

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192164 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.19

(51) Int. Cl. A61K 49/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.13

(54) КОНТРАСТНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ КТ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ КАХЕКСИИ

(31) 19157026.6

(32) 2019.02.13

(33) EP

(86) PCT/EP2020/053768

(87) WO 2020/165349 2020.08.20

(71) Заявитель:
ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ ЖЕНЕВ;
АДИПОСС САРЛ (CH)

(72) Изобретатель:

Бабич Андрей, Странски-Хайлькрон
Натали (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к иодированному контрастному агенту для КТ для неинвазивной диагностики кахексии. Эта возможность обеспечивается превосходным разрешением КТ в комбинации с контрастным агентом для КТ, специфическим для коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT).

A1

202192164

202192164

A1

КОНТРАСТНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ КТ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ КАХЕКСИИ

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к диагностике кахексии или прекахексии при помощи компьютерной томографии с использованием контрастного агента для КТ.

Предпосылки создания изобретения

Раковая кахексия представляет собой истощающий многофакторный и часто необратимый синдром, который поражает около 50-80% онкологических больных, в зависимости от типа опухоли, и который приводит к существенной потере массы тела, в первую очередь из-за потери скелетных мышц и жира в организме. Это связано со снижением физической функции, снижением толерантности к противоопухолевой терапии и снижением выживаемости. Потеря массы тела у больных раком редко распознается, оценивается или активно контролируется. Хорошо известно, что кахексия косвенно ответственна за смерть по крайней мере 20% всех онкологических больных. Таким образом, диагностика и лечение кахексии представляют собой важную неудовлетворенную потребность.

Частота синдрома среди онкологических больных очень высока, хотя и варьируется в зависимости от типа опухоли; у пациентов с раком желудка или поджелудочной железы частота составляет более 80%, при этом он поражает приблизительно 50% пациентов с раком легких, предстательной железы или толстой кишки, и синдром развивается примерно у 40% пациентов с опухолями молочной железы или некоторыми лейкозами. Пациенты с тяжелым истощением мышц, продолжающимся катаболизмом, низким уровнем работоспособности и метастатическим заболеванием, рефрактерным к терапии, вряд ли получают клинически важные преимущества от мультимодального лечения, направленного на увеличение мышечной ткани и функции. На этой стадии целью терапии является смягчение симптомов и уменьшение дистресса как для пациента, так и для его семьи. На фоне этого спектра было бы полезно распознавать и диагностировать начало кахексии, чтобы можно было предпринять действия по уменьшению или отсрочке ее последствий.

Раковая кахексия определяется как многофакторный синдром, характеризующийся постоянной потерей скелетной мышечной массы с потерей или без потери жировой массы, которая не может быть полностью обращена при помощи обычной питательной поддержки и приводит к прогрессирующим функциональным нарушениям. Патофизиология характеризуется отрицательным белковым и энергетическим балансом, обусловленным варьирующейся комбинацией сниженного потребления пищи и аномального метаболизма.

Хотя понимание кахексии прогрессировало в течение последнего десятилетия, отсутствие определения, диагностических критериев и классификации препятствовало прогрессу как в клинических испытаниях, так и в клинической практике. Было

предложено общее определение для всех типов кахексии как у взрослых, так и у детей, но соответствующие диагностические критерии не являются специфичными для рака и не были проверены. Это состояние редко признается в клинических условиях, так как потеря массы тела обычно не оценивается, и лечение, как правило, неадекватно. Несмотря на многочисленные попытки классифицировать и стадировать пациентов с кахексией, вызванной раком, в клинической практике используется множество методик. Несмотря на существование различных определений кахексии и консенсуса, кахексия все еще редко диагностируется. Отчасти это связано с отсутствием четких стандартизированных методов и маркеров диагностики кахексии. Хотя было предложено несколько биомаркеров крови для онкологических больных с кахексией, они далеко не универсальны и не могут применяться ко всем пациентам. Они включают происходящие из опухоли соединения, воспалительные цитокины, белки острой фазы и маркеры деградации скелетных мышц. Некоторые из клинических критериев, использовавшихся в прошлом, включают потерю массы тела, снижение физической работоспособности, усталость, анорексию и метаболические изменения.

В настоящее время общепризнано, что кахексия диагностируется, когда пациент теряет по меньшей мере 5% или более массы тела за 6 месяцев или более 2% массы тела при индексе массы тела ниже 20 или наличии саркопении¹. Однако в настоящее время в вестернизированных странах преобладают пациенты с избыточной массой тела и ожирением, и заметное изменение массы тела делает определение клинически значимой потери массы тела у пациентов с раком все более неясным.

Состояние, называемое прекахексией (или ранней кахексией), которое предшествует кахексии, характеризующееся ранними клиническими и метаболическими признаками (например, анорексия и нарушение толерантности к глюкозе), может предшествовать существенной непроизвольной потере массы тела (т.е. $\leq 5\%$). Прекахексию еще труднее диагностировать в клинических условиях.

Метод диагностики кахексии или прекахексии увеличил бы возможности лечения, так как кахексия, диагностированная на последних стадиях, рефрактерна к лечению. Сегодня существует необходимость в выявлении изменений жировой ткани при кахексии или прекахексии. В настоящее время отсутствует диагностическая визуализация, используемая для определения состава жировой ткани и изменений при диагностике кахексии или прекахексии. Таким образом, целью изобретения является преодоление этой основной диагностической потребности.

Краткое описание изобретения

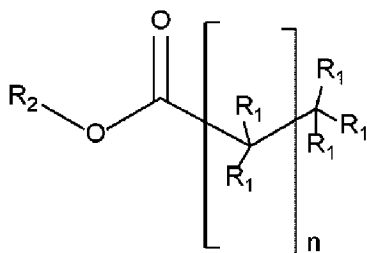
Одной целью изобретения является обеспечение способа диагностики кахексии или прекахексии у субъекта с использованием метода КТ-сканирования и иодированного контрастного агента для КТ, который может определять изменения в жировых тканях у пациентов, страдающих кахексией или прекахексией.

Кахексия представляет собой комплексный истощающий синдром, сопутствующий инфекционному заболеванию, такому как туберкулез и СПИД, и хроническим

заболеваниям, таким как хроническая обструктивная болезнь легких, рассеянный склероз, хроническая сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек, ревматоидный артрит, болезнь Крона, и наиболее важно раку.

Одной из целей настоящего изобретения является обеспечение способа диагностики кахексии или прекахексии у субъекта, который включает следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация методом компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента, включающего биосовместимую композицию иодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, и/или солей, и/или смесей, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидрокси поли алкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок стадии а) затем сравнивают с нормальным пациентом и диагностирование кахексии или прекахексии осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

К удивлению, указанный контрастный агент для КТ адаптирован для перорального применения (т.е. пероральный) и внутривенного пути введения.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа диагностики кахексии или прекахексии путем определения методом компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у субъекта, включающим введение перорально контрастного агента, включающего биосовместимую наноэмульсию иодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, и/или солей, и/или смесей, в соответствии с общей формулой I (как определено выше).

Другой целью является обеспечение способа диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии у субъекта, включающего следующие

стадии:

а) *in vivo* визуализация методом компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (ВАТ) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента, включающего иодированные жирные кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или соли, и/или смеси, в соответствии с общей формулой I, как определено выше,

б) полученный КТ-снимок стадии а) затем сравнивают с нормальным пациентом и диагностирование рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии, осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения ВАТ и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или ВАТ активности у указанного субъекта.

Другие цели и преимущества изобретения будут очевидны специалистам в данной области при рассмотрении представленного подробного описания.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1:

Репрезентативные изображения межлопаточной жировой ткани у мышей из групп А (опухоль отсутствует, контрастный агент), В (опухоль, контрастный агент отсутствует) и С (опухоль, контрастный агент) в дни 8 (1), 14 (2) и 28 (3), полученные при помощи КТ. Белые стрелки указывают на межлопаточную коричневую жировую ткань.

Фиг. 2:

Репрезентативные изображения подколенной жировой ткани у мышей из групп А (опухоль отсутствует, контрастный агент), В (опухоль, контрастный агент отсутствует) и С (опухоль, контрастный агент) в дни 8 (1), 14 (2) и 28 (3), полученные при помощи КТ. Стрелки указывают на подколенный жир.

Фиг. 3:

а: Эволюция массы тела мышей на протяжении исследования. Группа А: опухоль отсутствует, контрастный агент; группа В: опухоль, контрастный агент отсутствует; группа С: опухоль, контрастный агент. Для групп В и С зарегистрированная масса тела была скорректирована путем вычитания массы опухоли, чтобы избежать отклонений. б: Эволюция массы опухоли в группе В и С.

Фиг. 4:

Контрастное усиление двух разных ВАТ областей (а: межлопаточной; б: подколенной) у мышей. Группа А: Контрастный агент для КТ, опухоль отсутствует. Группа В: контрастный агент для КТ отсутствует, опухоль; группа С: Контрастный агент для КТ, опухоль.

а. Межлопаточная ВАТ: никакого контрастного усиления в связи с ростом опухоли не наблюдается, поскольку эта ВАТ область активирована у мышей, которых содержали при 20-22°C.

б. Подколенная жировая ткань: наблюдается активация и потемнение, характеризующиеся контрастным усилением и соотносящиеся с ростом опухоли.

с. Подколенная жировая ткань: активация и потемнение в зависимости от времени наблюдается в Группе С.

Фиг. 5:

Размещение коричневой и бежевой жировой ткани у мыши. По часовой стрелке, начиная сверху слева: а: ВАТ воротниковой зоны; b: Цервикальная ВАТ; с: Субскапулярная ВАТ; d: Трицепсы бежевые; e: Межлопаточная ВАТ; f: Сердечная ткань бежевая; g: Периваскулярная бежевая; h: Подколенная бежевая; i: Ингвинальная бежевая; j: Паховая область бежевая; k: Периренальная бежевая; l: Аксилярная бежевая; m: Аксилярная ВАТ

Подробное описание изобретения

Раковая кахексия представляет собой комплексный синдром, характеризующийся в основном потерей массы тела, истощением мышц и метаболическими нарушениями, который поражает 50-80% онкологических больных и является причиной около 20% смертей от рака. Потеря массы тела в основном зависит от истощения скелетно-мышечной массы, которое считается основной отличительной чертой раковой кахексии. Кроме того, системное воспаление участвует в возникновении раковой кахексии. Основные симптомы включают анорексию, анемию, астению и усталость, что еще больше ухудшает качество жизни пациентов. Кроме того, кахексия связана со снижением толерантности и эффективности противоопухолевого лечения, что приводит к снижению выживаемости².

Сегодня кахексия диагностируется путем измерения потери массы тела в течение определенного периода времени. Если через 6 месяцев потеря массы тела превышает 5%, диагностируется кахексия. Однако существует несколько других диагностических критериев, которые усложняют диагностику в клинических условиях.

При кахексии наблюдается нарушение энергетического баланса, при котором потребление энергии уменьшается и/или расход энергии увеличивается. Разный вклад этих двух компонентов - потребление или расходование - в энергетический баланс зависит от типа опухоли и фазы ее роста.

Хотя изменения в потреблении энергии часто связаны с кахексией, увеличение расхода энергии в состоянии покоя является возможной причиной синдрома истощения.

Различные типы молекулярных механизмов способствуют расходу энергии и, следовательно, непроизвольной потере массы тела. Во-первых, наблюдается повышенная активность футильного цикла, что способствует энергетической неэффективности. Футильный цикл происходит в митохондриях и отвечает за рециркуляцию протонов; этот цикл может быть активирован при раке как следствие разобщения. Данные модели мышечной кахектической карциномы легкого Льюиса свидетельствуют о том, что синтез митохондриального АТФ в скелетной мышце снижается при раке. Действительно, протонный электрохимический градиент между внешней и внутренней митохондриальной мембраной, управляющий синтезом АТФ в митохондриях, нарушается за счет активации так называемых разобщающих белков (UCPs)⁴.

Было показано, что активность различных UCPs повышается в скелетных мышцах

(UCP2 и UCP3) и коричневой жировой ткани (BAT) (UCP1) как у экспериментальных животных, так и у людей, пораженных кахектическими опухолями. Это явление связано с митохондриальным разобщением окислительного фосфорилирования. UCP-белки, присутствующие во внутренней мембране митохондрий, разобщают дыхательную цепь, уменьшая выработку АТФ и рассеивая избыток градиента протонов в виде тепла.

Совсем недавно было показано, что адипоциты, экспрессирующие UCP1, присутствуют в белой жировой ткани (WAT), и они были названы бежевыми адипоцитами³. Этот вопрос представляет большой интерес, поскольку у взрослых людей, по-видимому, очень мало BAT, тогда как в подкожной WAT имеется много индуцируемых бежевых адипоцитов. Многие исследования показали, что коричневая жировая ткань (BAT) и/или бежевая жировая ткань рассеивает избыток энергии в виде тепла, увеличивая расход энергии.

При раковой кахексии потеря скелетных мышц обычно сопровождается глубокими изменениями в белой жировой ткани (WAT). Последовательное растворение этой белой жировой массы является результатом различных измененных процессов, а именно повышения липолитической активности, снижения антилиполитического эффекта инсулина, снижения активности липопротеиновой липазы и снижения липогенеза *de novo*. Снижение липолиза происходит вместе с сохранением массы скелетных мышц, что позволяет предположить, что изменения в жировых тканях предшествуют изменениям белков скелетных мышц, и подразумевает, что некоторый сигнал (или сигналы), генерируемый в процессе распада триацилглицеринов адипоцитов, действительно могут быть ответственны за активацию мышечного протеолиза.

Потеря массы тела часто сопровождается снижением мышечной силы, усталостью, анорексией, низким индексом нежировой массы, аномальной биохимией (повышенные воспалительные биомаркеры (С-реактивный белок > 5,0 мг/л), IL-6 > 4,0 пг/мл), анемия (< 12 г/дл) и низкий сывороточный альбумин (< 3,2 г/дл)). Кроме того, снижение физической работоспособности (общая активность, сила захвата, подъем по лестнице или 6-минутная ходьба) или биохимический анализ тканей (активация протеолиза или апоптоза в биопсиях скелетных мышц) - все это используется в клинической практике и усложняет диагностику кахексии⁵.

Метаболическая дисфункция и повышенная скорость метаболизма были предположены в качестве причин для кахексии, но основные механизмы в настоящее время плохо охарактеризованы. Термогенез наблюдали на модели опухоли мышцы, и было предположение, что он способствует гиперметаболическому состоянию кахексии. Межлопаточная BAT не является единственным термогенным органом у мышей и людей. Коричневые адипоциты также могут быть индуцированы в депо WAT, явление, называемое потемнением WAT. Коричневые адипоциты, индуцированные в WAT, также известны как “бежевые” или “беловато-коричневые” клетки, получены из популяции предшественников, отличной как от зрелых белых, так и от коричневых адипоцитов.

Данные свидетельствуют о том, что во время раковой кахексии WAT клетки

подвергаются процессу “потемнения”, в ходе которого они превращаются в коричневые клетки, похожие на жировую ткань (также называемые бежевыми адипоцитами).

Потемнение связано с повышенной экспрессией UCP1, которая переключает использование митохондриального переноса электронов от синтеза АТФ на термогенез, что приводит к повышенной мобилизации липидов и расходу энергии. Опухолевые соединения, такие как воспалительный медиатор IL6, который также может высвобождаться иммунными клетками, и белок, связанный с паратиреоидным гормоном, по-видимому, ответственны за управление экспрессией UCP1.

Нейтрализация PTHRP у мышей, несущих карциному легкого Льюиса, была способна блокировать потемнение WAT и уменьшать потерю мышечной массы и силы⁶. В нескольких исследованиях с участием животных, несущих опухоли, сообщается о явной активации BAT путем липолиза во время раковой кахексии, что приводит к расщеплению энергии на митохондриальном уровне и выделению тепла. Поскольку BAT играет ключевую роль в термогенезе и энергетическом балансе у грызунов, она потенциально может способствовать указанному выше растрачиванию энергии, которое происходит у больных раком.

¹⁸ФДГ-ПЭТ является доминирующим методом визуализации для оценки коричневой жировой ткани, но имеет ряд ограничений. Хотя глюкоза поглощается при активации BAT, она не является предпочтительным субстратом. Таким образом, поглощение глюкозы, измеренное ¹⁸ФДГ-ПЭТ, может недооценивать активность BAT. Кроме того, некоторые патологические состояния, такие как резистентность к инсулину при сахарном диабете 2 типа (T2D) и ожирении, могут смягчать или смещать количественную оценку активности BAT методом ¹⁸ФДГ-ПЭТ. ¹⁸ФДГ-ПЭТ также обладает очень низким разрешением и не может обнаружить небольшие депо бежевой жировой ткани, присутствующие в WAT.

Информация о составе тела с точки зрения скелетных мышц и жировой ткани может быть получена при помощи КТ или МРТ, но эти методы не позволяют провести различие между BAT или бежевой жировой тканью и WAT.

Заявители неожиданно обнаружили, что измерение BAT и/или бежевой жировой ткани у пациента является очень мощным инструментом для диагностики кахексии или прекахексии. Бежевая жировая ткань увеличивается при раннем развитии кахексии. Этот процесс называется потемнением белой жировой ткани, в результате чего образуется бежевая жировая ткань.

Потемнение белых жировых тканей является ранним показателем развития раковой кахексии. В настоящем изобретении активность BAT, и особенно потемнение WAT, удивительно помогает в установлении точного диагноза.

В контексте диагностики кахексии визуализация коричневой и бежевой жировой ткани сегодня невозможна из-за отсутствия специфического индикатора. Это затрудняет обнаружение, изображение и мониторинг этих тканей *in vivo*. Несмотря на то, что некоторые участки на КТ-снимке могут быть определены как коричневая жировая ткань

без использования КТ-контрастного вещества, субъект, не являющийся экспертом в этой области, оценит значительный прогресс в пределах обнаружения, количественной оценке и качестве коричневой или бежевой жировой ткани с использованием нового поколения КТ-контрастных веществ. Это особенно верно при рассмотрении бежевых адипоцитов, которые рассеяны внутри белой жировой ткани и которые невозможно визуализировать без контрастного вещества.

Кроме того, среди различных путей введения наиболее приемлемым и экономичным методом считается пероральное введение. Инъекции обычно вводят в больничных условиях, так как для введения контрастного вещества требуется опытный специалист, особенно внутривенные (в/в) инъекции и инфузии. Как правило, пациента просят подписать "форму информированного согласия" перед проведением компьютерной томографии с внутривенным введением йодного контраста. Серьезные реакции, которые могут включать затрудненное дыхание, отек горла или отек других частей тела, могут возникнуть после инъекции контрастного вещества. Эти реакции могут быть более серьезными, если не лечить их немедленно. Напротив, пероральные препараты легче вводить, они безопасны и достигают желаемых концентраций, что делает пероральный (п/о) путь идеальным выбором.

Заявители предоставляют КТ-снимок, полученный с использованием специфического контрастного агента с низким контрастным усилением для ВАТ/бежевой жировой ткани у нормального субъекта. Когда человек или субъект страдает кахексией или прекахексией, снимок выявляет положительное или повышенное усиление, что помогает установить ранний диагноз.

В контексте изобретения "КТ-снимок" представляет собой рентгеновское изображение, полученное с использованием формы томографии, в которой компьютер (включая программное обеспечение) контролирует движение источника рентгеновского излучения и детекторов, обрабатывает данные и производит изображение.

Затем КТ-снимок или изображение указанного субъекта сравнивают с КТ-снимком/изображением нормального пациента или субъекта, и диагноз ставится на основании положительного контрастного усиления активности ВАТ и/или потемнения WAT. Контрастное усиление положительной ВАТ активности и/или потемнения WAT, характеризующееся более высокой интенсивностью контраста и/или площадью, и/или объемом, указывает на прогрессирование кахексии у пациента.

В варианте осуществления изобретения пациента или субъекта можно тестировать несколько раз, чтобы проследить за прогрессированием состояния и/или установить стадию кахексии. Не связывая это с какой-либо теорией, пациент страдает синдромом (кахексией), потому что в организме происходят аномальные метаболические изменения (потемнение WAT и/или активация ВАТ). Причина этого является комбинированной, включающей опухоль и иммунную систему пациента.

Преимущество этого метода заключается в том, что кахексия может быть обнаружена на ранней стадии (раньше, чем по сегодняшним стандартам оказания

медицинской помощи) с использованием одной только компьютерной томографии, при этом в противном случае врачам требуется не менее 6 месяцев, чтобы установить диагноз.

Контрастные вещества для компьютерной томографии (КТ) постепенно улучшались за последние 20 лет. Тем не менее, заявители разработали йодированный КТ-контрастный агент для специфического выявления изменений жировой ткани, связанных с кахексией. Предпочтительно этот контрастный агент можно вводить внутривенно или перорально, что является прорывом в компьютерной томографии. Разрешение КТ-изображения значительно повышается по сравнению с ПЭТ и является адекватным для мониторинга этих метаболических изменений.

Пероральный путь обычно используется для введения йодированных масел с целью лечения зоба или в случае ядерной аварии, но этот путь введения никогда не описывался как средство доставки контрастного вещества для компьютерной томографии парентеральных органов. Парентеральные органы являются органами, расположенными в других частях тела, кроме рта и пищеварительного тракта.

Использование этого йодированного контрастного агента для КТ на доклиническом или клиническом уровне также позволяет оценить уровень потемнения WAT и активацию BAT, обоих признаков раковой кахексии.

Радиоактивная ^{18}F -дезоксиглюкоза-ПЭТ является доминирующим методом визуализации для неинвазивной оценки BAT, но она имеет некоторые ограничения для обнаружения потемнения жировой ткани⁷. Поглощение глюкозы, измеренное ^{18}F ДГ-ПЭТ, может недооценивать BAT и бежевую жировую ткань в физиологических и патофизиологических условиях. Кроме того, некоторые патологические состояния, такие как инсулинорезистентность при сахарном диабете 2 типа, могут смягчать или смещать количественную оценку BAT активности при помощи ^{18}F ДГ-ПЭТ. По сравнению с ПЭТ разрешение изображения при КТ значительно лучше, доза облучения может быть снижена, а технология КТ более широко доступна в клиниках по всему миру.

Позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография (известная как ПЭТ-КТ) представляет собой метод ядерной медицины, который объединяет в одном портале сканер позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и сканер рентгеновской компьютерной томографии (КТ) для получения последовательных изображений с обоих устройств в одном сеансе. Изображения объединяются в одно наложенное (совместно регистрируемое) изображение. Таким образом, функциональная визуализация, получаемая при помощи ПЭТ, которая показывает пространственное распределение метаболической или биохимической активности в организме, может более точно совмещаться или коррелировать с анатомической визуализацией, получаемой при помощи компьютерной томографии. Двух- и трехмерная реконструкция изображений может воспроизводиться как функция общей программно-управляющей системы.

Хотя методы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящей заявке, могут быть использованы при осуществлении на практике или испытании настоящего изобретения, подходящие методы и материалы описаны ниже. Все

публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылочные документы, указанные в настоящей заявке, включены посредством ссылки в полном объеме. Публикации и заявки, обсуждаемые в настоящей заявке, предоставлены исключительно для их раскрытия до даты подачи настоящей заявки. Ничто в настоящем документе не должно толковаться как признание того, что настоящее изобретение не имеет права предшествовать такой публикации в силу предшествующего изобретения. Кроме того, материалы, методы и примеры носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения.

В случае конфликта описание настоящего изобретения, включая определения, будет иметь преимущество.

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, что обычно понимается специалистами в области, к которой относится настоящее изобретение. В контексте настоящей заявки для облегчения понимания настоящего изобретения приводятся следующие определения.

Термин “включать” обычно используется в смысле включения, то есть допуская наличие одного или нескольких признаков или компонентов.

Как используется в описании и формуле изобретения, формы единственного числа “a”, “an” и “the” включают ссылки во множественном числе, если контекст явно не диктует иное.

В контексте настоящей заявки термины “субъект” или “пациент” хорошо известны в данной области техники и используются взаимозаменяемо для обозначения млекопитающего, включая собаку, кошку, крысу, мышь, обезьяну, корову, лошадь, козу, овцу, свинью, верблюда и, наиболее предпочтительно, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект является субъектом, нуждающимся в постановке диагноза, или субъектом с диагностированным заболеванием или расстройством. Однако в других вариантах осуществления субъект может быть здоровым субъектом. Этот термин не обозначает определенный возраст или пол. Таким образом, взрослые и новорожденные субъекты, будь то мужчины или женщины, должны быть охвачены.

Термин “композиция” или “фармацевтическая композиция” охватывает твердые лекарственные формы, такие как таблетки, таблетки с энтеросолюбильным покрытием, таблетки с контролируемым высвобождением, таблетки с замедленным высвобождением и капсулы. Он также включает жидкие и полутвердые лекарственные формы, такие как растворы, суспензии, эмульсии, местные препараты, суппозитории, клизмы и парентеральные композиции для инъекций и инфузий.

Термин “этиодизированное масло”, представляет собой маковое масло, используемое путем инъекций в качестве не пропускающего излучение контрастного агента, который используется для очертания структур в радиологических исследованиях. Этиодизированное масло состоит из йода в сочетании с этиловыми эфирами жирных кислот макового масла, преимущественно в виде этил моноиодостеарата и этил дииодостеарата. Несмотря на то, что точная структура неизвестна, она входит в

определение формулы I.

Термин “эмульсия” обычно интерпретируется как относящаяся к коллоидной системе капель одной жидкости, диспергированной в другой жидкости, с которой она не смешивается; такое определение охватывало бы только системы воды и жидких липидов или их производных, а не дисперсии твердых липидов или их производных.

Термин “наноэмульсия” используется для обозначения коллоидных систем твердых или жидких липофильных активных фармацевтических ингредиентов в воде; точная физическая форма дисперсных частиц масляной фазы не определена, но частицы, вероятно, твердые, полутвердые или жидкие. Средний размер наноэмульсии будет находиться в нанометровом диапазоне, предпочтительно ниже 1000 нм.

Наноэмульсии могут быть сконструированы как биосовместимые и биоразлагаемые системы, характеристики которых делают их пригодными для фармацевтических препаратов для пероральной или парентеральной доставки активных фармацевтических веществ. Способ получения и композиция эмульсии, используемые для получения наноэмульсионной системы, важны для формирования и стабильности конечной наноэмульсии. Способы формулирования наноэмульсионных систем доставки лекарственных средств могут быть классифицированы в зависимости от энергетических потребностей, характера фазовой инверсии и свойств самоэмульгирования. Таким образом, эти системы могут быть получены методами с высокой или низкой энергией эмульгирования.

Высокоэнергетические подходы используют сложные механические устройства (микрофлюидизаторы, гомогенизаторы высокого давления или ультразвуковые методы), которые генерируют интенсивные силы, способные образовывать очень мелкие капли масла и производить наноэмульсии с высокой кинетической энергией. Эти методы имеют больший контроль над распределением размеров частиц являются более гибкими для выбора композиции. Высокоэнергетические методы также обеспечивают контроль стабильности, реологических свойств и цвета эмульсии.

Низкоэнергетические методы включают комплексные межфазные гидродинамические явления и зависят от свойств композиции системы. Эти методы являются более энергоэффективными, поскольку они используют внутреннюю химическую энергию системы и требуют только осторожного физического перемешивания для получения наноэмульсий. Эти методы, как правило, включают эмульгирование с инверсией фаз и самоэмульгирование.

Наноэмульсии обладают рядом преимуществ. Повышается смачиваемость и/или растворимость лекарственных средств с плохой водорастворимостью. Это положительно влияет на фармакокинетику и фармакодинамику при эффективном высвобождении лекарственного средства с соответствующей скоростью, пролонгированной эффективностью и контролем поглощения лекарственного средства, они демонстрируют низкие побочные эффекты и свойства защиты лекарственного средства от ферментативных или окислительных процессов. Кроме того, высокая гибкость

наноэмульсий включает также множество вариантов производственного процесса и комбинацию широко разнообразных компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, жидкие липиды или даже конъюгаты лекарственных средств.

Фармацевтические ингредиенты с плохой растворимостью в водных средах представляют значительные проблемы для эффективной и высокой биодоступности. Присущая им высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность абсорбции перорального липофильного лекарственного средства приводит к непоследовательной и непредсказуемой биодоступности и величине терапевтического эффекта. Поэтому необходимы эффективные стратегии обеспечения предсказуемой, последовательной и воспроизводимой биодоступности и терапевтического эффекта препаратов на основе липидов. Широко изучены различные решения этой проблемы, в том числе подходы к уменьшению размера частиц, пролекарства, солевые формы, сокристаллы, твердые аморфные формы, клатраты циклодекстрина и системы доставки лекарств на основе липидов, такие как самоэмульгирующиеся системы и липосомы.

Термины “йодированные жирные кислоты” и “сложные эфиры йодированных жирных кислот”, используемые при осуществлении изобретения, могут означать прямые или разветвленные, насыщенные алифатические карбоновые кислоты, содержащие по меньшей мере 4, и предпочтительно не более 24 атомов углерода в молекуле, такие как йодированная стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, стеридоновая, арахидоновая, элаиновая, гондоиновая, эруковая, докозатетраеновая, эйкозапентаеновая или докозагексаеновая кислота и подобные, используемые отдельно или вводимые друг с другом или с небольшими количествами других жирных кислот или их производных. Они содержат максимальное количество атомов йода в результате реакции гидроиодирования алкеновых двойных связей природных или синтетических жирных кислот. Изобретение также охватывает “периодированные” жирные кислоты и/или их сложные эфиры, этот термин относится к йодированным жирным кислотам и/или сложным эфирам, которые обладают максимально возможным количеством атомов йода в своих химических структурах. В соответствии с конкретным вариантом осуществления изобретения, предпочтительными являются периодированные жирные кислоты и/или их сложные эфиры.

В соответствии с настоящим изобретением, также охватываются фармацевтически приемлемые соли соединений йодированных жирных кислот по изобретению. В контексте настоящей заявки фраза “фармацевтически приемлемая соль” (также указанная как “соль”) относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот йодированного соединения жирных кислот по изобретению и которая не является биологически или иным образом нежелательной. Фармацевтически приемлемые соли йодированных жирных кислот, соединения общей формулы (I), являются кислотно-аддитивными солями с фармацевтически приемлемыми кислотами.

Желаемая соль может быть получена любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая обработку свободной кислоты неорганическим

основанием, таким как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка, или органическим основанием, таким как гидроксид аммония, метиламин, диметиламин, триметиламин, диэтиламин, триметиламин, морфолин, пиперазин, L-аргинин, 4-фенилциклогексиламин, бенетамин, бензатин, бетаин, гидрабамин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)пиперазин, N-метилглюкамин, N, N,N-триметилэтанолламин гидроксид, трометамин и т.п.

Как правило, соли получают путем загрузки свободной кислоты в органический растворитель, такой как низший алканол, симметричные или асимметричные эфиры, содержащие от 2 до 10 атомов углерода, алкиловый эфир или их смеси, а затем обработки стехиометрическими количествами или избытком образующим желаемую соль неорганическим или органическим основанием, с образованием соответствующей соли. Соль выделяют стандартными методами выделения, например, выпариванием раствора или фильтрацией желаемой соли из смеси, или она может быть осаждена добавлением растворителя, в котором соль нерастворима, и выделена.

Примеры подходящих неорганических и органических растворителей для осуществления различных реакций включают любой неорганический или органический растворитель, который не оказывает отрицательного воздействия на реагенты или полученный продукт, включая галогенированные растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, и другие растворители, такие как тетрагидрофуран, диоксан, диглим, циклооктан, бензол или толуол, гептан, циклогексан, алифатические, а также циклоалифатические и ароматические углеводородные растворители, воду, водные растворы, смешанные органические и неорганические растворы, этилацетат, пропилацетат и их смеси.

Предпочтительными неорганическими катионами, содержащимися в солях, являются литий, натрий, калий, рубидий, аммоний, кальций, магний, цинк и марганец.

В химии термин “геминальный”, используемый в настоящей заявке, относится к взаимосвязи между двумя атомами или функциональными группами, которые присоединены к одному и тому же атому.

Соответствующий термин “вицинальный” относится к взаимосвязи между двумя функциональными группами, которые присоединены к соседним атомам. В настоящее время практически невозможно синтезировать йодированные жирные кислоты и/или их сложные эфиры, имеющие атомы йода, присоединенные к смежным атомам углерода (т.е. висцеральные). Из-за стерического затруднения эти молекулы нестабильны и не могут быть использованы для целей настоящего изобретения. Однако вполне возможно, что в будущем специалисты в данной области найдут техническое решение этой проблемы. Таким образом, в случае обеспечения стабильных йодированных жирных кислот и/или сложных эфиров, имеющих атомы йода в вицинальных положениях, считается, что эти соединения также будут пригодны для решения технической задачи настоящего изобретения.

В контексте настоящей заявки термин "алкил" включает любую длинноцепочечную или короткоцепочечную, прямоцепочечную или разветвленную алифатическую насыщенную или ненасыщенную углеводородную группу. Ненасыщенные алкильные группы могут быть моно- или полиненасыщенными и включать как алкенильные, так и алкинильные группы. Такие группы могут содержать до 40 атомов углерода. Однако предпочтительными являются алкильные группы, содержащие до 10, например 8, более предпочтительно до 6 и особенно предпочтительно до 4 атомов углерода.

Термин "алкоксил" означает-О-алкил. Примером алкоксила является C1-C6 алкоксил, который представляет собой прямую или разветвленную алкильную цепь, имеющую от одного до шести атомов углерода, присоединенных к атому кислорода. Примеры C1-C6 алкоксильных групп включают метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, бутоксил, втор-бутоксил, т-бутоксил, пентоксил, гексоксил и т.п. C1-C6 алкоксил включает в свое определение C1-C4 алкоксил.

Термин "арил" в контексте настоящей заявки относится к карбоциклическому или гетероциклическому ароматическому 5-14-членному моноциклическому или полициклическому кольцу. Примеры арилов включают фенил, нафтил, антрил, фенантрил, тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил, изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, тиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксатиенил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хинзолинил, бензотиазолил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, бета-карболинил, фенантиридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил и феноксазинил.

В органической химии "насыщенное" соединение означает химическое соединение, имеющее цепочку атомов углерода, связанных между собой одиночными связями. Алканы представляют собой насыщенные углеводороды. "Ненасыщенное" соединение означает химическое соединение, которое содержит углерод-углеродные двойные или тройные связи, такие как те, которые присутствуют в алкенах или алкинах соответственно. Насыщенные и ненасыщенные соединения не обязательно должны состоять только из цепочки атомов углерода. Они могут образовывать прямую цепь, разветвленную цепь или кольцевые структуры. Они также могут иметь функциональные группы. Именно в этом смысле жирные кислоты классифицируются как насыщенные или ненасыщенные. Количество ненасыщенности жирной кислоты можно определить, найдя ее йодное число.

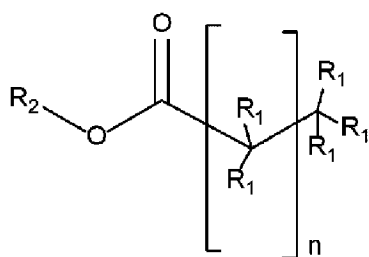
Ненасыщенные соединения представляют собой соединения, в которых возможна реакция присоединения. В цепи атомов углерода, таких как жирная кислота, двойная или тройная связь вызовет излом в цепи. Эти перегибы имеют макроструктурные последствия. Ненасыщенные жиры имеют тенденцию быть жидкими при комнатной температуре, а не

твердыми, поскольку перегибы в цепи мешают плотной упаковки молекул друг с другом с образованием твердого вещества; эти жиры называются маслами.

Термин “полигидрокси” или многоатомный относится к химическому соединению, содержащему две или более гидроксильных групп на молекулу.

Целью настоящего изобретения является обеспечение способа диагностики кахексии или прекахексии у субъекта, включающего следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация методом компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента, включающего биосовместимую композицию иодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, и/или солей, и/или смесей, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок или изображение стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование кахексии или прекахексии осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

Контрастное усиление в жировых тканях увеличивается по мере прогрессирования синдрома кахексии у испытуемого, демонстрируя возможность определения стадии кахексии по уровню потемнения жировой ткани (см. Фиг. 4с).

Установление положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или обнаружение потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта предпочтительно определяется в соответствии с единицами Хаунсфилда, где единицы Хаунсфилда КТ BAT и/или бежевой жировой ткани находятся в диапазоне от -50 до 400 HU, предпочтительно в диапазоне от -50 до 100 HU и более предпочтительно в диапазоне от -50 до 0 HU.

BAT/бежевый жир у людей обычно находится в диапазоне от -100 до -70 HU.

Любое повышение выше этих значений позволит поставить положительный диагноз кахексии. Очевидно, специалисту в данной области известно, что конечные значения НУ будут зависеть от дозы.

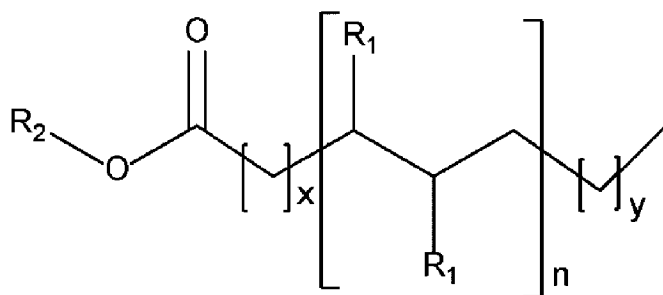
К удивлению, указанный контрастный агент для КТ адаптирован для перорального (т.е. пероральный) или внутривенного пути. Предпочтительно контрастный агент является пероральным.

Предпочтительно, R_2 группа может быть моно или поли-замещенной. Подходящие R_2 группы могут включать, но не ограничиваются этим, ряд алкильных заместителей, таких как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, циклопропилметил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, 2-пропенил, аллил, кротил, 1-бутенил, 2-бутенил, бутаденил, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и пропаргил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил; арильные заместители, такие как фенил, нафтил, анизил, толуил, ксиленил, арилокси, аралкил, аралкилокси, гетероарильная группа (пиримидин, морфолин, пиперазин, пиперидин, тиофен), 1-циклогексилпропил, или галогеналкильные заместители, такие как фторметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, дифторметил, трифторметил и пентафторэтил, хлордиметил, хлорэтил, 2-хлорэтил, 2,4-дихлорфенил, 1,1,2,2-тетрахлорэтил, 1-хлорбутил и 4-хлорбензил.

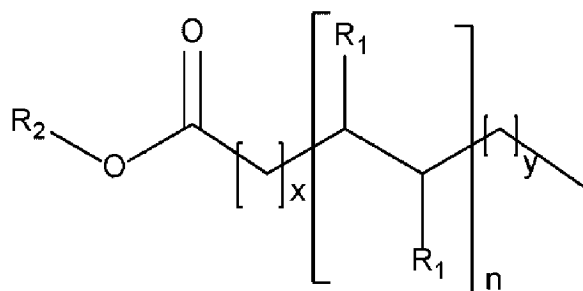
Она может включать замещенную алкильную группу, такую как 9-флуоренилметил, метоксиэтоксиметил, тетрагидропиранил, пивалилоксиметил, фенилацетоксиметил, фенацил и замещенный фенацил, такой как п-бромфенацил, п-метоксифенацил, а также трет-бутил, 3-метил-3-пентил, циклопентил, циклогексил, аллил, 3-бутен-1-ил, циннамил, оксазол и 2-алкил-1,3-оксазол.

Она может также включать алкиларил, такой как бензил, замещенный бензил, такой как трифенилметил, п-метоксибензил, 4-пиколил, дифенилметил, фенилэтил, замещенный фенилэтил, а также алкоксиалкил, такой как метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, бутоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, пропоксиэтил, изопропоксиэтил, бутоксиэтил, изобутоксиэтил, гидроксиалкоксиалкил, такой как гидроксиметоксиметил, 2-гидроксиэтоксиметил, 3-гидроксипропоксиметил, 4-гидоксибутоксиметил, гидроксиметоксиэтил, гидроксиметоксипропил, гидроксиметоксибутил, гидроксиметоксипентил, гидроксиметоксигексил, полигидроксиалкил и гидроксиполиалкиленоксисалкил.

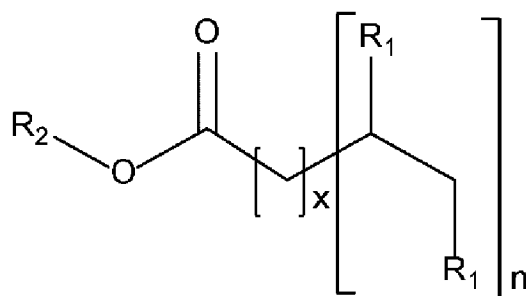
Иодированные жирные кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или соли, и/или смеси, в соответствии с общей формулой I включают следующие субформулы А, В и С в зависимости от используемого исходного вещества.



Формула А



Формула В



Формула С

где n представляет собой целое число 1-6, и x , y представляют собой атомы углерода, где $x=0-20$ и $y=0-20$ и $x+y \leq 20$, при условии, что общее количество атомов углерода в Формулах А, В или С, соответственно, составляет <24 ; и где R_2 группа может быть моно или поли-замещенной.

Таким образом, подходящие R_2 группы включают, например, незамещенный алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил и т.п., а также замещенные алкильные группы, такие как 9-флуоренилметил, метоксиэтоксиметил, тетрагидропиранил, пивалилоксиметил, фенилацетоксиметил, фенацил и замещенный фенацил, такой как п-бромфенацил, п-метоксифенацил, и также трет-бутил, 3-метил-3-пентил, циклопентил, циклогексил, аллил, 3-бутен-1-ил, циннамил, оксазол, 2-алкил-1,3-оксазолин и т.п. Она также включает алкиларил, такой как бензил, замещенный бензил, такой как трифенилметил, п-метоксибензил, 4-пиколил, дифенилметил, фенилэтил, замещенный

фенилэтил, а также алкоксиалкил, такой как метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, бутоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, пропоксиэтил, изопропоксиэтил, бутоксиэтил, изобутоксиэтил, гидроксиалкоксиалкил, такой как гидроксиметоксиметил, 2-гидроксиэтоксиметил, 3-гидроксипропоксиметил, 4-гидроксибутоксиметил, гидроксиметоксиэтил, гидроксиметоксипропил, гидроксиметоксибутил, гидроксиметоксипентил, гидроксиметоксигексил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил и подобные группы.

Йодированные жирные кислоты, содержащие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или их смеси в соответствии с изобретением могут существовать в виде изомерных смесей или отдельных изомеров. Если не указано иное, подразумеваются обе изомерные формы. Если соединение по изобретению содержит один хиральный центр, йодированное соединение может быть предоставлено в виде одного изомера (R или S) или в виде смеси изомеров, например рацемической смеси. Если йодированное соединение по изобретению содержит более одного хирального центра, йодированное соединение может быть предоставлено в виде энантимерно чистого диастереоизомера или в виде смеси диастереоизомеров.

В одном варианте осуществления йодированные жирные кислоты, содержащие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или их смеси в соответствии с настоящим изобретением, имеют по меньшей мере один асимметричный центр. Вследствие этого асимметричного центра йодированные соединения по настоящему изобретению могут находиться в любой из возможных стереоизомерных форм и могут использоваться в виде смесей стереоизомеров, которые могут быть оптически активными или рацемическими, или могут использоваться отдельно как по существу чистые стереоизомеры, т.е. чистота по крайней мере 95%. Все асимметричные формы, индивидуальные стереоизомеры и их комбинации входят в объем настоящего изобретения.

В соответствии с вариантом осуществления изобретения, получение изображений *in vivo* при помощи компьютерной томографии на стадии а) осуществляют методом ПЭТ-КТ визуализации, а именно путем комбинирования КТ-изображений с ПЭТ-изображениями.

Желательно, чтобы ПЭТ-КТ сканирование сочетало КТ-сканирование и ПЭТ-сканирование, чтобы объединить преимущества КТ с ПЭТ, чтобы дать практикующему врачу лучшее понимание анатомической локализации метаболически активных опухолей, видимых при ПЭТ-сканировании. В конкретном варианте осуществления изобретения ПЭТ-КТ является предпочтительным для *in vivo* визуализации коричневой и/или бежевой жировой ткани (ВАТ) у субъекта.

В соответствии с другим вариантом осуществления, биосовместимая композиция представляет собой композицию этиодированного масла.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения, биосовместимая композиция представляет собой эмульсию. Предпочтительно эмульсия

представляет собой наноэмульсию.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения, пероральный контрастный агент, состоящий из биосовместимой наноэмульсии йодированных жирных кислот, содержащих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, может использоваться в смеси, включающей несколько или по меньшей мере две йодированных жирных кислоты с различными углеродными цепями от 4 до 24 атомов углерода.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения контрастный агент представляет собой биосовместимую наноэмульсию йодированных жирных кислот, предпочтительно содержащих от 10 до 20 атомов углерода и более предпочтительно от 16 до 18 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

В еще более предпочтительном варианте осуществления йодированная жирная кислота представляет собой йодированную линоленовую кислоту.

Предпочтительно йодированные жирные кислоты являются периодизированными.

В частности, наноэмульсия предпочтительно содержит биосовместимые эмульгаторы, выбранные из лецитина, простых эфиров полиэтиленгликоля с жирными спиртами, полиэтиленгликолевых кислот, сложных эфиров полиоксиэтиленсорбита, стеаратов сахарозы, сложных эфиров сахарозы, полисорбатов и сложных эфиров сорбитана, или их смесей. Лецитины, полисорбаты (Tweens) и эфиры сорбитана (Spans) являются предпочтительными, поскольку они давно и документально подтверждены как безопасные для использования в косметике, пищевых продуктах и фармацевтических композициях (пероральных, парентеральных и местных).

Предпочтительно количество биосовместимых эмульгаторов в наноэмульсии составляет от 5 до 30% (масс./масс.) в расчете на общую массу наноэмульсии.

В одном варианте осуществления контрастный агент для метода КТ-диагностики по изобретению адаптирован для неинвазивной визуализации *in vivo*, количественной оценки и/или мониторинга активности коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у субъекта.

В одном варианте осуществления кахексия представляет собой раковую кахексию.

В другом варианте осуществления изобретения кахексия представляет собой не-раковую кахексию, связанную с расстройством, выбранным из группы, включающей ВИЧ/СПИД, хроническое заболевание почек, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хроническую сердечную недостаточность, туберкулез, болезнь Крона, хроническое заболевание кишечника, ревматоидный артрит и гериатрическую кахексию.

В других вариантах осуществления способ по изобретению адаптирован для диагностики ранних стадий кахексии у субъекта, страдающего ею. Предпочтительна ранняя диагностика до потери субъектом более 5% массы тела. Альтернативно, раннюю диагностику осуществляют менее чем через 6 месяцев после постановки диагноза рака.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, пероральный КТ-контрастный агент способа по изобретению вводят в дозе, соответствующей от 0,05 до 1,6 мг йода на грамм массы тела.

Однако в некоторых вариантах осуществления наноэмульсия может содержать, например, по меньшей мере около 0,01 мг йода на г массы тела перорального контрастного агента для КТ по изобретению. В других вариантах осуществления наноэмульсия может содержать от около 0,1% до около 75% масс. этого компонента или от около 2% до около 20%, например, и любой диапазон в указанных пределах.

В других неограничивающих примерах доза также может включать от около 1 пг/кг/массы тела, около 100 пг/кг/массы тела, около 500 пг/кг/массы тела, около 1 мг/кг/массы тела, около 5 мг/кг/массы тела, около 10 мг/кг/массы тела, около 50 мг/кг/массы тела, около 100 мг/кг/массы тела, около 200 мг/кг/массы тела, около 300 мг/кг/массы тела, около 350 мг/кг/массы тела, около 400 мг/кг/массы тела, около 450 мг/кг/массы тела, около 500 мг/кг/массы тела, около 600 мг/кг/массы тела, около 700 мг/кг/массы тела, около 800 мг/кг/массы тела, около 900 мг/кг/массы тела, около 1000 мг/кг/массы тела, около 2000 мг/кг/массы тела до около 5000 мг/кг/массы тела или более на введение, и любой диапазон в указанных пределах. В неограничивающих примерах возможного диапазона из количеств, перечисленных выше, можно вводить дозу в диапазоне от около 350 мг/кг/массы тела до около 1000 мг/кг/массы тела, от около 50 пг/кг/массы тела до около 500 мг/кг/массы тела и т.п.

В любом случае доза наноэмульсии, которая должна быть использована, зависит от конкретного диагностируемого состояния, тяжести состояния, индивидуальных параметров пациента, включая возраст, физическое состояние, размер и массу тела, продолжительность визуализации, характер одновременной терапии (если таковая имеется) и другие аналогичные факторы, которые находятся в пределах знаний и опыта практикующего врача. Эти факторы известны специалистам в данной области и могут быть определены с минимальными рутинными экспериментами. Соответственно, оптимальная дозировка может быть определена практикующим врачом, диагностирующим какого-либо конкретного пациента.

Действительно, считается, что основным субстратом коричневых или бежевых адипоцитов являются жирные кислоты в большей степени, чем глюкоза. Это также может быть причиной того, что контрастный агент для КТ больше поглощается коричневыми или бежевыми адипоцитами при активации коричневой или бежевой жировой ткани, и это означает, что можно получить анатомическую и функциональную информацию из того же КТ-снимка. Другие методы визуализации для ВАТ или бежевой жировой ткани, такие как ¹⁸ФДГ-ПЭТ, требуют активации ВАТ, но, как отмечают заявители, ВАТ и бежевую жировую ткань можно визуализировать с использованием нового контрастного вещества для КТ без предварительной активации этих тканей.

Во-вторых, разрешение КТ намного лучше (от 10 до 100 микрометров), чем разрешение ПЭТ (порядка 1 миллиметра), что позволяет точно очертить бежевые депо внутри белой жировой ткани. Последнее свойство имеет особое значение, поскольку ни один метод визуализации до сих пор не смог выделить бежевую жировую ткань внутри белой жировой ткани с такой точностью. Действительно, бежевые адипоциты будут

поглощать контрастное вещество, что приведет к значительному усилению контраста между бежевыми и белыми адипоцитами. С другой стороны, контрастное вещество не обнаруживается в белых адипоцитах.

Насколько известно заявителю, это первый раз, когда можно достичь такого результата неинвазивно и *in vivo*. Это позволяет точно очертить небольшие бежевые депо вокруг сердца и сосудов, что практически невозможно с ^{18}F ДГ-ПЭТ из-за сопутствующего эффекта от самого сердечного сигнала. Настоящее изобретение дает возможность неинвазивно и точно исследовать потемнение подкожной жировой ткани, периваскулярной жировой ткани и сердечной жировой ткани. Заявители также смогли четко определить у мышей новые бежевые депо, которые до сих пор были плохо описаны, например, в области паха или за коленом в подколенной области. Кроме того, заявители смогли показать регионализацию депо бежевого цвета в различных долях паховой жировой ткани.

Заявители также представляют компьютерную томографию в качестве инструмента для мониторинга индикации метаболической активности ткани, обычно зарезервированного для ПЭТ-сканирования. Действительно, было показано, что условия, которые активируют коричневую или бежевую жировую ткань, такие как низкая температура или адренергическая активация через бета-3 рецепторы, приводят к увеличению поглощения КТ-контрастного агента. Более поразительно, заявители также показали, что КТ-контрастный агент по изобретению, состоящий из жирных кислот, обнаруживается даже в условиях низкой активации коричневой жировой ткани, что действительно сложно с использованием ПЭТ при приемлемых пределах воздействия излучения на добровольцев. Жирные кислоты для ПЭТ индикатора, такие как ^{18}F -фтор-триагептадекановая кислота (18FTHA), уже были протестированы для ВАТ визуализации, но, по-видимому, дают низкий сигнал у человека.

Получение:

Понятно, что любой подходящий способ получения йодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров формулы (I), известный специалисту в данной области техники, может охватываться объемом настоящего изобретения.

Химический синтез

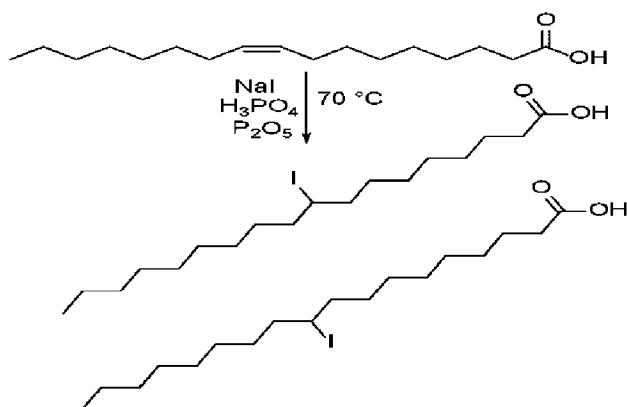
Линейные или разветвленные ненасыщенные жирные кислоты или их производные природного, полусинтетического или синтетического происхождения можно использовать в качестве исходных веществ для получения йодированных молекул, представляющих интерес. Количество двойных связей может варьироваться от 1 до 6.

Синтез моноиодстеариновой кислоты

Пентоксид фосфора (170 мг, 1,0 ммоль) добавляли медленно к ортофосфорной кислоте (1,0 мл) при перемешивании магнитной мешалкой. Добавляли олеиновую кислоту (141 мг, 0,5 ммоль) и иодид натрия (150 мг, 1,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C при кипячении с обратным холодильником. Через 24ч реакционную смесь

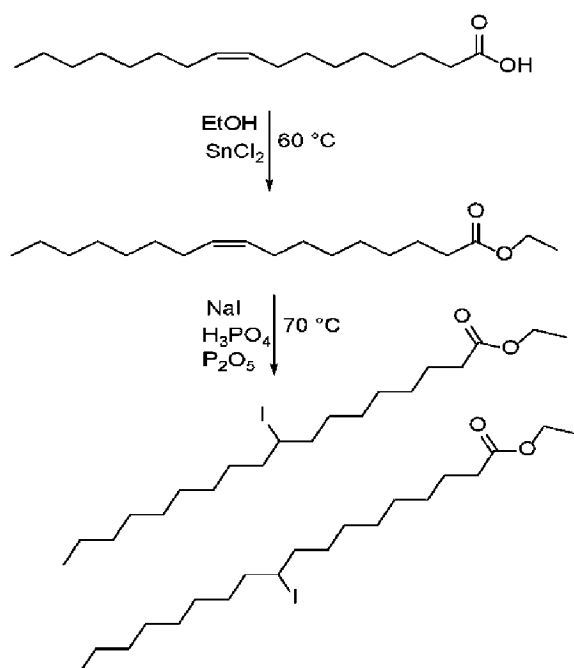
охлаждали до температуры окружающей среды и кислоту отделяли от неочищенного продукта. Добавляли дихлорметан (20 мл) и органическую фазу промывали тиосульфатом натрия (0,1 М) пока органическая фаза не становилась бесцветной. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое очищали флэш-хроматографией с использованием градиента дихлорметана/метанола (181 мг, 0,44 ммоль, 88% выход).

Синтез этил моноиодстеариновой кислоты

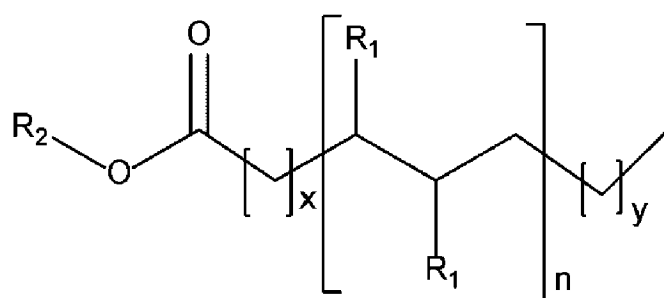


Этилолеат синтезировали в соответствии с опубликованной процедурой⁸. Вкратце, олеиновую кислоту (282 мг, 1 ммоль), этиловый спирт (170 ммоль, 15 мл) и SnCh (19 мг, 0,1 ммоль) перемешивали при 60°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Добавляли дихлорметан (50 мл) и органическую фазу промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (282 мг, 95% выход).

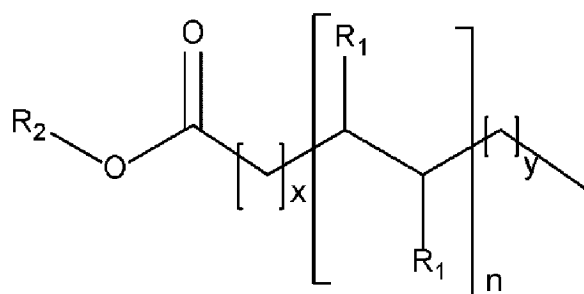
Пентоксид фосфора (170 мг, 1,0 ммоль) добавляли медленно к ортофосфорной кислоте (1,0 мл) при перемешивании магнитной мешалкой. Добавляли этилолеат (148 мг, 0,5 ммоль) и иодид натрия (150 мг, 1,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C при кипячении с обратным холодильником. Через 24ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и кислоту отделяли от неочищенного продукта. Добавляли дихлорметан (20 мл) и органическую фазу промывали тиосульфатом натрия (0,1 М) пока органическая фаза не становилась бесцветной. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое очищали флэш-хроматографией с использованием градиента дихлорметана/метанола (170 мг, 0,39 ммоль, 78% выход).



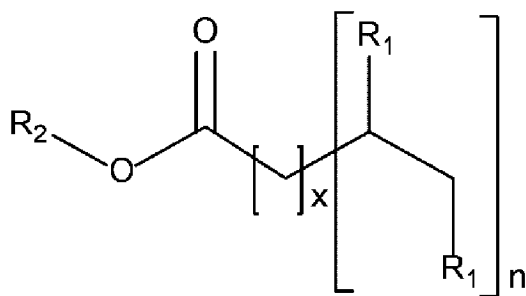
Описанные способы синтеза дают структуры со следующими субформулами А, В и С в зависимости от используемого исходного вещества.



Формула А



Формула В



Формула С

где n представляет собой целое число=1-6, и $x=0-20$, и $y=0-20$, и $x+y \leq 20$, при условии, что общее количество атомов углерода в Формулах А, В или С, соответственно, ≤ 24 ; и где R_2 группа может быть моно или поли-замещенной.

Предпочтительно R_2 группы могут включать, но не ограничиваются этим, ряд алкильных заместителей, таких как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, циклопропилметил, пентил, изопентил, гексил, изогексил, гептил, изогептил, октил, изооктил, 2-пропенил, аллил, кротил, 1-бутенил, 2-бутенил, бутадиенил, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил и пропаргил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил; арильные заместители, такие как фенил, нафтил, анизил, толуил, ксиленил, арилокси, аралкил, аралкилокси, гетероарильная группа (пиримидин, морфолин, пиперазин, пиперидин, тиюфен), 1-циклогексилпропил, или галогеналкильные заместители, такие как фторметил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, дифторметил, трифторметил и пентафторэтил, хлордиметил, хлорметил, 2-хлорэтил, 2,4-дихлорфенил, 1,1,2,2-тетрахлорэтил, 1-хлорбутил и 4-хлорбензил.

Она также может включать замещенные алкильные группы, такие как 9-флуоренилметил, метоксиэтоксиметил, тетрагидропиранил, пивалилоксиметил, фенилацетоксиметил, фенацил и замещенный фенацил, такой как *p*-бромфенацил, *p*-метоксифенацил, а также трет-бутил, 3-метил-3-пентил, циклопентил, циклогексил, аллил, 3-бутен-1-ил, циннамил, оксазол и 2-алкил-1,3-оксазолин.

Она также включает алкиларил, такой как бензил, замещенный бензил, такой как трифенилметил, *p*-метоксибензил, 4-пиколил, дмфенилметил фенилэтил, замещенный фенилэтил, а также алкоксиалкил, такой как метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, бутоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, пропоксиэтил, изопропоксиэтил, бутоксиэтил, изобутоксиэтил, гидроксиалкоксиалкил, такой как гидроксиметоксиметил, 2-гидроксиэтоксиметил, 3-гидроксипропоксиметил, 4-гидроксибутоксиметил, гидроксиметоксиэтил, гидроксиметоксипропил, гидроксиметоксибутил, гидроксиметоксипентил, гидроксиметоксигексил, полигидроксиалкил и гидроксиполиалкиленоксиалкил.

Наноэмульсия:

Композицию оптимизировали в соответствии с экспериментальным дизайном. Были оценены некоторые параметры, включая активный ингредиент КТ, тип и количество

эксципиента(эксципиентов), их совместимость и способ получения. Выбор оптимальной композиции основывался на физико-химических свойствах, стабильности и биосовместимости.

Наноэмульсии "масло в воде" были получены для того, чтобы растворить йодированные жирные кислоты в воде, что улучшит их абсорбцию в кишечнике. Композиция эмульсии была усовершенствована для достижения наиболее быстрого и полного поглощения контрастного вещества. Целью этого последнего шага было достижение наивысшего усиления при минимально возможной дозе. Затем контрастный агент тестировали в различных условиях активации бурого жира, чтобы показать его потенциал в оценке метаболизма бурого жира.

Должны быть достигнуты следующие характеристики:

- Наноэмульсия "масло в воде"
- Минимальное количество эмульгаторов
- Низкая вязкость
- Биосовместимость (нетоксична и не раздражает в необходимых дозах)
- Длительная стабильность наноэмульсий при хранении при температуре 4°C
- Экономическая эффективность материалов и процессов

Был протестирован предлагаемый краткий перечень предпочтительных эксципиентов и их смесей:

- Полисорбаты (Tween) 20, 40, 60, 80
- Сложные эфиры сорбитана (Span) 20, 40, 60, 80, 85
- Полиоксиэтиленовые эфиры жирных спиртов (Brij) O10, S10, S20, 30, 35, 52, 58, 72, 78, 92, 98, 99, S100
- Полиоксиэтиленстеараты
- Лецитины
- Алкилполиглицозиды
- Каприлокароил макрогол-8 глицериды
- Цетомакрогол 1000
- Цетостеариловый спирт
- Цетиловый спирт
- Кокамид MEA
- Кокамид DEA
- Децилглюкозид
- Децил-полиглюкоза
- Моностеарат глицерина
- Isoceteth-20
- Лаурилглюкозид
- Мальтозиды
- Монолаурин
- Микосубтилин

- Nonidet P-40
- Ноноксинол-9
- Ноноксинолы
- NP-40
- Монододециловый эфир октаэтиленгликоля
- N-Октил бета-D-тиоглюкопиранозид
- Октилглюкозид
- Олеиловый спирт
- ПЭГ-10 глицериды подсолнечного масла
- ПЭГ-12 октилфениловый эфир
- ПЭГ-12 тридециловый эфир
- тридециловый эфир ПЭГ - 18
- ПЭГ-40 касторовое масло
- ПЭГ-40 сорбитан перолеат
- PEG-PPG-PEG Pluronic® L-64
- Пентаэтиленгликоль монододециловый эфир
- Полидоканол
- Полоксамер
- Полоксамер 407
- Полиэтоксилированный талловый амин
- Полиглицерин полирицинолеат
- Сорбитан тристеарат
- Стеариловый спирт
- Лаурат сахарозы
- Пальмитат сахарозы
- Сурфацин
- Triton X-100

Лецитины, полисорбаты (Tweens) и сложные эфиры сорбитана (Spans) являются предпочтительными поверхностно-активными веществами, поскольку они имеют длительное и документированное безопасное применение в косметике, пищевых продуктах и фармацевтических препаратах (пероральных, парентеральных и местных).

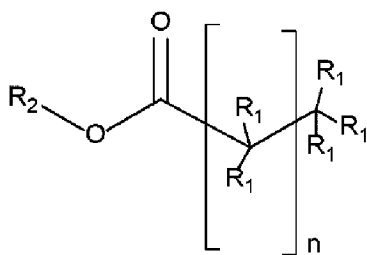
Жирную кислоту или ее производное (растворенное в органическом растворителе или в чистом виде) можно добавлять в свободную от ионов воду или буфер, предпочтительно содержащий эмульгатор, при интенсивном перемешивании при температуре выше температуры плавления жирной кислоты, чтобы получить тонкодисперсную эмульсию масло-в-воде. Перемешивание может осуществляться любым известным способом, например, с использованием мешалки с высоким сдвигом или ультразвука. Водная фаза может содержать другие эксципиенты, такие как консерванты (такие как antimicrobные средства и/или антиоксиданты), стабилизаторы, модификаторы текстуры, красители, модифицирующие вкус вещества, фармацевтически приемлемые

соли и/или буферные агенты.

Количество йодированной жирной кислоты или ее производных должно быть по меньшей мере 10% и предпочтительно по меньшей мере 20% масс. в расчете на массу концентрированной эмульсии; содержание 30%, как правило, является предпочтительным, но в некоторых случаях могут быть получены эмульсии с концентрацией до 40%. Предпочтительно в композицию включают небольшое количество эмульгатора.

При использовании эмульгатора вязкость эмульсии изменяется в зависимости от соотношения вода/масляная фаза и обычно достигает максимального значения при увеличении соотношения вода/жирная кислота. Чтобы получить тонкодисперсную эмульсию, предпочтительно перемешивать в течение некоторого времени при соотношении вода/жирная кислота, близком или немного превышающим требуемое для максимальной вязкости, а затем добавлять дополнительную свободную от ионов воду, продолжая перемешивание для получения желаемой концентрации йодированной жирной кислоты. Затем эмульсии дают остыть до комнатной температуры.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции, включающей йодированные жирные кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или соли, и/или смеси, в соответствии с общей формулой I (как определено выше):



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидрокси полиалкиленоксиалкил;

для применения в качестве неинвазивного перорального контрастного агента для компьютерной томографии для *in vivo* визуализации коричневой и/или бежевой жировой ткани у субъекта и затем диагностики кахексии или прекахексии у пациента.

В частности, контрастный агент по изобретению состоит из биосовместимой наноэмульсии йодированных жирных кислот, имеющих предпочтительно 10-20 атомов углерода и более предпочтительно 16-18 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I. В еще более предпочтительном варианте осуществления йодированная

жирная кислота представляет собой иодированную линоленовую кислоту.

Как определено выше, наноэмульсии предпочтительно включает биосовместимые эмульгаторы, выбранные из лецитина, эфиров полиэтиленгликоля с жирными спиртами, полисорбатов и сложных эфиров сорбитана или их смесей.

В другом варианте осуществления рак является ведущей причиной смерти в развитых и развивающихся странах. Ожидается, что к 2030 году смертность от рака возрастет примерно до 13,1 миллиона смертей в год. Однако некоторые виды рака имеют высокие шансы на излечение, если они выявляются на ранней стадии и адекватно лечатся. Ранняя диагностика рака, как правило, увеличивает шансы на успешное лечение, сосредотачиваясь на выявлении симптоматических пациентов как можно раньше.

Задержки в доступе к онкологической помощи являются типичными, при проявлении поздней стадии заболевания, особенно в условиях низких ресурсов и уязвимых групп населения. Последствия несвоевременной или недоступной онкологической помощи заключаются в снижении вероятности выживания, большей заболеваемости и более высоких затратах на лечение, что приводит к смертности и инвалидности от рака, которых можно было избежать. Ранняя диагностика улучшает исходы рака, оказывая медицинскую помощь на самой ранней возможной стадии, и поэтому является важной стратегией общественного здравоохранения во всех условиях. Несмотря на это, почти половина диагнозов рака ставится, когда пациент обращается в больницу с острыми симптомами запущенного рака.

Рак обычно диагностируется на поздней стадии II примерно в то время, когда он начинает распространяться на окружающие лимфатические узлы и другие органы. Стоимость такой поздней диагностики значительна. Шансы на выживание могут быть в 4-7 раз выше для раковых заболеваний, диагностированных на I стадии, а не на II, однако они зависят от типа рака.

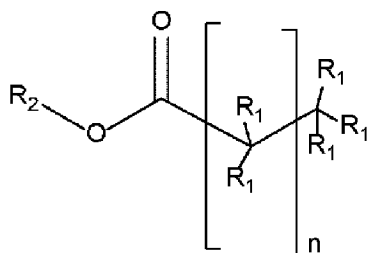
Общим для всех видов рака является развитие кахексии в течение болезни. В то время как кахексия может проявляться при всех типах рака, некоторые из них более склонны к развитию этого синдрома, чем другие⁹. Вообще говоря, типы рака можно разделить на три категории в зависимости от их склонности вызывать кахексию: рак с высокой распространенностью кахексии ($\geq 80\%$ онкологических больных); рак с промежуточной распространенностью кахексии (50-80% онкологических больных); и рак с низкой распространенностью кахексии (50% онкологических больных). Высокая распространенность кахексии наблюдается при раке желудка, печени и поджелудочной железы. Рак легких (мелкоклеточный и немелкоклеточный), колоректальный рак, рак предстательной железы, рак головы и шеи демонстрируют промежуточную распространенность кахексии. К ракам с низкой распространенностью кахексии относятся неходжкинская лимфома, саркома, острый нелимфоцитарный лейкоз и рак молочной железы.

Интересно, что раковые заболевания, которые обычно диагностируются на поздней стадии III или IV (рак легких, поджелудочной железы, желудка, пищевода, головы и шеи),

также имеют высокую или промежуточную распространенность кахексии среди раковых заболеваний.

Таким образом, еще одной целью изобретения является обеспечение способа диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии у субъекта, включающего следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация методом компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента, включающего иодированные жирные кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или соли, и/или смеси, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок или изображение стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии, осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

Рак, ответственный за развитие синдрома кахексии, обычно представляет собой любой рак, высвобождающий опухолевые факторы и/или провоспалительные хемокины, и/или цитокины, которые вызывают ремоделирование, и/или потемнение, и/или истощение жировых тканей и/или мышц. Реакция иммунной системы пациента на раковое хроническое воспаление может привести к аналогичным изменениям жировой ткани и/или мышц.

Предпочтительно рак, который ответственен за развитие синдрома кахексии у субъекта, является раком с высокой распространенностью кахексии.

Более предпочтительно рак, ответственный за развитие синдрома кахексии, выбран из перечня, состоящего из рака легких, рака поджелудочной железы, рака печени, рака толстой кишки, рака желудка, рака предстательной железы, рака молочной железы,

пищевода, головы и шеи, рака яичников, рака шейки матки или саркомы.

К удивлению, указанный КТ-контрастный агент адаптирован для перорального (т.е. п/о) или внутривенного введения. Предпочтительно контрастный агент является пероральным.

В соответствии с вариантом осуществления изобретения, контрастный агент представляет собой композицию этиодизированного масла.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения, контрастный агент представляет собой биосовместимую композицию и предпочтительно эмульсию. Наиболее предпочтительно, когда эмульсия представляет собой наноэмульсию.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления изобретения, контрастный агент состоит из биосовместимой наноэмульсии йодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, которые могут использоваться в смеси, содержащей несколько или по меньшей мере две йодированные жирные кислоты, имеющие различные углеродные цепи от 4 до 24 атомов углерода. Предпочтительно контрастный агент представляет собой биосовместимую наноэмульсию йодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

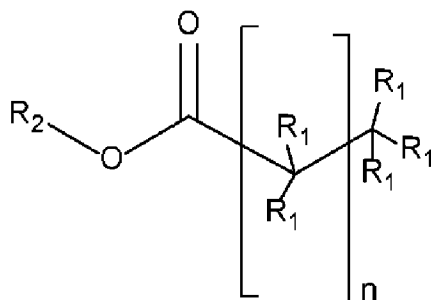
В соответствии с вариантом осуществления изобретения, визуализацию *in vivo* с использованием компьютерной томографии стадии а) осуществляют методом ПЭТ-КТ-томографии, а именно комбинируя КТ-томографию с ПЭТ-томографией.

Также предусмотрены наборы, включающие контрастный агент для компьютерной томографии по изобретению.

Кроме того, также предусмотрены твердые формы, включающие контрастный агент для компьютерной томографии, смешанный с подходящими эксципиентами, такими как желатин, полимолочная кислота, полимолочная-полигликолевая кислота, полуксамеры, капролактоны, целлюлозы, производные сахаров и т.д.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа для профилактики и/или лечения субъекта, у которого подозревается или который страдает кахексией или прекахексией, при этом указанный способ включает следующие стадии:

а) введение указанному субъекту контрастного агента для компьютерной томографии по изобретению, состоящего из биосовместимой наноэмульсии йодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, и/или солей, и/или смесей, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидрокси полиалкиленоксиалкил.

б) и затем введение указанному субъекту или пациенту адаптированной терапии в зависимости от результата визуализации *in vitro* стадии а), осуществленной у указанного субъекта, у которого подозревается или который страдает кахексией или прекахексией.

Терапевтический подход к лечению кахексии или ранней кахексии является мультимодальным. В зависимости от пациента с кахексией и стадии кахексии он состоит из специализированного питания с высоким содержанием белка; и/или нутрицевтиков, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты и/или рыбий жир, и/или витамин D, и/или разветвленные аминокислоты; и/или программы физических упражнений; и/или терапии для стимуляции аппетита (мегестрола ацетат), и/или уменьшения воспаления при помощи кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и/или новых анаболических агонистов грелина, повышающих аппетит (таких как анаморелин).

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение способа диагностики ожирения у субъекта, при этом указанный способ включает следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация методом компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента по изобретению (описанного выше),

б) полученный КТ-снимок или изображение стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование ожирения осуществляют путем установления отрицательного или уменьшенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или установления уменьшенного потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

В то время как нормальная коричневая жировая ткань (BAT) присутствует у большинства взрослых, активность и/или количество коричневой жировой ткани снижается у людей с избыточной массой тела или ожирением. Коричневая жировая ткань метаболически важна у мужчин, и тот факт, что она уменьшена, но присутствует у большинства людей с избыточной массой тела или ожирением, может сделать ее мишенью для новых методов лечения ожирения.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что изобретение, описанное в настоящей заявке, подвержено изменениям и модификациям, отличным от тех, которые конкретно описаны. Следует понимать, что изобретение включает все подобные вариации и модификации без отступления от его сути или существенных характеристик.

Изобретение также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, на которые ссылаются или которые указаны в настоящем описании, индивидуально или объединенные вместе, а также любые и все комбинации или любые две или более указанных стадий или признаков. Поэтому настоящее раскрытие следует рассматривать как иллюстрированное, а не ограничительное во всех аспектах, при этом объем изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, и предполагается, что она охватывает все изменения, которые входят в смысл и диапазон эквивалентности.

Приведенное выше описание будет более полно понято со ссылкой на следующие примеры. Такие примеры, однако, являются иллюстрацией способов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1: Синтез 9(10)-иодоктадекановой кислоты

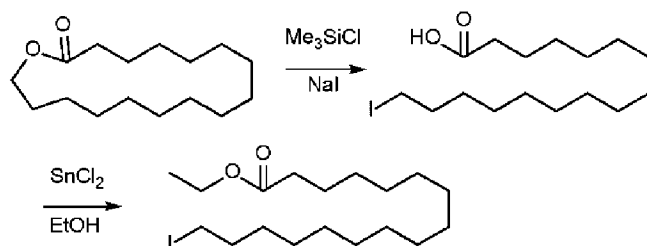
Пентоксид фосфора (170 мг, 1,0 ммоль) добавляли медленно к ортофосфорной кислоте (1,0 мл) при перемешивании магнитной мешалкой. Добавляли олеиновую кислоту (141 мг, 0,5 ммоль) и иодид натрия и реакционную смесь нагревали при 70°C при кипячении с обратным холодильником. Через 24ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и кислоту отделяли от неочищенного продукта. Добавляли дихлорметан (20 мл) и органическую фазу промывали тиосульфатом натрия (0,1 М) пока органическая фаза не становилась бесцветной. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое очищали флэш-хроматографией с использованием градиента дихлорметана/метанола (181 мг, 0,44 ммоль, 88% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4,07-4,02 (м, 1H), 2,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,60 (м, 4H), 1,45 (м, 2H), 1,36-1,16 (м, 22H), 0,81 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H). LRMS (ESI): m/z рассчитано для $[\text{M}+\text{K}]^+$ 449,1, найдено 448,1.

Пример 2: Синтез 9(10),12(13)-дийодоктадекановой кислоты

Пентоксид фосфора (340 мг, 2,0 ммоль) добавляли медленно к ортофосфорной кислоте (2,0 мл) при перемешивании магнитной мешалкой. Добавляли линоленовую кислоту (280 мг, 1,0 ммоль) и иодид натрия (500 мг, 3,33 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C при кипячении с обратным холодильником. Через 24ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и кислоту отделяли от неочищенного продукта. Добавляли дихлорметан (20 мл) и органическую фазу промывали тиосульфатом натрия (0,1 М) пока органическая фаза не становилась бесцветной. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое очищали флэш-хроматографией с использованием градиента дихлорметана/метанола (407 мг, 0,76 ммоль, 76% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4,15- 4,07 (м, 2H), 2,41-2,34 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 4H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,46-1,23 (м, 16H), 0,95-0,88 (м, 3H). LRMS (ESI): m/z рассчитано для

$[M+Na]^+$ 559,0, найдено 558,9.

Пример 3: Синтез этил 16-иодгексадеканоата



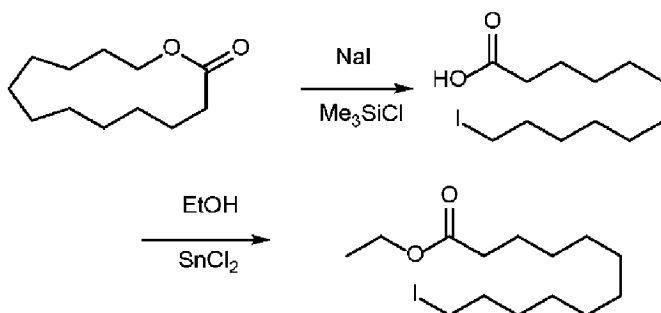
Пример 4: Синтез 16-иодгексадекановой кислоты

16-гексадеканолид (2,00 г, 7,86 ммоль, 1 экв.), иодид натрия (3,54 г, 23,6 ммоль, 3 экв.), хлортриметилсилан (2,99 мл (2,56 г), 23,6 ммоль, 3 экв.) и ацетонитрил (25 мл, $c=0,31$ М) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и простой эфир (50 мл). Органическую фазу промывали водой, тиосульфатом натрия, насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (2,88 г, 7,53 ммоль, 96% выход). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 3,19 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,35 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,82 (п, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,63 (п, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,43-1,19 (м, 23H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 179,62, 34,09, 33,72, 30,66, 29,77, 29,75, 29,73, 29,69, 29,57, 29,39, 29,21, 28,70, 24,83, 7,71.

Пример 5: Синтез этил 16-иодгексадеканоата

16-иодгексадекановую кислоту (100 мг, 0,262 ммоль, 1 экв.), хлорид олова (II) (19,8 мг, 0,105 ммоль, 0,4 экв.) и этанол (5 мл, $c=0,052$ М) перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией с использованием градиента циклогексан/эфир с получением белого твердого вещества (94,0 мг, 0,229 ммоль, 88% выход). ESI MS 433,2 $[M+Na]^+$. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 4,12 (м, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,19 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,28 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,82 (п, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,61 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,45-1,19 (м, 23H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 174,10, 60,31, 34,56, 33,72, 30,66, 29,78, 29,75, 29,74, 29,69, 29,60, 29,57, 29,42, 29,30, 28,70, 25,15, 14,41, 7,66.

Пример 6: Синтез этил 12-иоддодеканоата



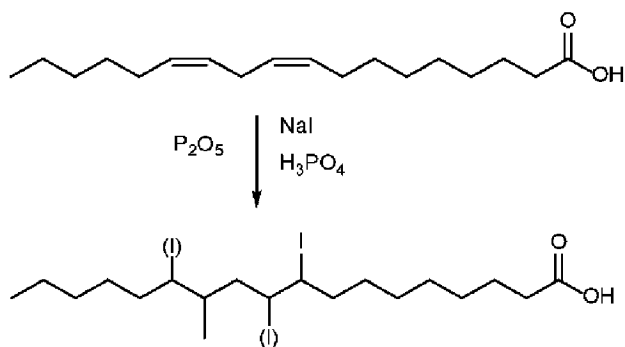
Пример 7: Синтез 12-иодгексадекановой кислоты

Оксациклотридекан-2-он (1,00 г, 5,00 ммоль, 1 экв.) 16-гексадеканолд (2,00 г, 7,86 ммоль, 1 экв.), иодид натрия (2,25 г, 15,0 ммоль, 3 экв.) и хлортриметилсилан (1,90 мл (1,63 г), 15,0 ммоль, 3 экв.) и ацетонитрил (25 мл, $c=0,31$ М) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и простой эфир (50 мл). Органическую фазу промывали водой, тиосульфатом натрия, насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении с получением светло-желтого твердого вещества (1,62 г, 4,97 ммоль, 98% выход). ESI MS 325,2 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 3,19 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,35 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,82 (п, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,63 (п, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,44-1,22 (м, 14H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 179,47, 34,06, 33,70, 30,64, 29,59, 29,52, 29,50, 29,35, 29,18, 28,67, 24,82, 7,71.

Пример 8: Синтез этил 12-иоддодеканоата

12-иодгексадекановую кислоту (800 мг, 2,45 ммоль, 1 экв.), хлорид олова(II) (200 мг, 1,05 ммоль, 0,4 экв.) и этанол (50 мл, $c=0,052$ М) перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией с использованием градиента циклогексан/эфир с получением белого твердого вещества (1,06 г, 2,58 ммоль, 66% выход). ESI MS 355,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 4,11 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,18 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,27 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,81 (п, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,60 (п, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,37 (кв., $J=6,8$, 6,4 Гц, 2H), 1,33-1,20 (м, 15H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 174,03, 60,28, 34,52, 33,69, 30,63, 29,58, 29,51, 29,37, 29,26, 29,25, 28,66, 25,11, 14,40, 7,51.

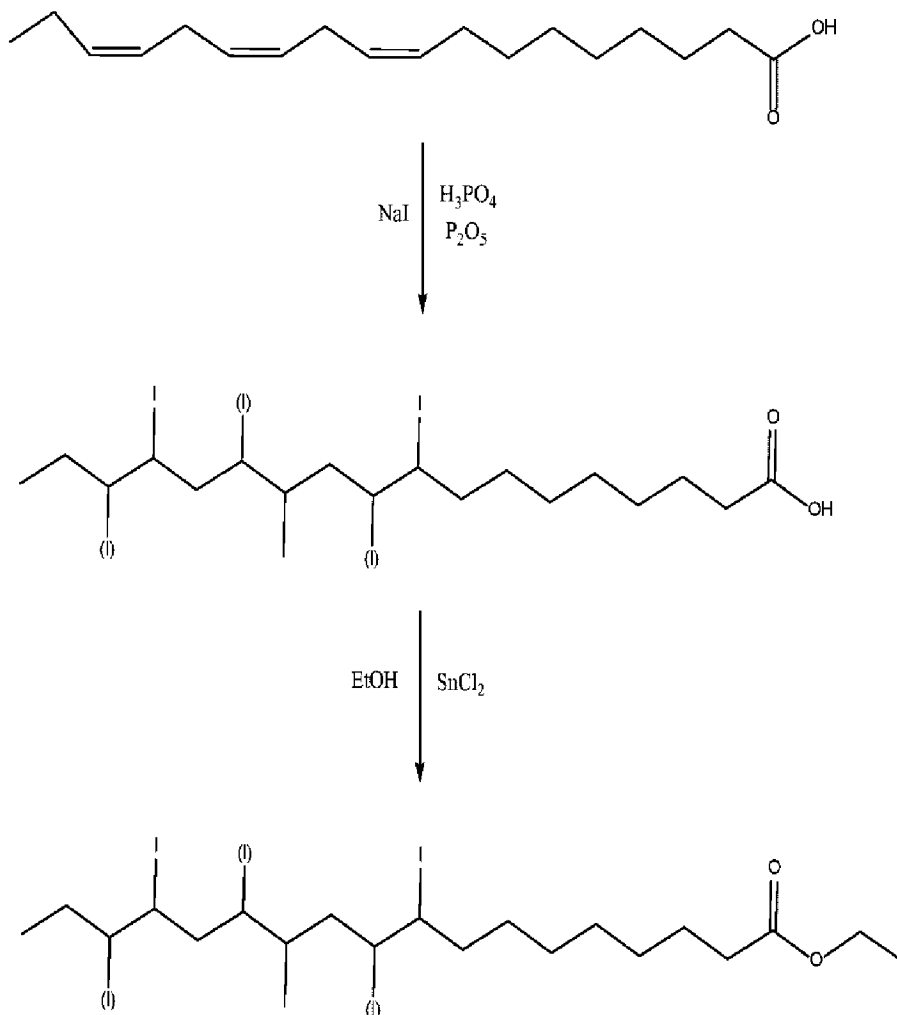
Пример 9: Синтез 9(10),12(13)-дийодоктадекановой кислоты



Пентоксид фосфора (2,82 г, 20,0 ммоль, 2 экв.), линоленовую кислоту (3,00 г, 10,7 ммоль, 1 экв.), иодид натрия (6,00 г, 40,0 ммоль, 4 экв.) и фосфорную кислоту (20 мл, $c=0,50$ М) перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 12 ч и в течение 1 ч 30 мин при комнатной температуре при слабом перемешивании. К реакционной смеси добавляли простой эфир (50 мл) и воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали тиосульфатом натрия (0,1 М), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием градиента дихлорметана/метанола+0,1% уксусной кислоты с получением

светло-желтого твердого вещества (4,875 г, 9,09 ммоль, 85% выход). ESI MS 558,5 $[M+Na]^+$, 553,5 $[M+NH_4]^+$. 574,5 $[M+K]^+$. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 4,14-4,05 (м, 2H), 2,35 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,76 -1,61 (м, 3H), 1,57-1,49 (м, 3H), 1,46-1,27 (м, 16 H), 0,90 (7, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 10: Синтез трийодоктадекановой кислоты и этил трийодоктадеканоата



Пример 11: Визуализация коричневой жировой ткани в мышинной модели кахексии

Контрастный агент для КТ в виде наноземульсии вводили трем группам мышей. Группа А была контрольной (без опухоли), тогда как группы В и С имели сингенную опухоль легкого Льюиса, являющуюся признанной мышинной моделью кахексии². Через 7, 13 и 27 дней после инъекции опухоли мышам из групп А и С вводили КТ-контрастный агент перорально в дозе 3400 мг/кг массы тела. Через 24 часа после каждого введения мышей из всех групп подвергали микроКТ-сканированию. Контрастный агент поглощался коричневой жировой тканью, как показано на Фиг. 1 и 2. Поглощение и усиление контраста были самыми высокими в группе С (с опухолью), особенно в подколенной области (Фиг. 2). В группе В, где контрастный агент не вводился, не наблюдалось никакого усиления контраста. В группе С контрастное усиление было заметно с 8-го дня после инокуляции опухоли, когда не было зарегистрировано потери массы тела и опухоли все еще были едва заметны (Фиг. 3). Кроме того, в подколенной области контрастное

усиление коррелировало с ростом опухоли (Фиг. 4). Показано, что КТ-контрастный агент по изобретению способен обнаруживать изменения в жировой ткани на очень ранней стадии рака и что эти изменения коррелируют с ростом опухоли. Кроме того, повышенный контраст в подколенной области был очевиден даже на 14-й день, когда масса тела мышей оставалась неизменной с минимальной потерей жира в организме, что указывало на способность обнаруживать прекахецию (раннюю кахецию).

Пример 12: Визуализация активированной коричневой и бежевой жировой ткани

Мышь содержали в условиях при 6°C в течение недели, чтобы активировать ВАТ. Затем она получала контрастный агент для КТ п/о, и через 24 часа делали КТ. КТ-контрастный агент поглощался всей коричневой и бежевой жировой тканью, что было видно на КТ-снимках. 3D-реконструкция и соответствующая жировая ткань показаны на Фиг. 5.

Пример 13: Визуализация коричневой жировой ткани у мыши

Контрастный агент для КТ в виде наноэмульсии вводили трем группам мышей. Группа А была контрольной (без опухоли), тогда как группы В и С имели сингенную опухоль легкого Льюиса. Через 13 дней после инъекции опухоли мышам из групп А и С перорально вводили КТ-контрастный агент в дозе 3400 мг/кг массы тела. Через 24 часа после каждого введения мышей из всех групп подвергали микроКТ-сканированию. Полученные снимки представлены на Фиг. 2 (A2, B2 и C2). Контрастное усиление отсутствует в группе В, в которой контрастный агент не вводился. Сравнение КТ-снимков группы А (здоровые контрольные животные) и группы С (опухоль-несущие животные) показывает явное контрастное усиление в последней группе. КТ-контрастный агент четко различает мышей с опухолями, идентифицируя зоны коричневой и/или бежевой жировой ткани по сравнению со здоровыми мышами. Это показывает, что КТ-контрастный агент по изобретению способен выявлять изменения в жировой ткани на очень ранней стадии кахеции (прекахеции), до того, как наблюдается потеря массы тела (т.е. на 14-е сутки развития рака легкого, Фиг. 4с). Контрастное усиление в жировых тканях увеличивается по мере прогрессирования синдрома кахеции, демонстрируя способность определять стадию кахеции по уровню потемнения жировой ткани (Фиг. 4с).

На Фиг. 4с также показано, что на 14-й день интенсивность контрастирования в группе С увеличивается, что указывает на то, что теперь можно обнаружить раннюю кахецию (прекахецию) и/или ранний рак легких. Полученные заявителем данные и литература показывают, что на 14-е сутки в этой модели рака мыши не теряют массу тела, то есть находятся на стадии прекахеции и/или ранней кахеции (Фиг. 3а).

Литература

1. Fearon, K. et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 12, 489-495 (2011).
2. Ballaro, R., Costelli, P. & Penna, F. Animal models for cancer cachexia. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 10, 281-287 (2016).
3. Vaitkus, J. A. & Celi, F. S. The role of adipose tissue in cancer-associated cachexia.

Exp. Biol. Med. Maywood NJ 242, 473-481 (2017).

4. Argiles, J. M., Busquets, S., Stemmiér, B. & Lopez-Soriano, F. J. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat. Rev. Cancer* 14, 754-762 (2014).

5. Argiles, J. M. et al. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2, 87-93 (2011).

6. Kir, S. et al. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 513, 100-104 (2014).

7. Sampath, S. C., Sampath, S. C., Bredella, M. A., Cypess, A. M. & Torriani, M. Imaging of Brown Adipose Tissue: State of the Art. *Radiology* 280, 4-19 (2016).

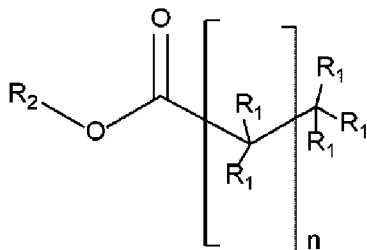
8. Ferreira, A. B., Cardoso, A. L. & da Silva, M. J. Novel and Highly Efficient SnBr₂-Catalyzed Esterification Reactions of Fatty Acids: The Notable Anion Ligand Effect. *Catal. Lett.* 143, 1240-1246 (2013).

9. Anker, M. S. et al. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 10, 22-34 (2019).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ диагностики кахексии или прекахексии у субъекта, включающий следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация при помощи компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента, включающего биосовместимую композицию иодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, и/или солей, и/или смесей, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование кахексии или прекахексии осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

2. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 1, где контрастный агент адаптирован для неинвазивной *in vivo* визуализации, количественного определения и/или мониторинга активности коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта.

3. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-2, где контрастный агент является пероральным.

4. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-3, где визуализацию *in vivo* при помощи компьютерной томографии стадии а) осуществляют методом ПЭТ-КТ визуализации.

5. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-4, где биосовместимая композиция представляет собой композицию этиодизированного масла.

6. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-5, где биосовместимая композиция представляет собой эмульсию.

7. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 6, где эмульсия представляет собой наноэмульсию.

8. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 7, где контрастный агент состоит из биосовместимой наноэмульсии иодированных жирных кислот, имеющих 10-20 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

9. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 7-8, где контрастный агент состоит из биосовместимой наноэмульсии иодированных жирных кислот, имеющих 16-18 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

10. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 8-9, где иодированная жирная кислота представляет собой иодированную линоленовую кислоту.

11. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 7-10, где наноэмульсия включает биосовместимые эмульгаторы, выбранные из лецитина, эфиров полиэтиленгликоля с жирными спиртами, полисорбатов и сложных эфиров сорбитана или их смесей.

12. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 11, где количество указанных биосовместимых эмульгаторов в наноэмульсии находится между 5-30% (масс./масс.) в расчете на общее количество наноэмульсии.

13. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 3-12, где пероральный КТ-контрастный агент вводят при дозе, соответствующей дозе между 0,05 и 1,6 мг иода на грамм массы тела.

14. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-13, где кахексия представляет собой раковую кахексию.

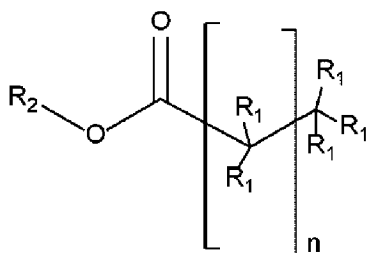
15. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-13, где кахексия представляет собой нераковую кахексию, связанную с расстройством, выбранным из группы, состоящей из ВИЧ/СПИДа, хронического заболевания почек, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической сердечной недостаточности, туберкулеза, болезни Крона, хронического заболевания кишечника, ревматоидного артрита и гериатрической кахексии.

16. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-15, где способ адаптирован для диагностики ранних стадий кахексии у субъекта, который страдает или у которого подозревается кахексия.

17. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 16, где ранний диагноз кахексии ставится до того, как субъект потерял больше чем 5% массы тела.

18. Способ диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии у субъекта, включающий следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация при помощи компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (ВАТ) у указанного субъекта, включающая введение контрастного агента, включающего иодированные жирные кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, и/или соли, и/или смеси, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=2-22$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6 и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии, осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

19. Способ диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии по п. 18, где указанный рак выбран из перечня, состоящего из рака легких, рака поджелудочной железы, рака печени, рака толстой кишки, рака желудка, рака предстательной железы, рака молочной железы, пищевода, головы и шеи, рака яичников, рака шейки матки или саркомы

20. Способ диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии по любому из пп. 18-19, где контрастный агент представляет собой композицию этиодизированного масла.

21. Способ диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии по любому из пп. 18-20, где контрастный агент представляет собой биосовместимую наноэмульсию иодированных жирных кислот, имеющих от 4 до 24 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

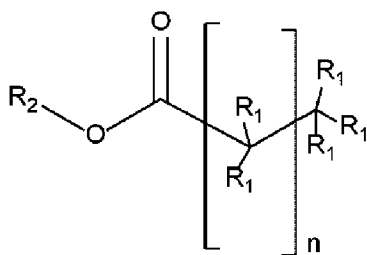
22. Способ диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии по любому из пп. 18-21, где контрастный агент является пероральным.

23. Способ диагностики рака, который является ответственным за развитие синдрома кахексии по любому из пп. 18-22, где визуализацию *in vivo* при помощи компьютерной томографии стадии а) осуществляют методом ПЭТ-КТ визуализации.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ, ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ

1. Способ диагностики кахексии или прекахексии у субъекта, включающий следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация при помощи компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта, включающая введение перорального контрастного агента, включающего биосовместимую композицию иодированных жирных кислот, имеющих от 16 до 18 атомов углерода, и/или их сложных эфиров, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=14-16$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6, и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование кахексии или прекахексии осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения BAT и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или BAT активности у указанного субъекта.

2. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 1, где контрастный агент адаптирован для неинвазивной *in vivo* визуализации, количественного определения и/или мониторинга активности коричневой и/или бежевой жировой ткани (BAT) у указанного субъекта.

3. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-2, где визуализацию *in vivo* при помощи компьютерной томографии стадии а) осуществляют методом ПЭТ-КТ визуализации.

4. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-3, где биосовместимая композиция представляет собой композицию этиодизированного масла.

5. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-4, где биосовместимая композиция представляет собой эмульсию.

6. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 5, где эмульсия

представляет собой наноэмульсию.

7. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 6, где контрастный агент состоит из биосовместимой наноэмульсии иодированных жирных кислот, имеющих 16-18 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

8. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 6-7, где иодированная жирная кислота представляет собой иодированную линоленовую кислоту.

9. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 6-8, где наноэмульсия включает биосовместимые эмульгаторы, выбранные из лецитина, эфиров полиэтиленгликоля с жирными спиртами, полисорбатов и сложных эфиров сорбитана или их смесей.

10. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 9, где количество указанных биосовместимых эмульгаторов в наноэмульсии находится между 5-30% (масс./масс.) в расчете на общее количество наноэмульсии.

11. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-10, где пероральный КТ-контрастный агент вводят при дозе, соответствующей дозе между 0,05 и 1,6 мг иода на грамм массы тела.

12. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-11, где кахексия представляет собой раковую кахексию.

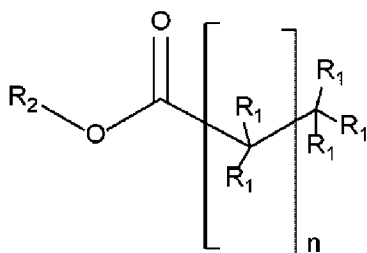
13. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-11, где кахексия представляет собой нераковую кахексию, связанную с расстройством, выбранным из группы, состоящей из ВИЧ/СПИДа, хронического заболевания почек, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической сердечной недостаточности, туберкулеза, болезни Крона, хронического заболевания кишечника, ревматоидного артрита и гериатрической кахексии.

14. Способ диагностики кахексии или прекахексии по любому из пп. 1-13, где способ адаптирован для диагностики ранних стадий кахексии у субъекта, который страдает или у которого подозревается кахексия.

15. Способ диагностики кахексии или прекахексии по п. 14, где ранний диагноз кахексии ставится до того, как субъект потерял больше чем 5% массы тела.

16. Способ диагностики рака у субъекта, включающий следующие стадии:

а) *in vivo* визуализация при помощи компьютерной томографии коричневой и/или бежевой жировой ткани (ВАТ) у указанного субъекта, включающая введение перорального контрастного агента, включающего иодированные жирные кислоты, имеющие от 16 до 18 атомов углерода, и/или их сложные эфиры, в соответствии с общей формулой I:



Формула I

где $n=14-16$;

R_1 представляет собой H или I, при условии, что количество атомов иода составляет от 1 до 6 и что атомы иода не являются ни геминальными, ни вицинальными;

и где R_2 представляет собой H, ненасыщенные или насыщенные, линейные или разветвленные алкилы, алкилы, алкоксиалкил, гидроксиалкоксиалкил, полигидроксиалкил, гидроксиполиалкиленоксиалкил, и получение КТ-снимка;

б) полученный КТ-снимок стадии а) затем сравнивают с нормальным субъектом и диагностирование рака осуществляют путем установления положительного или повышенного увеличения ВАТ и/или бежевой жировой ткани или определения потемнения белой жировой ткани (WAT) и/или ВАТ активности у указанного субъекта,

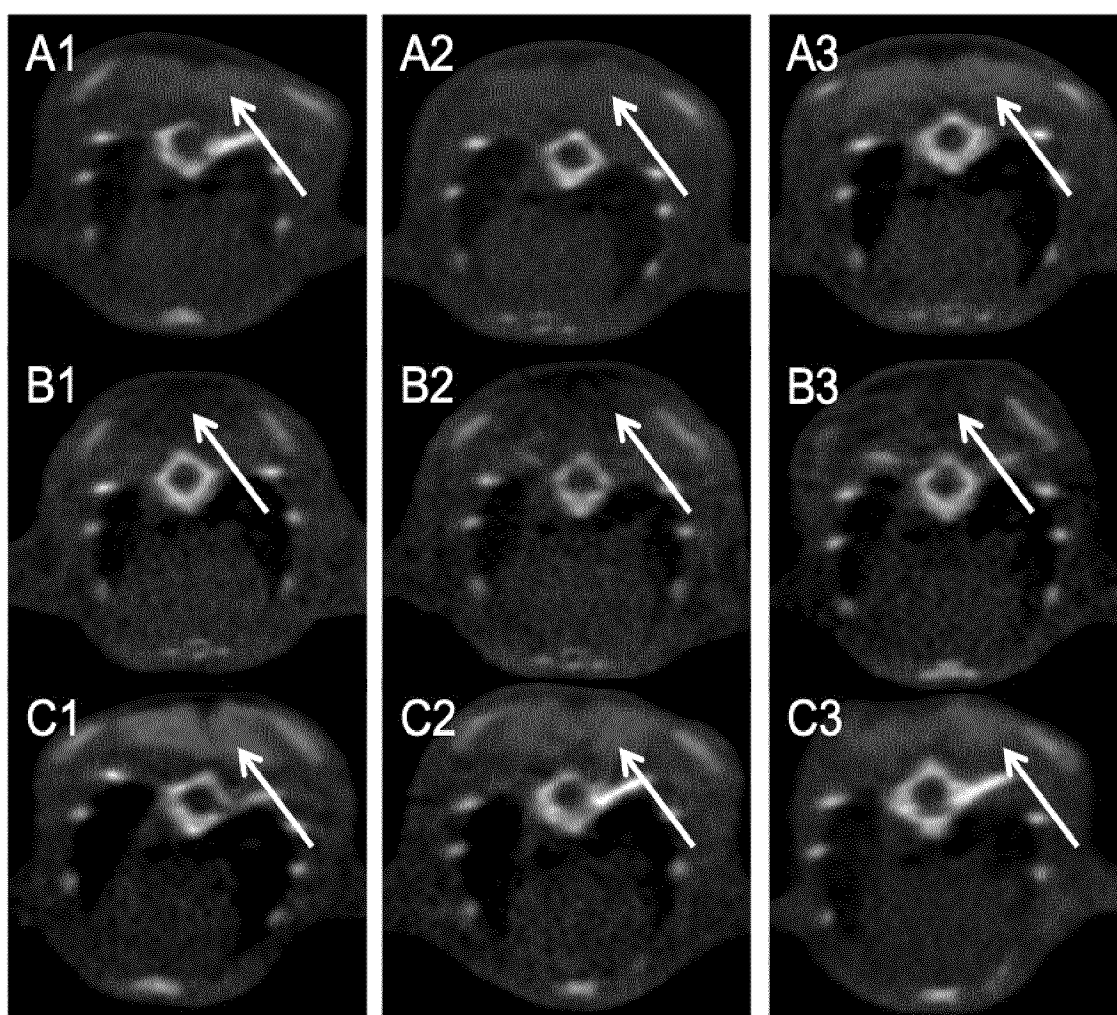
где указанный рак выбран из перечня, состоящего из рака легких, рака поджелудочной железы, рака печени, рака толстой кишки, рака желудка, рака предстательной железы, рака молочной железы, пищевода, головы и шеи, рака яичников, рака шейки матки или саркомы

17. Способ диагностики рака по п.16, где пероральный контрастный агент представляет собой композицию этиодизированного масла.

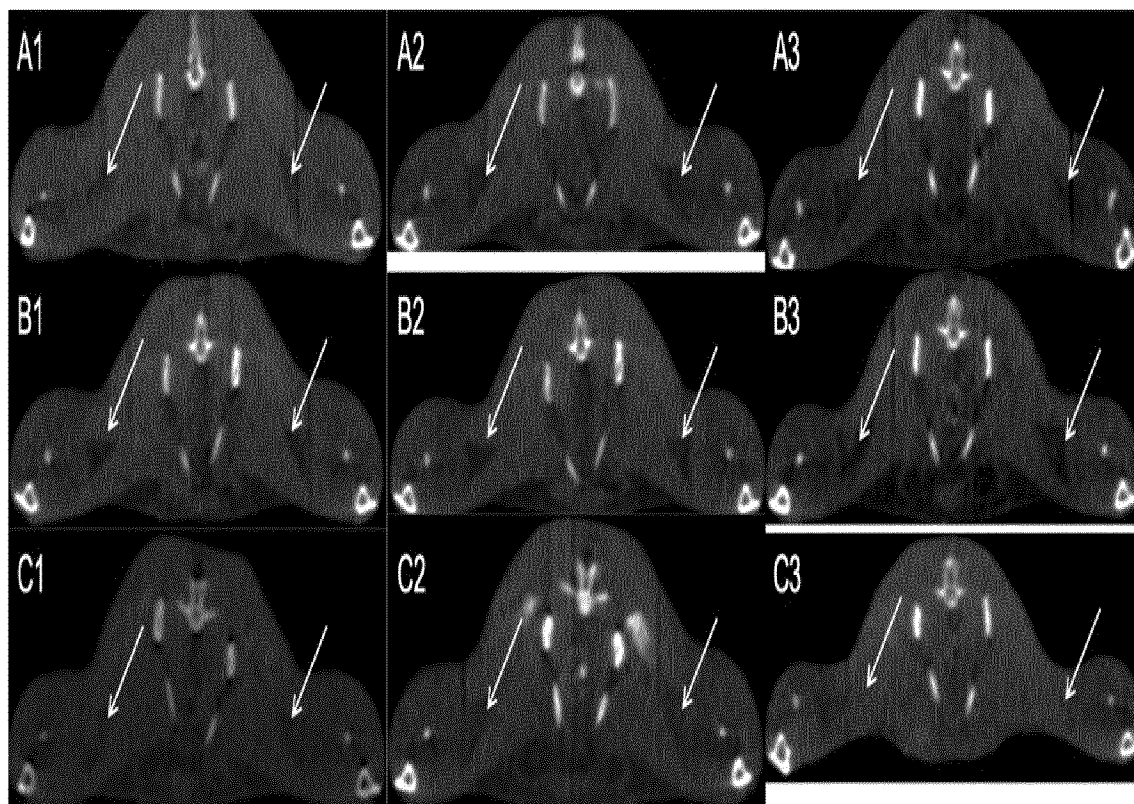
18. Способ диагностики рака по любому из пп. 16-17, где контрастный агент представляет собой биосовместимую наноземulsion иодированных жирных кислот, имеющих от 16 до 18 атомов углерода, в соответствии с общей формулой I.

19. Способ диагностики рака по любому из пп. 16-18, где визуализацию *in vivo* при помощи компьютерной томографии стадии а) осуществляют методом ПЭТ-КТ визуализации.

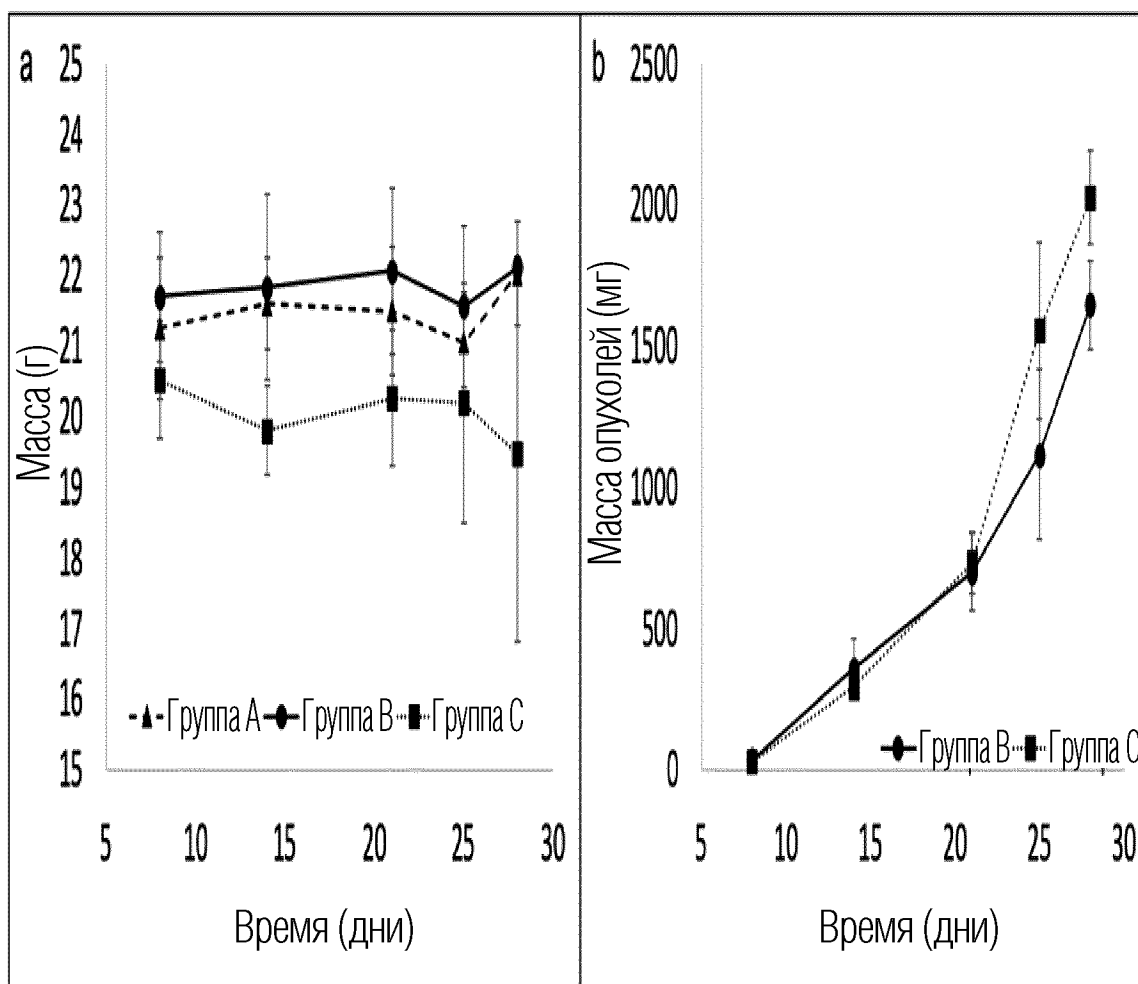
ФИГ. 1



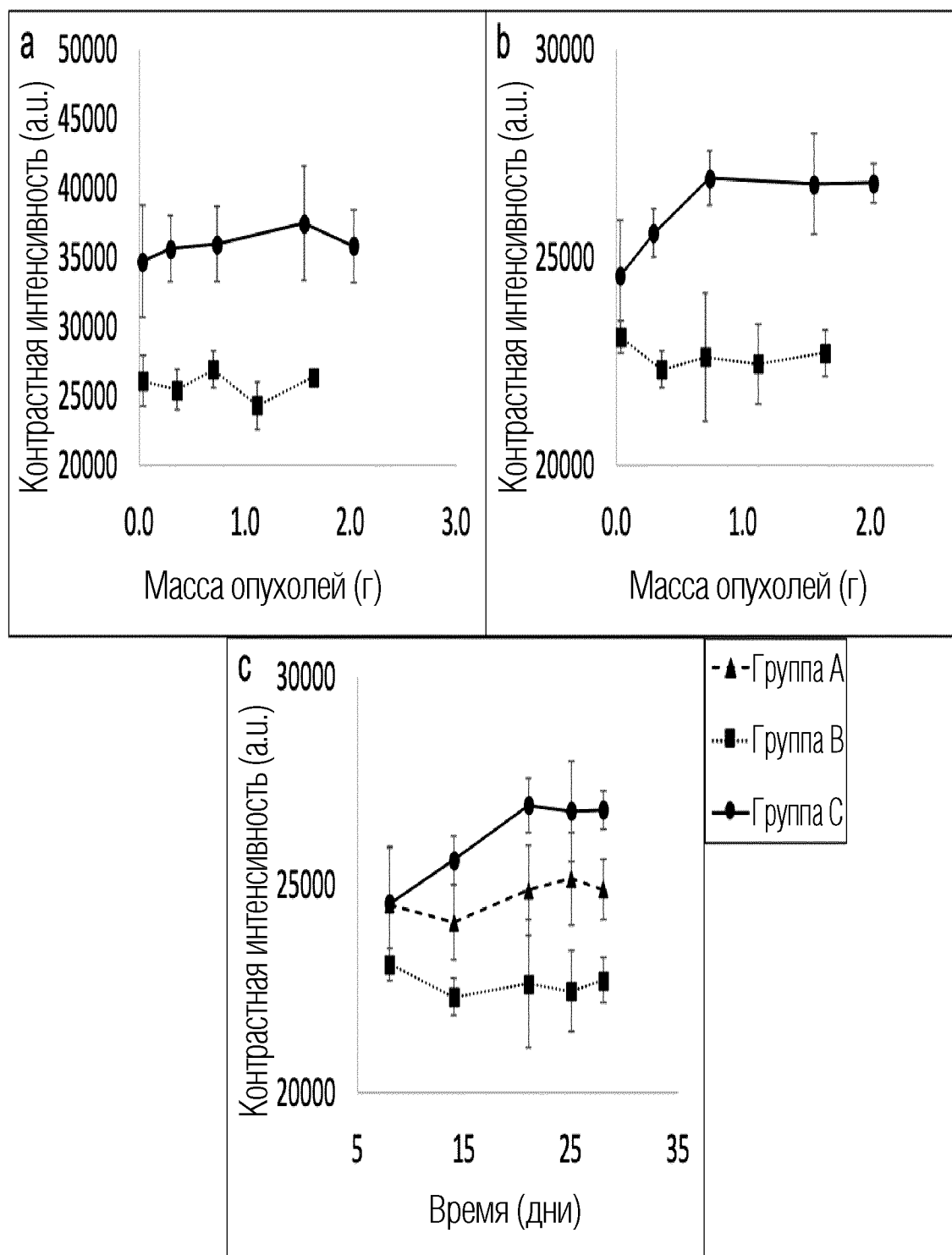
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

