



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/405 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020130453, 16.09.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.09.2020

Дата регистрации:
12.01.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.09.2020

(45) Опубликовано: 12.01.2021 Бюл. № 2

Адрес для переписки:
121165, Москва, Г-165, а/я 15, ООО "ППФ-
Юстис", Пилишкина Людмила Станиславовна

(72) Автор(ы):

Киселёв Всеволод Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Киселёв Всеволод Иванович (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2419426 C1, 27.05.2011. RU 2552332 C1, 10.06.2015. RU 2377984 C2, 10.01.2010. WO 2009/032699, 12.03.2009. КУЗНЕЦОВ И.Н. и др. Доклиническое исследование влияния новой фармацевтической композиции на основе 3,3'-дииндолилметана на репродуктивную функцию и иммунную систему // Вестник РНЦРР. 2013. N13. URL: (см. прод.)

(54) Способ консервативного лечения полипов эндометрия

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и может быть использовано при консервативном лечении полипов эндометрия. Способ включает введение лекарственного средства, содержащее 3,3'-дииндолилметан, в качестве которого используют вагинальные таблетки, содержащие комплекс 3,3'-дииндолилметана и β-циклодекстрина при следующем соотношении компонентов, мас. %: 3,3'-дииндолилметан 10-20; β-циклодекстрин 80-90. Введение осуществляют в дозировке 200-400

мг 3,3'-дииндолилметана в сутки. Использование изобретения позволяет избежать хирургического вмешательства, рецидивов заболевания, уменьшить клинические проявления заболевания: боли внизу живота и мажущие кровотечения, избежать побочных эффектов и снизить риск малигнизации при использовании лекарственного средства с повышенной биодоступностью, не требующего специального режима хранения. 1 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

<https://cyberleninka.ru/article/n/doklinicheskoe-issledovanie-vliyaniya-novoy-farmatsevticheskoy-kompozitsii-na-osnove-3-3-diindolilmetana-na-reproduktivnuyu-funktsiyu> (дата обращения: 11.12.2020), реферат.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/405 (2020.08); A61P 35/00 (2020.08)

(21)(22) Application: **2020130453, 16.09.2020**

(24) Effective date for property rights:
16.09.2020

Registration date:
12.01.2021

Priority:
(22) Date of filing: **16.09.2020**

(45) Date of publication: **12.01.2021** Bull. № 2

Mail address:
121165, Moskva, G-165, a/ya 15, OOO "PPF-Yustis", Pilishkina Lyudmila Stanislavovna

(72) Inventor(s):
Kiselev Vsevolod Ivanovich (RU)

(73) Proprietor(s):
Kiselev Vsevolod Ivanovich (RU)

(54) **METHOD OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ENDOMETRIAL POLYPS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to gynecology, and can be used in conservative treatment of endometrial polyps. Method comprises administering medicament containing 3,3'-diindolylmethane, which is represented by vaginal tablets containing complex of 3,3'-diindolylmethane and β -cyclodextrin in following ratio of components, wt. %: 3,3'-diindolylmethane 10–20; β -cyclodextrin

80–90. Introduction is carried out in dosage of 200–400 mg of 3,3'-diindolylmethane per day.

EFFECT: using the invention enables avoiding surgical intervention, recurrences, reducing clinical manifestations of the disease: abdominal pains and spotting, avoiding side effects and reducing the risk of malignancy when using a drug with high bioavailability, which does not require special storage mode.

1 cl, 1 tbl, 4 ex

RU 2 740 250 C1

RU 2 740 250 C1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано при лечении доброкачественных гиперпластических процессов в эндометрии.

Полип эндометрия (полип тела матки) - это доброкачественное образование, связанное с разрастанием эндометрия (внутренней слизистой оболочки тела матки) и формирующееся из его базального слоя. Полип тела матки является одним из вариантов гиперпластических процессов эндометрия, которые проявляются утолщением и изменением структуры внутренней слизистой оболочки матки.

Современные подходы к лечению полипов эндометрия по существу сводятся к хирургическому вмешательству и последующей гормональной терапии [Jayaprakasan K et al. Surgical intervention versus expectant management for endometrial polyps in subfertile women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD009592]. До настоящего времени широко распространено выскабливание эндометрия, которое влечет за собой множество осложнений от развития эндометриоза до злокачественных процессов в эндометрии. Многочисленными исследованиями доказано, что обычное диагностическое выскабливание полости матки в 43-96 % случаев не обеспечивает полного удаления полипа, в результате чего уже через 1-2 месяца после выскабливания вновь определяется полип, который не был удалён полностью [Litta P, Bartolucci C., Saccardi C., Codroma A. et al. Atypical endometrial lesions: hysteroscopic resection as an alternative to hysterectomy, Eur.J. Gynaecol. Oncol. 2013, N. 34(1): 51-3; Jiang et al. Do endometrial lesions require removal? A retrospective study BMC Women's Health, 2019, 19:61].

Гораздо менее травматично удаление полипов под визуальным контролем во время проведения гистероскопии. Гистероскопию с выскабливанием полости матки также нельзя рассматривать в качестве надёжного и окончательного метода лечения полипов эндометрия, так как при отсутствии лечения через шесть месяцев в каждом втором случае возможен рецидив процесса.

В послеоперационном периоде с целью гормональной коррекции используются следующие препараты: Дидрогестерон, Норэтистерон, Медроксипрогестерон, Гидроксипрогестерон. Лекарственная терапия с применением гестагенов также не даёт желаемого результата, поскольку причины развития высокой пролиферативной активности клеток эндометрия обусловлены не только гормональными факторами. Кроме того, длительное применение гормональных препаратов приводит к развитию лекарственной резистентности и рецидиву заболевания. В случае неполного удаления полипа назначение в последующем гормональной терапии не решает проблему, а только усугубляет её [Адамян Л.В. и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки: учебное пособие. - М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2015, 104].

В последние годы описаны принципиально новые механизмы регуляции избыточной пролиферативной активности эндометрия, которые необходимо учитывать при разработке новых алгоритмов лечения данной патологии. В частности, детально описана роль стволовых клеток, в которых обнаружены изменения эпигенетического характера, проводящие активации клеточного деления [Gargett et al. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years Human Reproduction Update 2016; Vol.22, No.2 pp. 137-163]. Показана повышенная активность сигнальных путей, регулирующих интенсивность деления клеток эндометрия [Annu Makker et al. PI3K-Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyomas and endometriosis: an update Gynecological Endocrinology, 2012; 28(3): 175-181]. В частности, установлена роль фосфотидинозитольного сигнального каскада в патологических процессах в эндометрии. Исследовано значение воспалительных процессов в эндометрии, как важнейшего

фактора в инициации гиперпластических заболеваний. С молекулярной точки зрения воспаление сопровождается активным синтезом провоспалительных цитокинов, которые активирует изменения в генетической программе клеток, запускают процессы эпителиально-мезенхимального перехода и избыточного синтеза ядерного фактора транскрипции, что в конечном итоге приводит к гиперпластическим процессам, а в ряде случаев к злокачественному перерождению ткани [A. Steinbakk et al. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression, Am. J. Obstet. Gynecol. 2011, Vol. 204 (4): 357].

Важную роль в развитии гиперплазии эндометрия и патологически связанных с ней карцином уделяют инактивации (мутация или метилирование гена, что приводит к его умолчанию) гена-супрессора PTEN (PHosphatase and TENsin), блокирующего клеточный цикл. В норме эстрогены активируют продукцию PTEN-белка в течение пролиферативной фазы цикла. Инактивация PTEN отмечена в 63% атипических гиперплазий и в 50-80% аденокарцином эндометрия [Camilla Nero et al. PTEN and Gynecological Cancers, Cancers 2019, 11, 1458; Yang et al. PTEN expression in benign human endometrial tissue and cancer in relation to endometrial cancer risk factors, Cancer Causes Control. 2015, 26(12): 1729-1736].

Ранее нами исследовалась возможность лечения гиперпластических процессов эндометрия лекарственным средством на основе ДИМ, растворенного в смеси рыбьего жира и полисорбата. Способ лечения заключался в приеме пациенткой раствора ДИМ, содержащего в качестве носителя смесь рыбьего жира и, по меньшей мере, одного полисорбата при следующем содержании компонентов в мас. %:

3,3'-дииндолилметан	1-20
рыбий жир	10-20
полисорбат	остальное

при этом прием осуществлялся в дозировке 50 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев. [RU 2419426 C1, опубл. 27.05.2011].

Однако недостатком такого подхода явилась высокая частота побочных эффектов, связанных с развитием диареи, вероятно обусловленной наличием в препарате полисорбата. Данный способ принят за прототип.

Технической проблемой, решаемой изобретением, является разработка нового способа лечения полипов эндометрия, позволяющего избежать хирургического вмешательства, рецидивов заболевания, побочных эффектов и снизить риск малигнизации и использующего лекарственное средство с повышенной биодоступностью.

Техническая проблема решается способом лечения полипов эндометрия, заключающимся в том, что вводят пациентке лекарственное средство, содержащее 3,3'-дииндолилметан, при этом лекарственное средство вводят интравагинально в дозировке 200-400 мг 3,3'-дииндолилметана в сутки, при этом в качестве лекарственного средства используют вагинальные таблетки, содержащие комплекс 3,3'-дииндолилметана и β -циклодекстрина при следующем соотношении компонентов, мас. %:

3,3'-дииндолилметан	10-20
β -циклодекстрин	80-90,

введение которых осуществляют в дозировке 200-400 мг 3,3'-дииндолилметана в сутки.

Дииндолилметан (ДИМ), его аналоги и производные обладают широким спектром биологических активностей, что позволяет рассматривать его как весьма перспективное фармакологически активное соединение.

Экспериментально доказано, что ДИМ обладает очень широким спектром антипролиферативной активности. Выраженный противоопухолевый эффект ДИМ продемонстрирован *in vitro* и *in vivo* на моделях опухолей молочной железы, яичников, щитовидной железы, кишечника, шейки матки [V. L. Maruthanila, J. Poornima, and S. Mirunalini, Attenuation of Carcinogenesis and the Mechanism Underlying by the Influence of Indole-3-carbinol and Its Metabolite 3,3'-Diindolylmethane: A Therapeutic Marvel, *Advances in Pharmacological Sciences* (1914); Feitelson et al. Sustained proliferation in cancer: mechanisms and novel therapeutic targets *Semin Cancer Biol.* 2015, 35(Suppl): 25–S54; Edward A. Ratovitski Anticancer Natural Compounds as Epigenetic Modulators of Gene Expression *Current Genomics*, 2017, 18: 175-205].

Чрезвычайно важным моментом представляется недавно обнаруженная способность ДИМ проявлять антиангиогенную активность. Патологический рост сосудов, практически всегда сопровождает гипер- и неопластические процессы. Известно, что без формирования сети капиллярных сосудов, снабжающих вновь образованную опухоль, достигшую в диаметре 1-2 мм, кислородом и питательными веществами, абсолютно невозможен ее дальнейший рост. Показано, что в условиях *in vitro* микромолярные концентрации ДИМ эффективно подавляют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также их способность образовывать сосуды. ДИМ введенный подкожно экспериментальным животным (*in vivo*, 5 мг/кг, ежедневно) на 74% подавлял патологический неоангиогенез. Установлено, что антиангиогенная активность ДИМ в том числе обусловлена его прямым ингибирующим действием в отношении белка HIF (фактор, индуцируемый гипоксией) [Chang X, Tou JC, Hong C et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice, *Carcinogenesis* 2005, 26(4), 771-778; McCarty MF, Block KI. Multifocal angiostatic therapy: an update, *Integrative Cancer Therapies* 2005, 4(4): 301-314].

Важнейшей молекулярной мишенью, на блокирование активности которой, направлено действие разрабатываемых и внедряемых в клиническую практику, современных таргетных препаратов (препаратов направленного действия), является ядерный фактор транскрипции NF-κB. Доказано, что данный фактор опосредует воспалительный ответ, а также играет важную роль в регуляции пролиферативной (антиапоптотической), ангиогенной, миграционной и инвазивной клеточных активностей, осуществляя заключительный этап сигнальных каскадов, индуцируемых ростовыми факторами и цитокинами. При этом ключевым моментом является транслокация активного фактора в ядро и активация транскрипции генов, ответственных за эти процессы. Установлено, что в условиях *in vitro* ДИМ эффективно подавляют ядерную транслокацию и активность фактора NF-κB [Rahman KM, Ali S, Aboukameel A et al. Inactivation of NF-κB by 3,3'-diindolylmethane contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agent in breast cancer cells, *Mol. Cancer Ther* 2007, 6(10): 2757-2765; Rahman KM, Sarkar FH. Inhibition of nuclear translocation of Nuclear Factor-κB contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells, *Cancer Res.* 2005, 65: 364-371]. Это означает, что помимо антипролиферативного и антиангиогенного действия, препарат, произведенный на основе ДИМ, способен подавлять местные воспалительные реакции, которые нередко сопровождают гипер- и неопластические процессы в гормон-зависимых органах и тканях.

Как уже упоминалось ранее при гиперплазиях эндометрия обнаружена повышенная активность сигнальных каскадов, стимулирующих пролиферацию клеток эндометрия. Особое значение придается PI3K/Akt/mTOR/NF-κB сигнальному пути, который как раз ингибируется ДИМ, что может иметь большое практическое значение при лечении

пролиферативных патологий эндометрия лекарственными средствами на основе индольных производных. Важным свойством ДИМ является его способность ингибировать процессы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), которые существенно повышают риск малигнизации [Popolo A. et al. Two likely targets for the anti-cancer effect of indole derivatives from cruciferous vegetables: PI3K/Akt/mTOR signalling pathway and the aryl hydrocarbon receptor *Seminars in Cancer Biology* 42017; 46:132-137; Ahmad et al. Targeted Regulation of I3K/Akt/mTOR/NF-κB Signaling by Indole Compounds and their Derivatives: Mechanistic Details and Biological Implications for Cancer Therapy *Anticancer Agents Med Chem.* 2013; 13(7): 1002-1013; Eva Colas et al. The EMT signalling pathways in endometrial carcinoma *Clin Transl Oncol* (2012) 14:715-720; Andrea P. Myers, New Strategies in Endometrial Cancer: Targeting the PI3K/mTOR Pathway-The Devil Is in the Details *Clin Cancer Res* 2013; 19(19); 5264-74].

Пероральный способ дозирования препаратов на основе ДИМ является наиболее распространённым. Однако биологическая доступность ДИМ при пероральном применении сильно ограничена благодаря его очень низкой растворимости и низкой эффективности абсорбции в тонком кишечнике. ДИМ обычно демонстрирует низкую растворимость в физиологических жидкостях и имеет очень ограниченную способность проникать через барьерные мембраны, что не позволяет достигать необходимых концентраций активного вещества в очагах поражения.

Как уже упоминалось, недостатком способа лечения гиперпластических процессов эндометрия лекарственным средством на основе ДИМ, растворенного в смеси рыбьего жира и полисорбата по прототипу, явилась высокая частота побочных эффектов, связанных с развитием диареи, вероятно обусловленной наличием в препарате полисорбата.

Ранее нами разработано лекарственное средство в виде вагинальных суппозиторий, содержащих дииндолилметан [RU 2419426 C1, опуб. 27.05.2011]. Клиническая апробация данного решения показала высокую эффективность при лечении цервикальных неоплазий [Ashrafian et al. Double-blind randomized placebocontrolled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention *The EPMA Journal* (2015) 6:25]. При вагинальном введении препарата не наблюдалось существенное проникновение ДИМ в системный кровоток, однако в эндометрии ДИМ накапливался в терапевтических концентрациях. Однако вагинальное введение препарата в виде суппозиторий или геля (крема) сопровождается чувством жжения и дискомфорта, часто вынуждающее пациентов прервать лечение.

Учитывая это, а также вышеупомянутые молекулярные механизмы действия ДИМ, а именно антиэстрогенную активность, восстановление процессов апоптоза, антипролифератое, противоопухолевое и антиангиогенное действие, ингибирование ЭМП и эпигенетическую активность, задачей данного изобретения явилось разработка способа лечения полипов эндометрия с использованием интравагинальных лекарственных средств, содержащих дииндолилметан в виде вагинальных таблеток.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

Получение лекарственной формы комплекса 3,3'-дииндолилметана и β-циклодекстрина (ДИМ+βCD).

Порошок β-циклодекстрина в количестве 5600г (влажность 12%) растворяли в 22,6 литра воды, постепенно перемешивая. В раствор β-циклодекстрина добавляли 713г 3,3'-дииндолилметана. Суспензию перемешивали в течение 4 часов. Полученную суспензию подавали в распылительную сушку при температуре газа 180⁰С. Выход

полученного комплекса дииндолилметан-циклодекстрин (ДИМ+ β CD) составил 5350г. Сухой продукт просеивали через сито с размером отверстия просеивающего элемента 1 мм. Соотношение ДИМ и сухого β -циклодекстрина в полученном продукте составило соответственно 12,6 мас.% и 87,4 мас.%, что соответствует молярному соотношению

5 этих компонентов в комплексе.

Полученный комплекс растворяется полностью в воде.

Раствор комплекса ДИМ+ β CD был подвергнут хроматографическому анализу. Результаты физико-химического анализа показали практически полное совпадение хроматограмм чистого 3,3'-дииндолиметана и комплекса ДИМ+ β CD.

10 Комплекс приготавливали также при следующих соотношениях ДИМ и сухого β -циклодекстрина.

1. ДИМ 10 мас.%, β CD 90 мас. %.
2. ДИМ 20 мас.%, β CD 80 мас. %.

15 Отклонение соотношения от молярного в указанных пределах и небольшой избыток того или другого компонента в полученном продукте не влияет на свойства лекарственного средства.

Пример 2.

Исследование концентрации 3,3'-дииндолиметана в плазме крови пациентов

20 В клинических исследованиях проводилось сравнение эффективности водорастворимого комплекса ДИМ+ β CD и кристаллического 3,3'-дииндолилметана в равных дозировках при пероральном приеме. Во всех исследуемых группах пациентов установлена выраженная положительная динамика при приеме комплекса ДИМ+ β CD и отсутствие таковой при приеме кристаллического 3,3'-дииндолилметан. Результаты измерения концентрации 3,3'-дииндолилметана в плазме пациентов представлены в

25 таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Дозировка, мг	Концентрация ДИМ в плазме, нг/мл
ДИМ кристаллический	10	не определяется
ДИМ+ β CD	10	более 100
ДИМ кристаллический	100	менее 30
ДИМ+ β CD	100	более 300

30

35 Результаты испытаний показали, что устойчивые параметры биодоступности достигнуты при использовании водорастворимого комплекса ДИМ+ β CD в дозировке 100 мг в день. При этом концентрация ДИМ в плазме при приеме 100 мг водорастворимых комплексов составила более 300 нг/мл.

Пример 3.

Составы вагинальных таблеток

Состав 1. ДИМ 10 мас. частей,
 β -циклодекстрин 90 мас. частей.

40

Магния стеарат 1 мас. часть.

Состав 2. ДИМ 20 мас. частей,
 β -циклодекстрин 80 мас. частей.

Магния стеарат 1 мас. часть.

45

Таблетки могут быть покрыты оболочкой, облегчающей введение во влагалище.

Вагинальные таблетки могут быть изготовлены и с другими известными вспомогательными веществами или могут быть получены простым прессованием субстанции без использования вспомогательных компонентов.

Пример 4.

Клинические исследования по эффективности терапии полипов эндометрия интравагинальными лекарственными средствами, содержащими дииндолилметан

Для клинических исследований было отобрано 15 женщин в возрастном диапазоне 18-40 лет с диагнозом полипы эндометрия, подтвержденным ультразвуковым исследованием полости матки и диагностической гистероскопией. Женщины были разделены на 3 группы по 5 человек. Каждой группе назначали терапию интравагинальными препаратами, содержащими дииндолилметан. Первая группа получала вагинальные суппозитории с содержанием ДИМ 100мг по одной свече утром и вечером в течение 90 дней. 2 группа получала вагинальные таблетки (2 человека по 200 мг, 1 человек 300 мг, 2 человека по 400 мг) ДИМ на ночь в течение 90 дней, половина 2 группы - вагинальные таблетки состава №1, другая половина 2 группы - вагинальные таблетки состава №2. 3 группе назначали вагинальный гель или крем, который вводился во влагалище специальным шприцем на ночь. Доза в пересчете на ДИМ составляла 200-300 мг. Продолжительность лечения 90 дней.

После проведенного курса терапии проводилось контрольное обследование у всех исследуемых женщин. На фоне проводимой терапии уменьшались клинические проявления заболевания: боли внизу живота и мажущие кровотечения. Контрольные ультразвуковое исследование и гистероскопия показали отсутствие патологических изменений эндометрия. Наблюдение за пациентами в течение года не показало рецидивов заболевания. Следует отметить, что применение суппозитория и геля (крема) сопровождалось чувством жжения и дискомфорта, часто вынуждающее пациентов прервать лечение. Это наблюдение вероятно обусловлено быстрым высвобождением активного вещества. Лечебная эффективность суппозитория и геля также была ниже, чем в группе пациентов, принимающих таблетки. Кроме того, и суппозитории и гель требовали специального режима хранения (+ 4°C), так как при комнатной температуре содержащийся в них дииндолилметан окислялся, что приводило к изменению цвета (появлялся розовый оттенок) и снижалась концентрация активного вещества. Тогда как таблетки с ДИМ с циклодекстрином хранились при комнатной температуре без изменений цвета и потери концентрации активного вещества.

(57) Формула изобретения

Способ лечения полипов эндометрия, заключающийся в том, что вводят пациентке лекарственное средство, содержащее 3,3'-дииндолилметан, характеризующийся тем, что в качестве лекарственного средства используют вагинальные таблетки, содержащие комплекс 3,3'-дииндолилметана и β-циклодекстрина при следующем соотношении компонентов, мас. %:

3,3'-дииндолилметан	10-20
β-циклодекстрин	80-90,

введение которых осуществляют в дозировке 200-400 мг 3,3'-дииндолилметана в сутки.