуществления обратно-мицеллярную систему вводят более чем через 24 ч, предпочтительно более чем через 48 ч, в частности более чем через 96 ч, после окончания воздействия радионуклида (радионуклидов) и/или металла (металлов).

Обратно-мицеллярная система изобретения, как показано, является эффективной при выведении радионуклида, когда лечение начинается сразу по истечении 1 ч, 4 и даже 7 суток после загрязнения, предпочтительно внутреннего загрязнения.

Квалифицированный практик сможет подобрать число ежедневных приемов лекарства; количество, подлежащее введению; частоту введения и/или момент начала лечения с учетом количества активного реагента, присутствующего в обратно-мицеллярной системе, а также типа и интенсивности загрязнения металлом или радионуклидом.

В одном из вариантов осуществления, где обратно-мицеллярную систему используют в лечении патологии, сопряженной с накоплением по меньшей мере одного металла в организме пациента, нуждающегося в этом, патология необязательно вызвана воздействием упомянутого металла. Патология также может быть связана с хроническим воздействием металла.

Обратно-мицеллярную систему можно приготовить по рецептуре в виде композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемую подложку.

Еще одна цель данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, включающую в себя фармацевтически приемлемую подложку и обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, лецитин, этанол и воду, в которой активный реагент является соединением, подходящим для хелатирования и/или связывания в комплекс по меньшей мере одного металла и/или радионуклида.

Термин "фармацевтически приемлемая подложка" относится к любому фармацевтически приемлемому вспомогательному веществу, несущей среде или носителю, хорошо известному специалисту в данной области техники. Также можно использовать и другие добавки, хорошо известные специалисту в данной области техники, такие как стабилизаторы, осушающие вещества, связующие или буферы для поддержания уровня pH. Предпочтительные вспомогательные вещества в соответствии с изобретением улучшают прилипание конечного продукта к слизистой оболочке.

Согласно конкретным вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, капсуловидной таблетки, аэрозоля, спрея, раствора или мягкой эластичной желатиновой капсулы.

В одном из вариантов осуществления обратно-мицеллярная система, включенная в состав фармацевтической композиции, дополнительно содержит по меньшей мере один радионуклид и/или металл, а по меньшей мере один активный реагент, содержащийся в обратно-мицеллярной системе, является соединением, подходящим для хелатирования и/или связывания в комплекс упомянутого радионуклида и/или металла.

Приготовление обратно-мицеллярных систем изобретения.

Обратно-мицеллярные системы изобретения можно готовить по любой методике, известной в данной области техники. Более конкретно, их можно получать следующим способом:

(a) приведение в контакт (i) ацилглицерина, предпочтительно диацилглицерина, (ii) лецитина, (iii) этанола, (iv) воды, предпочтительно очищенной воды, (v) стерина и (vi) по меньшей мере одного активного реагента,

(b) перемешивание смеси, полученной на стадии (a), при 40°C или ниже и в течение периода времени, достаточного для достижения образования обратно-мицеллярной системы.

Параметры перемешивания, например продолжительность и скорость механического перемешивания, могут быть легко определены любым специалистом в данной области техники и зависят от экспериментальных условий. На практике указанные параметры являются такими, чтобы получалась однородная обратно-мицеллярная система; скорость задается таким образом, чтобы обеспечивать возможность образования прозрачного на вид препарата, а продолжительность является такой, что перемешивание может быть остановлено в течение нескольких минут после получения прозрачного на вид препарата.

В вариантах осуществления, где обратно-мицеллярная система дополнительно содержит радионук-

лид и/или металл, упомянутый радионуклид и/или металл предпочтительно вводят в систему на стадии (а).

Следующие ниже примеры приведены в качестве иллюстративных, а не ограничивающих примеров настоящего изобретения.

### Примеры

Пример 1. Обратно-мицеллярные системы, содержащие  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ .

Образец А.

35,7 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 21,5 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин, при комнатной температуре. К смеси добавляли 5,9 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 144,6 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

6,0 г раствора, содержащего 647,9 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  в воде, добавляли к 41,5 г масляной смеси при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли 2,0 г абсолютного этанола при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 13,1 мг/г или 12,5 мг/мл  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (плотность 0,95).

Образец В.

3,0 г раствора, содержащего 187,6 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  в воде, добавляли при комнатной температуре к 20,7 г масляной смеси, приготовленной для препарата образца А. Затем к смеси добавляли 1,0 г абсолютного этанола при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 7,6 мг/г или 7,2 мг/мл  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (плотность 0,95).

Образец С.

3,0 г раствора, содержащего 95,1 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  в воде, добавляли при комнатной температуре к 20,7 г масляной смеси, приготовленной для препарата образца А. Затем к смеси добавляли 1,0 г абсолютного этанола при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 3,8 мг/г или 3,6 мг/мл  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (плотность 0,95).

Образец D.

21,4 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 12,8 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин, при комнатной температуре. К смеси добавляли 3,6 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 86,8 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

12,1 г раствора, содержащего 1,3 г  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  в воде, добавляли к 83,0 г масляной смеси при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли 4,0 г абсолютного этанола при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 13,1 мг/г или 12,5 мг/мл  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (плотность 0,95).

Примеры 2-4. Материалы и способы.

По прибытии в лабораторию используемые животные представляли собой самцов крыс линии Спрага-Дуоли в возрасте около 8 недель. Опытную партию образуют от четырех до пяти крыс.

Под анестезией с использованием газообразного изофлурана каждая крыса получала в хвостовую вену инъекцию 200 мкл цитратного раствора плутония (9703-9778 Бк; состав: 99,4%  $^{238}\text{Pu}$  + 0,4%  $^{239}\text{Pu}$  + 0,2%  $^{241}\text{Am}$  (альфа-активность), pH 6,5; от 2 до 6,8 мМ цитрата).

Активным реагентом является  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , представляющий собой форму тринатрий-кальциевой соли хелатирующего агента DTPA, включенной в состав обратно-мицеллярной системы согласно изобретению.

С использованием микропипетки и ее обрезанного тупого конуса каждая крыса из групп, подвергавшихся лечению, получала внутриванально 200 мкл обратно-мицеллярной композиции, содержащей  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (3,6; 7,2 или 12,5 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ /мл обратных мицелл), 2 или 4 раза в день в течение 5 последовательных дней. Указанный протокол длительного повторяющегося введения начинается через 1 час (H+1), 4 дня (D +4) или 7 дней (D+7) после заражения. Для осуществления лечения крыс приводили в слегка сонное состояние при помощи анестезии с использованием газообразного изофлурана с целью обеспечения более воспроизводимого наложения. Непосредственно перед наложением на слизистую оболочку прямой кишки механически, при помощи пальпации, удаляли фекалии, которые могли присутствовать в прямой кишке крысы. Несмотря на данную меру предосторожности, введение конуса в прямую кишку может стимулировать дефекацию. Если это имеет место непосредственно после наложения (<нескольких секунд), выполняют второе нанесение.

Умерщвление и образцы ткани.

Под глубокой пентобарбитальной анестезией крыс умерщвляли через 12-14 дней после заражения, с помощью лапаротомии, разреза брюшной аорты и диафрагмы. Удаляли печень и обе бедренные кости.

Минерализация биологических образцов: Образцы ткани прокаливали в печи, а затем минерализовали во влажных условиях ( $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{HNO}_3$  2N). После этого минерализованные образцы растворяли в 2N растворе  $\text{HNO}_3$ .

Физические измерения альфа-активности.

Величину альфа-активности каждого образца измеряли методом жидкостно-сцинтилляционного счета.

Пример 2. Длительное лечение с помощью  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , включенной в состав обратно-мицеллярной системы согласно изобретению.

Четыре дня спустя после заражения Pu в отношении крыс соблюдали протокол длительного лечения, состоящий из двух ректальных введений обратно-мицеллярной системы, содержащей DTPA, ежедневно в течение 5 суток, при этом каждое нанесение осуществляли при концентрации 3,6; 7,2 или 12,5 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA} \cdot \text{мл}^{-1}$  в обратно-мицеллярной системе, что приводило к достижению накопительных доз, равных 44,3; 88,6 или 153,8 мкмоль·кг<sup>-1</sup> (образцы А, В и С); или из 4 ректальных нанесений с концентрацией 12,5 мг·мл<sup>-1</sup> ежедневно, что приводило к достижению накопительной дозы DTPA, равной 307,6 мкмоль·кг<sup>-1</sup> (образец А).

При периоде D+ от 12 до 14 удерживание Pu в печени и костях для подвергавшихся лечению крыс было ниже соответствующих показателей контрольных крыс, не подвергавшихся лечению (смотрите фиг. 1a и 1b). С учетом вышесказанного, длительное лечение с применением обратно-мицеллярной системы, содержащей  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , является эффективным в отношении выведения Pu.

Эффективность выведения в зонах осадения Pu, находящихся в печени или костях, пропорциональна введенной накопительной дозе  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (смотрите фиг. 2a и 2b).

Пример 3. Влияние момента начала лечения.

Через 1 ч, четыре дня или семь дней после заражения Pu в отношении крыс соблюдали протокол длительного лечения, состоящий из 4 ректальных введений обратно-мицеллярной системы, содержащей  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , ежедневно в течение 5 суток, при этом каждое нанесение осуществляли при концентрации 12,5 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  на 1 мл обратно-мицеллярной системы, что приводило к достижению накопительной дозы, равной 307,6 мкмоль·кг<sup>-1</sup> (образец D). При периоде D+ от 12 до 14, подвергавшиеся лечению крысы имеют меньшие отложения Pu в печени и костях, чем соответствующие показатели для не подвергавшихся лечению контрольных крыс, безотносительно ко времени начала протокола длительного лечения (смотрите фиг. 3a и 3b).

Указанное выведение систематических отложений Pu в печени и кости по протоколу длительного лечения с помощью обратно-мицеллярной системы, содержащей  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , является более эффективным, если протокол начинается в ранние сроки после заражения Pu (смотрите фиг. 3 и 3b).

Пример 4. Влияние частоты ректальных наложений на эффективность лечения.

Накопительные дозы, равные 44,3; 88,6 и 153,8 мкмоль·кг<sup>-1</sup>  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , являются результатом введений 3,6; 7,2 и 12,5 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  на 1 мл обратно-мицеллярной системы два раза в день в течение 5 дней (образцы А, В и С). Накопительная доза, равная 307,6 мкмоль·кг<sup>-1</sup>  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , является результатом введений 12,5 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  на 1 мл обратно-мицеллярной системы 4 раза в день в течение 5 дней (образец А). Точка, соответствующая эффективности выведения отложений Pu для накопительной дозы, равной 307,6 мкмоль·кг<sup>-1</sup>, согласуется с линейной регрессией, демонстрируемой для меньших накопительных доз (смотрите фиг. 1 и 2).

Это дает веские основания для предположения об отсутствии влияния частоты ежедневного дозирования на эффективность протокола длительного лечения, при этом оказывается, что доза является определяющим фактором в отношении эффективности протокола длительного лечения в диапазоне испытанных доз.

Примеры 2-4. Заключение.

Общие результаты показывают эффективность  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ , включенного в состав обратно-мицеллярной системы, для выведения системных отложений Pu и его отложений в тканях.

Бесспорным преимуществом данной лекарственной формы является возможность ее простого, быстрого и автономного введения, включая осуществление повторяющегося нетребовательного лечения.

Поскольку химическая структура  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  не меняется под действием препарата, аналогичным образом также можно составлять смеси с любым элементом, для которого, как рекомендуется или предполагается,  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  является эффективным.

Пример 5. Обратно-мицеллярные системы, содержащие стабилизированные ПЭГ-амином наночастицы гексацианоферрата железа(II) (берлинская лазурь).

Образец Е.

7,1 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 4,3 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 1,2 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 28,9 г продукта Ресеоl® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

244,7 мг раствора, содержащего 4,1 мг стабилизированных ПЭГ-амином наночастиц берлинской лазури в воде, смешивали с 1,7 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 2,1 мг/г или 2,0 мг/мл стабилизированных ПЭГ-амином наночастиц берлинской лазури (плотность 0,95).

Образец F.

3,8 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 2,3 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин, при комнатной температуре. К смеси добавляли 0,5 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 9,5 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

297,2 мг раствора, содержащего 7,9 мг стабилизированных ПЭГ-амином наночастиц берлинской лазури в воде, смешивали с 1,6 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 4,2 мг/г или 4,0 мг/мл стабилизированных ПЭГ-амином наночастиц берлинской лазури (плотность 0,95).

Пример 6. Обратно-мицеллярные системы, содержащие тилудронат.

Образец G.

28,4 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 17,1 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 4,8 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 115,7 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

120,3 мг раствора, содержащего 1,0 мг тилудроната в воде, смешивали с 829,8 мг масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 1,1 мг/г или 1,0 мг/мл тилудроната (плотность 0,95).

Образец H.

19,0 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 11,4 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 2,4 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 47,2 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

212,3 мг раствора, содержащего 8,3 мг тилудроната в воде, смешивали с 1,4 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 5,1 мг/г или 4,8 мг/мл тилудроната (плотность 0,95).

Пример 7. Обратно-мицеллярные системы, содержащие  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ .

Образец I.

56,4 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 24,4 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 4,7 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 62,5 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

16,2 г раствора, содержащего 2,4 г  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  в воде, смешивали с 59,9 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 31,4 мг/г или 30,5 мг/мл  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  (плотность 0,97).

Образец J.

28,5 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 8,6 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 2,4 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 35,6 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

401,2 мг раствора, содержащего 4,1 мг  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$  в воде, смешивали с 1,5 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования геля, содержащего 2,1 мг/г  $\text{CaNa}_3\text{DTPA}$ .

Пример 8. Обратно-мицеллярные системы, содержащие мезилат дефероксамина.

Образец K.

4,7 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 8,6 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 2,4 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 73,4 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

119,8 мг раствора, содержащего 12,0 мг мезилата дефероксамина в воде, смешивали с 1,8 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии,

содержащей 6,3 мг/г или 5,9 мг/мл мезилата дефероксамина (плотность 0,94).

Образец L.

14,3 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 8,6 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 2,4 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 57,8 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

239,8 мг раствора, содержащего 24,0 мг мезилата дефероксамина в воде, смешивали с 1,7 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 12,6 мг/г или 12,0 мг/мл мезилата дефероксамина (плотность 0,95).

Пример 9. Обратно-мицеллярные системы, содержащие  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ .

Образец M.

301,3 мг раствора, содержащего 37,2 мг  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  в воде, смешивали с 1,6 г масляной смеси, описанной в случае препарата образца Н, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 19,4 мг/г или 18,4 мг/мл  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  (плотность 0,95).

Образец N.

28,5 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 11,4 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 2,4 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 32,8 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

400,8 мг раствора, содержащего 41,9 мг  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  в воде, смешивали с 1,5 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 22,0 мг/г или 21,1 мг/мл  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  (плотность 0,96).

Пример 10. Обратно-мицеллярные системы, содержащие D-пеницилламин.

Образец O.

120,8 мг раствора, содержащего 10,2 мг D-пеницилламина в воде, смешивали с 1,8 г масляной смеси, описанной в случае препарата образца К, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 5,3 мг/г или 5,0 мг/мл D-пеницилламина (плотность 0,94).

Образец P.

244,9 мг раствора, содержащего 20,4 мг D-пеницилламина в воде, смешивали с 1,7 г масляной смеси, описанной в случае препарата образца L, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 10,5 мг/г или 10,0 мг/мл D-пеницилламина (плотность 0,95).

Пример 11. Обратно-мицеллярные системы, содержащие триентин.

Образец Q.

120,0 мг раствора, содержащего 18,8 мг триентина в воде, смешивали с 837,4 мг масляной смеси, описанной в случае препарата образца L, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 19,6 мг/г или 18,6 мг/мл триентина (плотность 0,95).

Пример 12. Обратно-мицеллярные системы, содержащие димеркапрол (BAL).

Образец R.

11,8 мг димеркапрола смешивали с 828,9 мг масляной смеси, описанной в случае препарата образца L, и добавляли к 108 мг воды при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 12,4 мг/г или 11,8 мг/мл димеркапрола (плотность 0,95).

Образец S.

118,5 мг димеркапрола смешивали с 830,8 мг масляной смеси, описанной в случае препарата образца L, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 124,4 мг/г или 120,6 мг/мл димеркапрола (плотность 0,97).

Пример 13. Обратно-мицеллярные системы, содержащие фитиновую кислоту.

Образец T.

239,5 мг раствора, содержащего 10,0 мг фитиновой кислоты в воде, смешивали с 1,7 г масляной смеси, описанной в случае препарата образца L, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 5,2 мг/г или 4,9 мг/мл фитиновой кислоты (плотность 0,95).

Образец U.

400,0 мг раствора, содержащего 20,1 мг фитиновой кислоты в воде, смешивали с 1,5 г масляной смеси, описанной в случае препарата образца J, при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования геля, содержащего 10,5 мг/г фитиновой кислоты.

Пример 14. Обратно-мицеллярная система, содержащая этидронат динатрия.

Образец V.

15,0 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 9,0 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 2,5 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 60,9 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

5,1 г раствора, содержащего 72 мг этидроната динатрия в воде, смешивали с 34,9 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 1,8 мг/г этидроната динатрия.

Пример 15. Обратно-мицеллярная система, содержащая комплекс гадолиний-DTPA (Gd-DTPA).

Образец W.

141,0 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 122 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 23,5 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 533,4 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

240,8 мг раствора, содержащего 10,9 мг Gd-DTPA в воде, смешивали с 1,7 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 5,7 мг/г Gd-DTPA.

Пример 16. Обратно-мицеллярная система, содержащая комплекс гадолиний-HP-DO3 A (Гадотери-дол).

Образец X.

34,9 г доступного на рынке лецитина, содержащего более 90% фосфатидилхолина, растворяли в 5,8 г абсолютного этанола при перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 300 об/мин при комнатной температуре. К смеси добавляли 30,2 г фитостерина, содержащего более 70% бета-ситостерина, и перемешивали в тех же условиях. К этому добавляли 131,8 г продукта Ресеол® и осуществляли перемешивание магнитной мешалкой со скоростью 700 об/мин при 37°C для образования масляной смеси.

1,2 г раствора, содержащего 294,8 мг гадотеридола в воде, смешивали с 8,8 г масляной смеси при вихревом перемешивании в течение нескольких минут для образования микроэмульсии, содержащей 29,5 мг/г гадотеридола.

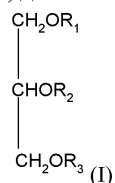
В таблице показаны количества (мас./мас.%) отдельных компонентов в различных образцах.

| Образцы | АФИ (%)                       | Лецитин (%) | Фитостерин (%) | Этанол (%) | Ресеол (%) | Водный раствор (%) |
|---------|-------------------------------|-------------|----------------|------------|------------|--------------------|
| A       | CaNa <sub>3</sub> DTPA (1,31) | 14,4        | 2,4            | 12,7       | 58,3       | 12,2               |
| B       | CaNa <sub>3</sub> DTPA (0,76) | 14,4        | 2,4            | 12,7       | 58,3       | 12,2               |
| C       | CaNa <sub>3</sub> DTPA (0,38) | 14,4        | 2,4            | 12,7       | 58,3       | 12,2               |
| D       | CaNa <sub>3</sub> DTPA (1,31) | 14,4        | 2,4            | 12,7       | 58,3       | 12,2               |
| E       | Берлинская лазурь (0,21)      | 15,0        | 2,5            | 9,0        | 60,9       | 12,6               |
| F       | Берлинская лазурь (0,42)      | 19,9        | 2,5            | 12,0       | 49,8       | 15,8               |
| G       | Тилудронат (0,11)             | 15,0        | 2,5            | 9,0        | 60,9       | 12,6               |
| H       | Тилудронат (0,51)             | 20,0        | 2,5            | 12,0       | 49,7       | 15,8               |
| I       | CaNa <sub>3</sub> DTPA (3,14) | 30,0        | 2,5            | 13,0       | 33,2       | 21,3               |
| J       | CaNa <sub>3</sub> DTPA (0,21) | 30,0        | 2,5            | 9,0        | 37,5       | 21,0               |
| K       | (0,63)                        | 5,0         | 2,5            | 9,0        | 77,2       | 6,3                |
| L       | Мезилат                       | 15,0        | 2,5            | 9,0        | 60,9       | 12,6               |

|   |                                  |      |     |      |      |      |
|---|----------------------------------|------|-----|------|------|------|
|   | дефероксамина(1,26)              |      |     |      |      |      |
| M | CaNa <sub>2</sub> EDTA<br>(1,94) | 20,0 | 2,5 | 12,0 | 49,7 | 15,8 |
| N | CaNa <sub>2</sub> EDTA<br>(2,20) | 30,0 | 2,5 | 12,0 | 34,5 | 21,0 |
| O | (0,53)                           | 5,0  | 2,5 | 9,0  | 77,2 | 6,3  |
| P | D-пеницилламин<br>(1,05)         | 15,0 | 2,5 | 9,0  | 60,7 | 12,8 |
| Q | Триентин<br>(1,96)               | 15,0 | 2,5 | 9,0  | 60,9 | 12,6 |
| R | Димеркапрол<br>(1,24)            | 15,0 | 2,5 | 9,0  | 60,8 | 11,4 |
| S | Димеркапрол<br>(12,4)            | 15,0 | 2,5 | 9,0  | 60,8 | 0,0  |
| T | Фитиновая кислота<br>(0,52)      | 15,0 | 2,5 | 9,0  | 60,9 | 12,6 |
| U | Фитиновая кислота<br>(1,05)      | 30,0 | 2,5 | 9,0  | 37,5 | 21,0 |
| V | Этидронат<br>динатрия (0,18)     | 15,0 | 2,5 | 9,0  | 60,8 | 12,7 |
| W | Gd-DTPA<br>(0,57)                | 15,0 | 2,5 | 13,0 | 56,9 | 12,6 |
| X | Gd-HP-DO3A<br>(2,95)             | 15,0 | 2,5 | 13,0 | 57,2 | 12,0 |

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение обратно-мицеллярной системы, содержащей, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, для приготовления фармацевтической композиции для лечения по меньшей мере одного заболевания, сопряженного с накоплением и/или перегрузкой, по меньшей мере одним радионуклидом или металлом в организме пациента, нуждающегося в этом, при котором активный реагент представляет собой соединение, подходящее для хелатирования и/или связывания в комплекс, по меньшей мере одного радионуклида и/или металла, где указанный активный реагент выбран из группы, состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, британского антилюизита (BAL), димеркаптоянтарной кислоты (DMSA), 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновой кислоты (DMPS), фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний, и при котором указанный ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



где R<sub>1</sub> - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

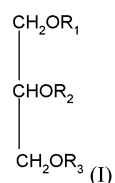
R<sub>2</sub> - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

R<sub>3</sub> - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода.

2. Применение по п.1, при котором указанное заболевание представляет собой болезнь Вильсона, гемохроматоз или патологию, обусловленную накоплением металла из внешнего источника.

3. Применение по любому одному из пп.1 и 2, где фармацевтическая композиция подходит для введения через слизистую оболочку или через слизистую ткань ротовой полости.

4. Обратно-мицеллярная система, содержащая, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой активный реагент выбран из группы, состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пеницилламина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



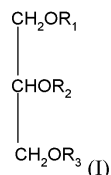
где R<sub>1</sub> - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода.

5. Обратно-мицеллярная система по п.4, в которой стерин представляет собой ситостерин.

6. Обратно-мицеллярная система, содержащая, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)



где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода, и

которая дополнительно содержит по меньшей мере один металл и где указанный металл и активный реагент находятся в форме комплекса контрастного агента на основе металла, выбранного из группы, состоящей из Gd-HP-DO3A, Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMEA, Gd-EOB-DTPA, Gd-DOTA и Gd-BOPTA.

7. Применение обратно-мицеллярной системы по п.6 в качестве визуализирующего агента и/или диагностического агента.

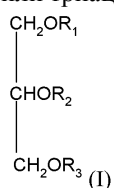
8. Применение по п.7, при котором визуализирующий агент используют в сцинтиграфии.

9. Применение по п.8, где сцинтиграфия представляет собой сцинтиграфию кости, почки, мозга и/или легкого.

10. Применение по п.9, в котором визуализирующий агент используют для исследования перфузии функции почек и/или мочевыводящих путей или для определения скорости клубочковой фильтрации.

11. Применение по п.7, в котором визуализирующий агент используют в магнитно-резонансной томографии.

12. Фармацевтическая композиция, включающая в себя фармацевтически приемлемую подложку и обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой активный реагент представляет собой соединение, подходящее для хелатирования и/или связывания в комплекс по меньшей мере одного металла и/или радионуклида, в которой активный реагент выбран из группы, состоящей из DTPA, бис-фосфонатов, берлинской лазури, EDTA, триентина, D-пенициллина, дефероксамина, BAL, DMSA, DMPS, фитиновой кислоты, гидроксипиридонатов (НОРО), меркаптоацетилтриглицина (MAG3), хелатирующих пептидов и их сочетаний, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)

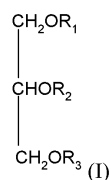


где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода.

13. Фармацевтическая композиция, включающая в себя фармацевтически приемлемую подложку и обратно-мицеллярную систему, содержащую, по меньшей мере, активный реагент, ацилглицерин, стерин, лецитин, этанол и воду, в которой ацилглицерин включает моно-, ди- и/или триацилглицерин формулы (I)

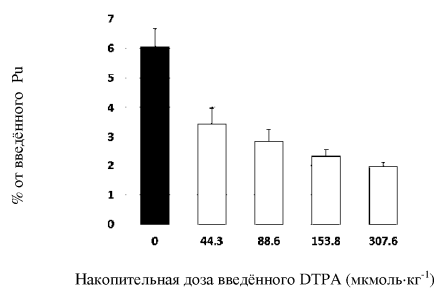


где  $R_1$  - это ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода;

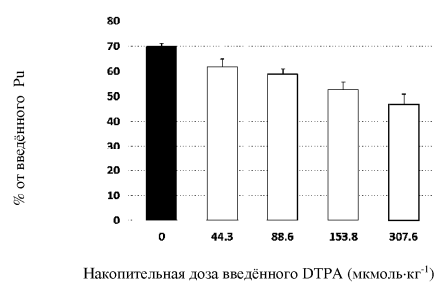
$R_2$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 2-18 атома углерода;

$R_3$  - это атом водорода или ацильный остаток линейной или разветвленной ненасыщенной жирной кислоты, имеющей 14-24 атома углерода, и

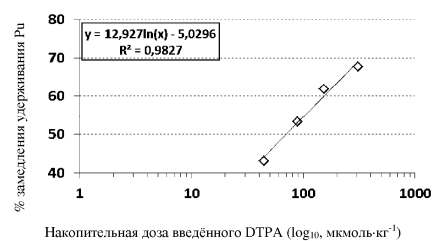
в которой обратно-мицеллярная система, содержащаяся в фармацевтической композиции, дополнительно включает в себе по меньшей мере один металл и где указанный металл и активный реагент находятся в форме комплекса контрастного агента на основе металла, выбранного из группы, состоящей из Gd-HP-DO3A, Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMEA, Gd-EOB-DTPA, Gd-DOTA и Gd-BOPTA.



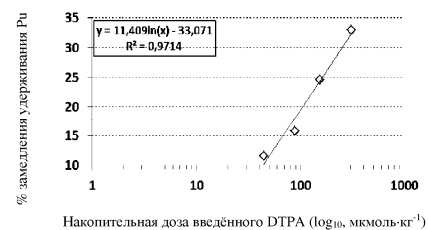
Фиг. 1a



Фиг. 1b



Фиг. 2a



Фиг. 2b



Фиг. 3а



Фиг. 3б

