

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192524** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.11.19

(22) Дата подачи заявки
2020.03.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/353* (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОИДА ВИТАМИНОМ D И АГЕНТОМ, ТАКИМ КАК
ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН ГАЛЛАТ (EGCG)**

(31) 102019000003843

(32) 2019.03.15

(33) IT

(86) PCT/EP2020/056799

(87) WO 2020/187729 2020.09.24

(71) Заявитель:

ЛЮ.ЛИ. ФАРМА С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:

Унфер Витторио (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к применению витамина D и агента, выбранного из группы, состоящей из эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG), для профилактики, контроля и/или лечения фиброида у субъекта.

A1

202192524

202192524

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570393EA/081

ЛЕЧЕНИЕ ФИБРОИДА ВИТАМИНОМ D И АГЕНТОМ, ТАКИМ КАК ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН ГАЛЛАТ (EGCG)

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению витамина D и одного или нескольких агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG), для профилактики, контроля и/или лечения фиброида у субъекта.

Предпосылки создания изобретения

Маточные фиброиды, также известные как лейомиомы матки или миомы матки, являются наиболее распространенными опухолями женской половой системы. Это доброкачественные опухоли моноклонального происхождения из гладкой мускулатуры матки, происходящие, таким образом, из миометрия, которые развиваются у женщин детородного возраста, в основном в возрасте от 35 до 50 лет. Маточные фиброиды являются хорошо известными эстроген-зависимыми опухолями матки у женщин в пременопаузе. Отличительным признаком лейомиомы матки является чрезмерное отложение внеклеточного матрикса (ECM) [Malik M, et al. *Matrix Biol* 2012, 7-8:389-397]. Компоненты ECM, составляющие большую часть объема маточных фиброидов, представляют собой фибронектин, коллаген и протеогликан [Ingber D and Folkman J. *J Cell Biol* 1989, 109:317-330]. Как и в случае с другими тканями в организме, действие ECM в маточных фиброидах стимулирует межклеточную адгезию, миграцию клеток, пролиферацию клеток и дифференцировку клеток и способствует дальнейшему отложению ECM [Ingber D and Folkman J. *J Cell Biol* 1989, 109:317-330]. ECM в ткани матки, будь то нормальный миометрий или фиброид, содержит значительное количество коллагена. Избыток ECM в маточных фиброидах обусловлен как сверхпроизводством коллагена, так и уменьшением распада коллагена, а отложение коллагена составляет большую долю в составе ECM в маточных фиброидах по сравнению со здоровой тканью матки [Leppert PC, et al. *Fertil Steril* 2004, 82:1182-1187]. Повышенное отложение коллагена и фибронектина частично отвечает за изменения физических характеристик ткани лейомиомы по сравнению со здоровым миометрием. Ориентация и организация коллагена в интерстициальном матриксе маточных фиброидов является аномальной, формируя их жесткую характеристику [Tomasek JJ, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002, 3:349-363]. Гладкомышечные клетки миометрия могут реагировать на повреждение синтезом внеклеточного матрикса волокнистой структуры.

Маточные фиброиды часто развивается бессимптомно. Они также могут быть связаны с различными симптомами, такими как: чрезмерное менструальное кровотечение (меноррагия), дисменорея и межменструальное кровотечение, хроническая тазовая боль, сдавленность окружающих органов, болезненный половой акт, анемия и симптомы давления, такие как ощущение вздутия живота, учащенное мочеиспускание, и нарушение

работы кишечника. Кроме того, они могут нарушать репродуктивные функции, что может способствовать недостаточности репродуктивной функции, ранней потери беременности, осложнениям поздней беременности, бесплодию, привычному выкидышу, преждевременных родов.

Влияние маточных фиброидов на качество жизни и общую стоимость лечения вызывает серьезную озабоченность во всем мире.

Другие фиброидные состояния включают фиброаденому и гиперплазию предстательной железы.

Фиброаденома, которая является доброкачественной опухолью молочной железы человека, характеризуется пролиферацией эпителиальных и фибробластных стромальных компонентов терминального протокового узла.

Гиперплазия предстательной железы, также известная как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (BPH), увеличение предстательной железы или лейомиома предстательной железы, представляет собой доброкачественное увеличение размеров предстательной железы с увеличением отложения фибриллярного коллагена или внеклеточного матрикса.

Поэтому по-прежнему существует необходимость в неинвазивном и эффективном лечении фиброидов.

EGCG

Эпигаллокатехин галлат (EGCG) представляет собой сложный эфир эпигаллокатехина и галловой кислоты, извлеченный из зеленого чая. Его действие в онкологии было тщательно изучено и показало положительные эффекты. EGCG подавляет пролиферацию, индуцирует апоптоз в клетках маточного фиброида человека и уменьшает объем опухолей маточного фиброида у мышей [Zhang, D. et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2010, 202, 289.e1-289.e9]. Одно клиническое исследование показало уменьшение общего объема фиброида на 32,6% у женщин с маточными фиброидами после лечения EGCG [E. Roshdy et al, Int. J. Women's Health, 2013:5 477-486]. В этих исследованиях EGCG был модулирующим агентом пролиферации, трансформации и воспаления при опухолях матки в виде фиброида. EGCG проявляет свое действие, возможно, модулируя различные факторы, участвующие в пролиферации, регуляции клеточного цикла и апоптоза, такие как ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), циклин-зависимая киназа 1 (CDK1) и В-клеточная лимфома 2 (BCL2).

Витамины D

Витамины D представляют собой группу жирорастворимых секостероидов, которые обладают различной биологической активностью. Их роль в увеличении всасывания кальция, магния и фосфатов в кишечнике хорошо известна. Действительно, витамины D изменяют активность костных клеток и важны для образования новой кости у детей и взрослых. Витамины D в основном вырабатываются в коже под воздействием солнечного света, и около 10% также усваивается с пищей. Печень и почки превращают витамин D в активный гормон, который называется кальцитриол.

Было продемонстрировано, что 1,25-дигидроксивитамин D ингибирует пролиферацию клеток маточных фиброидов *in vitro* и уменьшает размер маточных фиброидов на животных моделях. Витамин D (витамин D₃) снижает пролиферацию клеток маточных фиброидов *in vitro* и рост опухоли матки виде фиброида на животных моделях *in vivo*. Согласно экспериментам *in vitro*, клетки маточного фиброида очень чувствительны к ингибирующему рост эффекту активной формы витамина D. Витамин D регулирует клеточную пролиферацию и индукцию апоптоза за счет подавления ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и циклин-зависимой киназы 1 (CDK1).

Дефицит витамина D связан с повышенным риском развития маточных фиброидов, и, в частности, существует обратная зависимость между уровнями витамина D в сыворотке и тяжестью фиброидов.

Сущность изобретения

Автор неожиданно обнаружил, что применения витамина D в комбинации по меньшей мере с одним агентом, выбранным из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG) оказывает сильное ингибирующее действие на высвобождение фибронектина и коллагена в клетках фибробластов *in vitro*. Комбинация витамина D и указанного по меньшей мере одного агента оказывает синергичное действие, уменьшая пролиферацию фиброзных компонентов и затем уменьшая избыточное отложение внеклеточного матрикса, характерное для фиброидов. Повышенная эффективность витамина D в сочетании с указанным по меньшей мере одним агентом оказывает существенное влияние на уменьшение пролиферации фиброзных компонентов по сравнению с единичным эффектом одного витамина D или указанного по меньшей мере одного агента отдельно.

Другими словами, автор неожиданно обнаружил, что введение комбинации или объединения витамина D и по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из: EGCG, катехина, галлокатехина и ECG, оказывает более благоприятное действие, чем действие отдельных компонентов для лечения фибробластных клеток. До настоящего времени было известно, что введение витамина D или EGCG можно использовать для лечения маточных фиброидов, но не было известно или предположено, что такие соединения вместе могут быть более эффективными при лечении этого фиброидного состояния. Доказательства уменьшения объема фиброида представляют собой совершенно новый эффект, преимущественно достигаемый с использованием витамина D и, по меньшей мере одного агента, выбранного из группы, состоящей из: EGCG, катехина, галлокатехина и ECG.

Следовательно, объектом настоящего изобретения является витамин D и один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG), для применения в профилактике, контроле и/или лечении фиброида. Предпочтительно, указанные один или несколько агентов выбраны из группы, состоящей из: эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-галлокатехин-3-О-галлата (GCG), (-)-галлокатехин-3-

галлата, (+)-катехина (С), (-)-эпикатехина (ЕС), (+)-галлокатехина (GC), (-)-эпигаллокатехина (EGC), (-)-эпикатехин-3-галлата, (-)-катехин-3-галлата и (+)-катехин-3-галлата. Предпочтительно указанные один или несколько агентов представляют собой эпигаллокатехин галлат (EGCG). Предпочтительно указанный витамин D выбран из группы, состоящей из: витамина D3 (холекальциферол), витамина D2 (эргокальциферол), 25(OH) витамина D (кальцидиол), 1,25 дигидрокси-витамина D (кальцитриол) и их комбинаций. Предпочтительно витамин D относится к витамину D3.

Предпочтительно указанный фиброид находится в ткани, содержащей фибробласты. Предпочтительно указанный фиброид представляет собой маточный фиброид, фиброаденому или гиперплазию простаты. Предпочтительно указанный фиброид представляет собой маточный фиброид. Предпочтительно указанный маточный фиброид является внутримуральным, субсерозным и/или субмукозным.

Предпочтительно витамин D находится в количестве приблизительно от 1 мкг до 100 мкг в день. Предпочтительно витамин D находится в количестве приблизительно от 25 мкг до 50 мкг в день, предпочтительно приблизительно 50 мкг в день. Предпочтительно витамин D вводят два раза в день, каждое введение составляет приблизительно 25 мкг. Предпочтительно 1 МЕ витамина D соответствует 0,025 мкг витамина D, так что витамин D находится в количестве приблизительно от 40 МЕ до 4000 МЕ.

Предпочтительно, указанные один или несколько агентов находятся в количестве приблизительно от 5 мг до 1000 мг в день. Предпочтительно, указанные один или несколько агентов находятся в количестве приблизительно 300 мг в день. Предпочтительно, указанные один или несколько агентов вводят два раза в день, при этом каждое введение составляет приблизительно от 120 мг до 180 мг, предпочтительно приблизительно 150 мг. Следует понимать, что когда присутствует больше агентов, количества одного или нескольких агентов могут относиться к количеству каждого агента или к сумме всех присутствующих агентов.

Предпочтительно, витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:50 до 1:1000000. Предпочтительно, витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:100 до 1:1000, предпочтительно витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:300 до 1:600. Предпочтительно, витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении приблизительно 1:6000, 1:50, 1:2000, 1:2500, 1:3000, 1:5000, 1:7000, 1:10000 или 1:1000000. Следует понимать, что, когда присутствует несколько агентов, массовые части одного или нескольких агентов могут относиться к частям каждого агента или к сумме всех присутствующих агентов.

В предпочтительном аспекте витамин D и один или несколько агентов, как определено выше, предназначены для использования по меньшей мере с одним дополнительным агентом, необязательно выбранным из группы, состоящей из: витамина

В, полифенола и DL-альфа-токоферола, предпочтительно указанный по меньшей мере один дополнительный агент представляет собой витамин В6. Далее, настоящее изобретение также предоставляет витамин D, один или несколько агентов, как определено выше, и по меньшей мере один дополнительный агент, необязательно выбранный из группы, состоящей из: витамина В, полифенола и DL-альфа-токоферола, предпочтительно указанный по меньшей мере один дополнительный агент представляет собой витамин В6, для применения, как определено выше.

Предпочтительно витамин D, указанный один или несколько агентов и указанный по меньшей мере один дополнительный агент находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:5000:100 до 1:10000:1000. Предпочтительно витамин D, указанный один или несколько агентов и указанный по меньшей мере один дополнительный агент находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:5000:1000 до 1:10000:100. Предпочтительно витамин D, указанный один или несколько агентов и указанный по меньшей мере один дополнительный агент находятся в массовом соотношении приблизительно 1:6000:200, 1:5000:1000, 1:10000:100 или 1:10000:1000.

Предпочтительно указанный по меньшей мере один дополнительный агент находится в количестве приблизительно от 1 до 100 мг в день, предпочтительно приблизительно 1-10 мг в день, предпочтительно приблизительно 1-5 мг в день, предпочтительно приблизительно 1, 5 или 10 мг в день.

Предпочтительно указанным дополнительным агентом является витамин В6. Предпочтительно указанный витамин В6 находится в количестве приблизительно от 1 до 100 мг в день, предпочтительно приблизительно 1-10 мг в день, предпочтительно приблизительно 1-5 мг в день, предпочтительно приблизительно 1, 5 или 10 мг в день. Предпочтительно, витамин В6 вводят два раза в день, каждое введение составляет приблизительно 5 мг.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет витамин D и один или несколько агентов для применения, как определено выше, где указанный один или несколько агентов представляют собой эпигаллокатехин галлат (EGCG) и/или, где указанный фиброид представляет собой маточный фиброид. Далее, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет витамин D и эпигаллокатехин галлат (EGCG) для применения при лечении маточного фиброида.

Предпочтительно, указанный один или несколько агентов находится в виде листа чайного растения или экстракта листа чайного растения. Предпочтительно, указанный лист чайного растения представляет собой зеленый лист чайного растения. Предпочтительно, указанный лист чайного растения содержит указанный один или несколько агентов в количестве приблизительно от 30% масс. до 95% масс., предпочтительно приблизительно 30% масс., 45% масс., 50% масс. или 95% масс. Следует понимать, что, когда присутствует больше агентов, % масс. одного или нескольких агентов в указанном листе может относиться к массе каждого агента или к сумме всех

присутствующих агентов.

В предпочтительном варианте вышеописанного применения указанный витамин D и указанный один или несколько агентов снижают высвобождение фибронектина и/или коллагена.

Еще одним объектом настоящего изобретения является витамин D и один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG), для применения в способе снижения высвобождения фибронектина и/или коллагена.

Предпочтительно снижение высвобождения фибронектина и/или коллагена измеряют путем сравнения с подходящим контролем, например, без лечения, лечения одним витамином D или лечения одним или несколькими агентами.

В предпочтительном варианте осуществления вышеописанного применения указанный витамин D и указанный один или несколько агентов уменьшают объем фиброида.

Еще одним объектом настоящего изобретения является витамин D и один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG), для применения в способе уменьшения объема фиброида.

Предпочтительно уменьшение объема фиброида измеряют путем сравнения с подходящим контролем, например, без лечения, лечения одним витамином D или лечения одним или несколькими агентами.

Предпочтительно указанный фиброид представляет собой маточный фиброид, и указанная профилактика, контроль и/или лечение маточного фиброида включает профилактику, контроль и/или лечение по меньшей мере одного симптома маточного фиброида. Предпочтительно, указанный симптом маточного фиброида выбран из группы, состоящей из: чрезмерного менструального кровотечения (меноррагии), дисменореи, межменструального кровотечения, тазовой боли (острой или хронической), болезненного полового акта, анемии, нарушения репродуктивной функции, недостаточности репродуктивной функции, бесплодия, ранней потери беременности, привычного выкидыша, преждевременных родов и осложнения беременности, утомляемости и симптома давления, такого как вздутие живота, учащенное мочеиспускание, нарушение работы кишечника.

Предпочтительно витамин D и указанный один или несколько агентов вводят одновременно, и/или перорально, и/или два раза в день.

Предпочтительно витамин D и указанный один или несколько агентов предназначены для использования в сочетании с дополнительным терапевтическим воздействием. Предпочтительно указанное дополнительное терапевтическое воздействие выбрано из группы, состоящей из: оперативного вмешательства, агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRHа), селективного модулятора прогестероновых рецепторов (sPRM), антигормонального средства, гормона, противовоспалительного

обезболивающего средства и транексамовой кислоты.

Предпочтительно указанное оперативное вмешательство выбрано из группы, состоящей из консервативной хирургической терапии (миомэктомия), гистерэктомии, миолиза, эмболизации маточной артерии (UAE) и фокусированной ультразвуковой хирургии под контролем магнитно-резонансной томографии (MRgFUS). Предпочтительно указанный гормон представляет собой эстропрогестин или прогестерон. Предпочтительно указанное противовоспалительное обезболивающее средство представляет собой нестероидное противовоспалительное средство (NSAID). Предпочтительно указанный селективный модулятор прогестероновых рецепторов представляет собой улипристала ацетат (UPA).

Также объектом настоящего изобретения является композиция, включающая:

- витамин D,
- один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG),
- эксципиент или разбавитель, и
- необязательно, по меньшей мере, один дополнительный агент.

Следует понимать, что любое количество, массовое соотношение, % масс., определение одного или нескольких агентов, определение дополнительного агента, определение фиброида, описанное выше, также применимо к композиции.

Предпочтительно указанная композиция предназначена для применения для профилактики, контроля и/или лечения фиброида, предпочтительно указанный фиброид находится в ткани, содержащей фибробласты, предпочтительно указанный фиброид представляет собой маточный фиброид, фиброаденому или гиперплазию простаты.

Предпочтительно в композиции указанный один или несколько агентов выбирают из группы, состоящей из: эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-галлокатехин-3-О-галлата (GCG), (-)-галлокатехин-3-галлата, (+)-катехина (C), (-)-эпикатехина (EC), (+)-галлокатехина (GC), (-)-эпигаллокатехина, (-)-эпикатехин-3-галлата, (-)-катехин-3-галлата и (+)-катехин-3-галлата. Предпочтительно, указанный один или несколько агентов в композиции представляют собой один агент, представляющий собой эпигаллокатехин галлат (EGCG). Предпочтительно указанный витамин D выбран из группы, определенной выше.

Предпочтительно, в композиции указанный один или несколько агентов находятся в виде листа чайного растения или экстракта листа чайного растения, как определено выше. Предпочтительно витамин D в композиции находится в количестве приблизительно от 1 мкг до 100 мкг, предпочтительно приблизительно 25 мкг или 50 мкг. Предпочтительно, указанный один или несколько агентов в композиции находятся в количестве приблизительно от 5 мг до 1000 мг, предпочтительно приблизительно 300 мг или 120 мг - 180 мг, предпочтительно приблизительно 150 мг. Предпочтительно, в указанной композиции, витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:50 до 1:1000000, предпочтительно

приблизительно 1:6000, 1:50, 1:2000, 1:2500, 1:3000, 1:5000, 1:7000, 1:10000 или 1:1000000.

Предпочтительно указанный эксципиент и/или разбавитель выбран из группы, состоящей из фосфата кальция, дикальций фосфата, микрокристаллической целлюлозы, стеарата магния, диоксида кремния, сахарозы, гуммиарабика, кукурузного крахмала, триглицеридов со средней длиной цепи, трикальцийфосфата, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, диоксида титана, поливинилпирролидона, талька, эритрита, ксилита, стевииоловых гликозидов и сукралозы.

Предпочтительно, указанный по меньшей мере один необязательный дополнительный агент в композиции выбран из группы, состоящей из: витамина В, полифенола и DL-альфа-токоферола. Предпочтительно в указанной композиции витамин D, указанный один или несколько агентов и указанный по меньшей мере один дополнительный необязательный агент находятся в массовом соотношении приблизительно от 1:5000:100 до 1:10000:1000, предпочтительно приблизительно 1:6000:200, 1:5000:1000, 1:10000:100 или 1:10000:1000. Предпочтительно указанный по меньшей мере один необязательный дополнительный агент в композиции находится в количестве приблизительно от 1 до 100 мг в день, предпочтительно приблизительно 1-10 мг в день, предпочтительно приблизительно 1-5 мг в день, предпочтительно приблизительно 1, 5 или 10 мг в день. Предпочтительно указанный по меньшей мере один необязательный дополнительный агент в композиции представляет собой витамин В6, предпочтительно в количестве приблизительно от 1 до 100 мг, предпочтительно приблизительно 1-10 мг, предпочтительно приблизительно 1-5 мг, предпочтительно приблизительно 1, 5 или 10 мг в день.

Предпочтительно указанную композицию вводят перорально. Предпочтительно указанную композицию вводят один или два раза в день.

Предпочтительно указанная композиция находится в форме таблетки, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, порошка, сиропа, облатки, троше, леденца для рассасывания или пастилки.

Предпочтительно указанная композиция предназначена для применения в сочетании с дополнительным терапевтическим воздействием. Предпочтительно указанное дополнительное терапевтическое воздействие выбрано из группы, состоящей из: оперативного вмешательства, агониста гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRHа), селективного модулятора прогестероновых рецепторов (sPRM), антигормонального средства, гормона, противовоспалительного обезболивающего средства и транексамовой кислоты, все из которых предпочтительно могут быть такими, как определено выше.

Предпочтительно указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, добавку, пищевой продукт или питьевой продукт. Кроме того, настоящее изобретение также предоставляет фармацевтическую композицию, добавку, пищевой

продукт или пищевой продукт, включающую компоненты, определенные выше для композиции.

В случае, если композиция представляет собой фармацевтическую композицию, указанный эксципиент и/или разбавитель предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми.

Предпочтительно, указанная добавка представляет собой пищевую добавку любого типа. Предпочтительно указанный пищевой продукт представляет собой пригодный к употреблению в пищу батончик или пригодный к употреблению в пищу снэк.

Описание фигур

Фиг.1 и 2, соответственно, показывают высвобождение фибронектина и коллагена в культивируемых фибробластах. Ctrl=фибробласты после 18 дней культивирования (без стимуляции TGF- β 1 и без лечения); 24 ч=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и добавлением пустой свежей среды на следующие 24 ч; D3=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и обработкой витамином D3 в течение последующих 24 ч; EGCG=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и обработкой витамином EGCG в течение последующих 24 ч; D3+EGCG=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и обработкой комбинацией витамина D3 и EGCG в течение последующих 24 ч.

На фиг.1 показано влияние витамина D или EGCG по отдельности или в комбинации после 24 часов инкубации на продукцию фибронектина в клетках фибробластов *in vitro*: отдельно витамин D немного увеличивает продукцию фибронектина. Отдельно EGCG снижает продукцию фибронектина. Продукция фибронектина значительно снижается за счет витамина D в сочетании с EGCG.

На фиг.2 показано влияние витамина D или EGCG по отдельности или в комбинации после 24 часов инкубации на продукцию коллагена в клетках фибробластов *in vitro*: отдельно витамин D снижает продукцию коллагена. Отдельно EGCG снижает продукцию коллагена. Продукция коллагена значительно снижается за счет витамина D в сочетании с EGCG. Повышенное снижение коллагена обеспечивается комбинацией витамина D плюс EGCG.

На фиг. 3 показано высвобождение фибронектина в культивируемых фибробластах в присутствии витамина D3 (A) или EGCG (B) в различных концентрациях через 24 часа. Ctrl=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и добавлением пустой свежей среды на следующие 24 ч.

На фиг. 4 показано высвобождение коллагена в культивируемых фибробластах в присутствии витамина D3 (A) или EGCG (B) в различных концентрациях через 24 часа. Ctrl=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и добавлением пустой свежей среды на следующие 24 ч.

Фиг.5 и 6 соответственно показывают высвобождение фибронектина и коллагена в

культивируемых фибробластах в присутствии комбинации витамина D3 и EGCG через 24 часа. Ctrl=фибробласты через 18 дней культивирования с последующей 24-часовой стимуляцией TGF- β 1 и добавлением пустой свежей среды на следующие 24 ч.

На метках оси x первая цифра (перед косой чертой) относится к концентрации витамина D3 в мкг/л, а вторая цифра (после косой черты) относится к концентрации EGCG в мг/л, например 5/3 указывает, что вводят 5 мкг/л витамина D3 и 3 мг/л EGCG.

На фиг. 7 показан объем миомы (т.е. маточных фиброидов) в группе пациентов, получавших лечение, и в контрольной группе на исходном уровне (T_0) и после 4-месячного периода исследования (T_1). Объем миомы указан (среднее значение \pm SEM) в см³. Группа лечения=витамин D+EGCG в течение 4 месяцев; контрольная группа=без лечения в течение 4 месяцев. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. *Значимость T_1 по сравнению с T_0 . Статистический тест=непарный t-критерий.

На фиг.8 показан средний балл тяжести симптомов (SS) у женщин с миомой. Группа лечения (витамин D+EGCG в течение 4 месяцев); контрольная группа (без лечения в течение 4 месяцев); T_0 =исходный уровень; T_1 =после 4-месячного периода исследования. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. *Значимость T_1 по сравнению с T_0 . Статистический тест=непарный t-критерий.

На фиг.9 показано изменение качества жизни (QoL) и тяжести симптомов (SS) у женщин с миомой. Данные представлены в виде прямоугольных диаграмм. А: Изменение качества жизни (QoL). В: Изменение степени тяжести симптомов (SS). Вариация определяется между изменениями от T_0 до T_1 в каждой группе (то есть как разница между оценкой T_1 - оценкой T_0) посредством оценки ответов пациентов в анкетах. Группа лечения (витамин D+EGCG в течение 4 месяцев); контрольная группа (без лечения в течение 4 месяцев). Для анализа использовался критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым.

Подробное описание изобретения

Ниже приведены определения различных терминов и выражений, используемых в настоящей заявке для описания изобретения. Следует понимать, что определения терминов и выражений, используемых более чем в одном аспекте или варианте осуществления изобретения, в равной степени применимы к любому аспекту или варианту осуществления изобретения, описанному в настоящем документе, в котором встречаются эти термины и выражения. Это применимо в равной степени независимо от того, где, т.е. в каком разделе настоящей заявки такие термины определены или обсуждаются.

Кроме того, хотя в настоящей заявке упоминаются дискретные варианты осуществления, следует понимать, что любой вариант осуществления и признаки в нем могут свободно комбинироваться с любым другим вариантом осуществления и его признаками, даже при отсутствии явного заявления на это действие. Такие комбинации одного варианта осуществления с другим или одним или несколькими признаками в любом одном варианте осуществления с одним или несколькими признаками в любом

другом варианте осуществления, таким образом, относятся к раскрытию настоящей заявки, как описано специалистом в данной области.

В настоящей заявке использование форм единственного числа может включать формы множественного числа, если специально не указано иное. Используемый в настоящем документе термин «один или несколько» является синонимом «по меньшей мере одного» и должен подразумеваться как относящийся к одному агенту или к любой комбинации более чем одного агента. Как используется ниже, единственное число «агент» предназначено для обозначения одного или нескольких агентов, как определено выше. Если ингредиенты вводят с дополнительным агентом, отличным от одного или нескольких агентов, этот дополнительный агент определяется как «дополнительный агент». Кроме того, использование термина «включая», а также других грамматических форм, таких как «включает» и «включено», не является ограничивающим.

Используемый в настоящем документе термин «содержащий» имеет широкое стандартное значение «включающий», «охватывающий» или «содержащий». Он включает явно перечисленные элементы, а также допускает, но не требует, наличия других или иных элементов, не перечисленных. В дополнение к этому широкому значению, используемый в настоящем описании термин «включающий» также охватывает ограничивающее значение «состоящий из», согласно которому присутствуют только явно указанные элементы и никакие другие элементы. Кроме того, термин «включающий» также включает значение «состоящий по существу из», что означает, что другие элементы могут присутствовать помимо явно перечисленных, при условии, что дополнительно присутствующие элементы не изменяют технический эффект, достигнутый явно перечисленными элементами.

Используемые в настоящем документе термины «примерно», «приблизительно» и их синонимы при обращении к определенному значению, например конечная точка или конечные точки диапазона, охватывают и раскрывают, в дополнение к конкретно указанному значению, определенное отклонение от конкретно указанного значения. Такое отклонение может, например, возникать из-за обычной изменчивости измерений, например, при взвешивании или распределении различных веществ способами, известными специалисту. Термины «примерно», «приблизительно» и их синонимы следует понимать как охватывающие и раскрывающие диапазон изменчивости выше и ниже указанного конкретного значения, указанные процентные значения относятся к самому конкретному приведенному значению, как показано ниже. Термин «примерно» может охватывать и раскрывать изменчивость $\pm 5,0\%$, $\pm 4,9\%$, $\pm 4,8\%$, $\pm 4,7\%$, $\pm 4,6\%$, $\pm 4,5\%$, $\pm 4,4\%$, $\pm 4,3\%$, $\pm 4,2\%$, $\pm 4,1\%$, $\pm 4,0\%$, $\pm 3,9\%$, $\pm 3,8\%$, $\pm 3,7\%$, $\pm 3,6\%$, $\pm 3,5\%$, $\pm 3,4\%$, $\pm 3,3\%$, $\pm 3,2\%$, $\pm 3,1\%$, $\pm 3,0\%$, $\pm 2,9\%$, $\pm 2,8\%$, $\pm 2,7\%$, $\pm 2,6\%$, $\pm 2,5\%$, $\pm 2,4\%$, $\pm 2,3\%$, $\pm 2,2\%$, $\pm 2,1\%$, $\pm 2,0\%$, $\pm 1,9\%$, $\pm 1,8\%$, $\pm 1,7\%$, $\pm 1,6\%$, $\pm 1,5\%$, $\pm 1,4\%$, $\pm 1,3\%$, $\pm 1,2\%$, $\pm 1,1\%$, $\pm 1,0\%$, $\pm 0,9\%$, $\pm 0,8\%$, $\pm 0,7\%$, $\pm 0,6\%$, $\pm 0,5\%$, $\pm 0,4\%$, $\pm 0,3\%$, $\pm 0,2\%$, $\pm 0,1$. Термины «примерно», «приблизительно» и их синонимы, относящиеся к конкретному приведенному значению, могут охватывать и раскрывать само это точное конкретное значение, независимо от

любого явного упоминания о том, что это точное конкретное значение включено; даже при отсутствии явного указания на то, что такие термины включают конкретное точное указанное значение, это точное конкретное значение все равно входит в диапазон вариаций, создаваемых указанными терминами, и таким образом раскрывается.

Как изложено выше, настоящее изобретение относится к витамину D и агенту, такому как EGCG, как определено выше, для использования в способе контроля/профилактики/лечения фиброидов у субъекта. В родственном аспекте настоящее изобретение относится к способу контроля/профилактики/лечения фиброида у субъекта, нуждающегося в этом, или потенциальной потребности в этом, включающему стадию введения витамина D и агента, такого как EGCG, как определено выше, указанному субъекту. В дополнительном родственном аспекте настоящее изобретение относится к применению витамина D и агента, такого как EGCG, как определено выше, в получении лекарственного средства для лечения/профилактики/контроля фиброидов у субъекта.

Используемый в настоящем описании термин «субъект» относится к млекопитающему, предпочтительно человеку. Субъект может испытывать потребность, потенциальную потребность или предполагаемую потребность в профилактике/лечении/контроле фиброида.

Субъект может нуждаться в лечении фиброида. В таких случаях эта потребность обычно предварительно определяется путем постановки диагноза фиброида. В таких случаях, когда диагноз или диагнозы патологического состояния или патологических состояний уже существует, изобретение, изложенное в настоящем документе, может быть реализовано для лечения существующей патологии (например, маточного фиброида), одновременно предотвращая развитие по меньшей мере одного его симптома (например, чрезмерное менструальное кровотечение, дисменорея, хроническая тазовая боль и симптомы давления, такие как ощущение вздутия живота, и нарушение работы кишечника). Однако также предполагается, что предмет изобретения, изложенный в данном документе, может быть применен к субъектам, с подозрением в необходимости этого. Такие субъекты могут подвергаться риску развития этого состояния. Например, субъекты с избыточной массой или ожирением, субъекты с положительным диагнозом эндометриоза или высоким артериальным давлением, а также субъекты с семейным анамнезом маточных фиброидов или, в более общем смысле, чернокожие женщины, которые в большей степени подвержены риску развития маточных фиброидов.

Соответственно, используемый в настоящем описании термин «лечить» или его грамматически связанные варианты, такие как «терапия», «лечение» и т.п. означает улучшение, даже временное, охватывающее, но не требующее полного устранения патологического состояния или по меньшей мере одного его симптома. В самом широком смысле, лечение фиброида с помощью медицинских применений и способов лечения в настоящем документе означает достижение по меньшей мере частичного возвращения дисфункциональной фиброзной ткани к ее ранее функциональному состоянию. В частности, лечение в данном смысле включает восстановление надлежащей архитектуры

и функций органов в органах, в которых развилась фиброзная ткань. Например, в случае, если органом является матка, лечение будет включать уменьшение пролиферации фибробластов и белка внеклеточного матрикса (ECM) в фиброзной ткани для восстановления функциональной ткани матки.

Используемый в настоящем описании термин «фиброид» относится, в частности, к состоянию, при котором в ткани развиваются клетки доброкачественной мышечной ткани и волокнистая соединительная ткань. Этот фиброид может развиваться из аберрантных мышечных клеток в ткани. Фиброид может быть диагностирован во время обычного обследования или с помощью одного или нескольких из следующих методов: рентгенография, ультразвуковое исследование или ультрасонография, магнитно-резонансная томография, гистеросальпингография, гистероскопия, биопсия, анализ крови. Используемый в настоящем документе термин «фиброид» предпочтительно означает маточный фиброид.

Большая часть объема фиброидов обычно состоит из фибронектина, коллагена и/или протеогликана. Следовательно, контроль, лечение и/или профилактику фиброидов можно измерить по высвобождению фибронектина, коллагена и/или протеогликана. В частности, поддержание примерно постоянного уровня, уменьшение, ингибирование и/или предотвращение высвобождения фибронектина, коллагена и/или протеогликана указывает на контроль, лечение и/или профилактику фиброида.

Такое поддержание приблизительно постоянным, уменьшение, ингибирование и/или предотвращение может быть измерено относительно надлежащего контроля методами, известными в данной области, включая любой известный метод обнаружения и/или количественного определения фибронектина, коллагена и/или протеогликана, такой как вестерн-блоттинг и иммуноферментный анализ.

Соответствующие контроли включают, но не ограничиваются ими: здоровые субъекты, субъекты, страдающие фиброидом и не получающие лечение, субъекты, страдающие фиброидом и получающие лечение с использованием терапевтического подхода, отличного от предлагаемого в настоящем изобретении, субъекты, страдающие фиброидом и получающие лечение только витамином D, субъекты, страдающие фиброидом и получающие лечение только агентом, таким как EGCG.

Используемые в настоящем описании термины «маточный фиброид», «лейомиома матки» и «миома» используются взаимозаменяемо и относятся к фиброиду, как определено выше, расположенному в матке. Эта фиброидная опухоль может развиваться из аберрантной мышечной клетки в матке, которая быстро увеличивается из-за влияния эстрогена, который растет в матке, увеличивая количество фибробластов и белков ECM (в частности, фибронектина, коллагена и/или протеогликана), что приводит к изменению патологической функции. Маточный фиброид может быть диагностирован во время обычного обследования или с помощью одного или нескольких из следующих методов: рентгенография, трансвагинальное или трансабдоминальное ультразвуковое исследование или ультрасонография, магнитно-резонансная томография, гистеросальпингография,

гистероскопия, биопсия эндометрия, анализ крови. Как правило, лечение маточных фиброидов может включать: оперативное вмешательство, агонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRHа), селективный модулятор прогестероновых рецепторов (sPRM), антигормональное средство, гормон, противовоспалительное обезболивающее средство и транексамовую кислоту, как определено выше. Любое из таких методов лечения маточных фиброидов можно использовать в сочетании с витамином D и агентом согласно настоящему изобретению.

Используемые в настоящем описании термины “гиперплазия простаты”, «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ВРН)», «увеличение простаты» и «лейомиома предстательной железы» относятся к фиброиду, как определено выше, расположенному в предстательной железе. Например, “гиперплазия простаты” указывает на увеличение количества клеток в предстательной железе и/или доброкачественное увеличение размера предстательной железы. Гиперплазия предстательной железы может привести к увеличению отложения внеклеточного матрикса (ЕСМ), то есть к повышенному высвобождению/уровню фибронектина, коллагена и/или протеогликана. Другими словами, гиперплазия предстательной железы представляет собой фиброид предстательной железы.

Используемый в настоящем описании термин “фиброаденома” относится к фиброиду, как определено выше, расположенному в молочной железе. Предпочтительно, это доброкачественная опухоль молочной железы человека, характеризующаяся пролиферацией эпителиальных и фибробластных стромальных компонентов терминального протокового узла, т.е. повышенным высвобождением/уровнем фибронектина, коллагена и/или протеогликана. Другими словами, фиброаденома представляет собой фиброид в молочной железе.

Используемый в настоящем описании термин «предотвратить» или его грамматически связанные варианты, такие как «профилактика», относятся к сценариям, в которых медицинские применения и методы лечения, описанные в настоящем документе, применяются для предотвращения возможного, предполагаемого или ожидаемого возникновения фиброида. Такое подозрение, что фиброид может возникнуть (даже при отсутствии соответствующего диагноза) из истории болезни субъекта, например, если у субъекта ранее был фиброид. В таком сценарии может существовать обоснованное подозрение, что ранее пролеченный фиброид может появиться повторно. Такое подозрение, что может возникнуть фиброид (даже при отсутствии соответствующего диагноза), может относиться также к субъектам с риском развития этого состояния, например субъектам с избыточной массой или ожирением, субъектам с положительным диагнозом эндометриоза или с высоким артериальным давлением, и субъектам с семейным анамнезом фиброидов или, как правило, темнокожим женщинам, которые более подвержены риску развития маточных фиброидов.

Витамин D и один или несколько агентов или композиция, как определено выше, также могут быть использованы для контроля размера и/или роста фиброида в течение

длительного периода времени, например, более 1 месяца, примерно 4 месяца, более 6 месяцев, более 1 года и более лет. Такие сценарии могут применяться, например, когда миомы протекают бессимптомно или имеют небольшой размер, так что никакие вмешательства не назначаются, и пациентам рекомендуется контролировать размер и рост миомы с помощью обычных посещений специалиста и *esografic*-анализа.

Используемый в настоящем описании термин «витамин D» охватывает и раскрывает все вещества, обычно известные как витамин D, включая вещества, имеющие химические формулы $C_{27}H_{44}O$ =витамин D3 (холекальциферол), $C_{28}H_{44}O$ =витамин D2 (эргокальциферол), $C_{27}H_{44}O_2=25(OH)$ витамин D (кальцитриол), $C_{27}H_{44}O_3=1,25$ дигидрокси-витамина D (кальцитриол). Предпочтительно витамин D относится к витамину D3.

Источники витамина D включают пищевые продукты, такие как рыбий жир, жирная рыба, обогащенные продукты питания и витаминные добавки.

Используемый в настоящем описании термин «витамин B» охватывает и раскрывает все вещества, широко известные как витамин B, включая, но не ограничиваясь ими: тиамин (витамин B1), рибофлавин, ниацин, пантотеновую кислоту, биотин, витамин B6, фолат, витамин B12 (цианокобаламин). Предпочтительно витамин B относится к витамину B6. Витамин B6, в свою очередь, включает и раскрывает все вещества, широко известные как витамин B6, такие как пиридоксин (PN), пиридоксин-5'-фосфат (P5P), пиридоксаль (PL), пиридоксаль-5'-фосфат (PLP), пиридоксамин (PM), пиридоксамин 5'-фосфат (PMP), 4-пиридоксиновая кислота (PA), пиритинол.

Источники витамина B6 включают продукты питания растительного или животного происхождения, такие как злаки, мука грубого помола, чечевица, молоко, авокадо, сушеные фрукты, перец, шпинат, брокколи, стручковая фасоль, морковь, картофель, бананы, семена подсолнечника, семена сельдерея, субпродукты, тунец, ракообразные, лосось, каштан, яйца, соя, грибы, шоколад, ароматические травы, паприка, перец чили, зеленые листовые овощи, пивные дрожжи, рыба, горох.

Используемый в настоящем описании термин “EGCG” охватывает и раскрывает все вещества, хорошо известные EGCG, включая вещество, имеющее химическую формулу $C_{22}H_{18}O_{11}$, такие как: эпигаллокатехин галлат (EGCG), эпигаллокатехин-3-галлат, (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, (-)-галлокатехин-3-О-галлат (GCG), (-)-галлокатехин-3-галлат.

Используемый в настоящем описании термин “эпикатехин галлат” (ECG) охватывает и раскрывает все вещества, обычно известные как эпикатехин галлат, включая вещества, имеющие химическую формулу: $C_{22}H_{18}O_{10}$, такие как: (-)-эпикатехин-3-галлат, (-)-катехин-3-галлат (CG) и (+)-катехин-3-галлат (CG).

Используемый в настоящем описании термин “катехин” охватывает и раскрывает все вещества, обычно известные как катехин, включая вещества, имеющие химическую формулу $C_{15}H_{14}O_6$, такие как: катехин, (+)-катехин (C), эпикатехин, (-)-эпикатехин (EC).

Используемый в настоящем описании термин “галлокатехин” охватывает и раскрывает все вещества, обычно известные как галлокатехин, включая вещества,

имеющие химическую формулу: $C_{15}H_{14}O_7$, такие как: галлокатехин, (+)-галлокатехин (GC), эпигаллокатехин, (-)-эпигаллокатехин (EGC).

EGCG, ECG, катехин и галлокатехин содержатся в различных пищевых продуктах, любой из которых или любая комбинация из которых могут использоваться в настоящем изобретении в качестве источника EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина. В частности, в настоящем изобретении источником EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина могут быть: зеленый чай, белый чай, чай улун, черный чай, мука рожкового дерева, ежевика, яблоки, малина, орехи пекан, фундук, фисташки, черника, сливы, персики, авокадо, виноград, клубника, какао, шоколад, вино, фрукты, овощи и/или лук. Муку рожкового дерева можно получить из плодов растения *Ceratonia*.

Предпочтительно источником EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина является чай, в частности: зеленый чай, белый чай, чай улун и черный чай. Любое чайное растение можно использовать в качестве источника EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина в настоящем изобретении. Предпочтительно использовать *Camellia sinensis*. Любая часть чайного растения или все растение может использоваться в качестве источника EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина в настоящем изобретении. Предпочтительно использовать листья чайного растения. Предпочтительно, листья *Camellia sinensis* используют в качестве источника EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина в настоящем изобретении.

Чайные листья могут содержать различные количества EGCG, ECG, катехина и/или галлокатехина, в частности, от 30% масс. до 95% масс., например, 30% масс., 45% масс., 50% масс. и 95% масс. Такие количества могут быть определены титрованием и зависят от чистоты и обработки исходного вещества.

Предпочтительно, EGCG, ECG, катехин и/или галлокатехин используют в настоящем изобретении в виде сухого экстракта чая, предпочтительно сухого экстракта зеленого чая.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к комбинации витамина D и EGCG.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации витамина D, EGCG и витамина B6.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соответствующей концентрации:

Композиция 1 таблетки

экстракт зеленого чая: 333,35 мг (тит. 45% в эпигаллокатехин галлате (EGCG) 150 мг)

витамин B6 5 мг

витамин D 25 мкг

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к ежедневному потреблению:

экстракта зеленого чая: 666,70 мг (тит. 45% в эпигаллокатехин галлате (EGCG) 300

мг)

витамин B6 10 мг

витамин D 50 мкг, что соответствует 2,000 МЕ

Вещества настоящего изобретения, в частности, витамин D, витамин B, EGCG, ECG, катехин и галлокатехин, могут существовать и использоваться согласно изобретению в любой солевой, сольватной, стереоизомерной, цвиттерионной, таутомерной и/или изотопной форме.

Соли веществ по настоящему изобретению предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли, полученные в результате реакции солеобразования агента по настоящему изобретению с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной или фосфорной кислотами) или с органическими кислотами (например, уксусной, пропионовой, янтарной, бензойной, сульфаниловой, 2-ацетоксибензойной, коричной, миндальной, салициловой, гликолевой, молочной, щавелевой, яблочной, малеиновой, малоновой, фумаровой, винной, лимонной, п-толуолсульфоновой, метансульфоновой, этансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотами). Для обзоров подходящих фармацевтических солей см. [Berge S. M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; Gould P. L. Int. J. Pharm 1986, 33, 201-217; Bighley et al. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497; and Remington "The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, 2000].

Кроме того, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с подходящим неорганическим или органическим основанием, таким как триэтиламин, этаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, гидроксид аммония, пиридин. Термин «неорганическое основание», используемый в настоящем документе, имеет свое обычное значение, понятное среднему специалисту в данной области, и в широком смысле относится к неорганическому соединению, которое может действовать как акцептор протонов. Термин «органическое основание», используемый в настоящем документе, также имеет свое обычное значение, понятное среднему специалисту в данной области, и в широком смысле относится к органическому соединению, которое может действовать как акцептор протонов.

Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли включают фармацевтически приемлемые соли щелочных или щелочно-земельных металлов, такие как соли натрия, калия, кальция или магния.

Изобретение относится к использованию всех возможных стехиометрических и нестехиометрических форм солей веществ настоящего изобретения.

Кроме того, вещества по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, EtOH и т.п.

Некоторые вещества по настоящему изобретению, в частности EGCG, ECG,

катехин и галлокатехин, могут существовать в стереоизомерных формах (например, они могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода). Все стереоизомеры веществ по настоящему изобретению, в частности, EGCG, ECG, катехина и галлокатехина, можно использовать при лечении фиброидов по настоящему изобретению. Использование индивидуальных стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) и их смесей включено в объем настоящего изобретения. Рацемические смеси могут быть разделены для получения их индивидуального энантиомера с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки с хиральной неподвижной фазой или могут быть разделены для получения индивидуальных энантиомеров с использованием методов, известных специалистам в данной области.

Вещества по настоящему изобретению могут существовать в цвиттерионной форме, и все они могут быть использованы для лечения фиброидов в соответствии с настоящим изобретением. Аналогичным образом, подразумевается, что вещества по настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, и их использование также входит в объем настоящего изобретения.

Изобретение также включает использование всех подходящих изотопных вариантов веществ по настоящему изобретению. «Изотопный вариант» вещества по изобретению определяется как такой, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в вещества по изобретению, включают изотопы, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . Определенные изотопные варианты по изобретению, например, те, в которые включен радиоактивный изотоп, такой как ^3H или ^{14}C , полезны в исследованиях распределения в тканях лекарственного средства и/или субстратов. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью. Изотопные варианты веществ по изобретению обычно могут быть получены с помощью общепринятых способов, таких как иллюстративные методы, или препаратами, описанными в примерах ниже, с использованием соответствующих изотопных вариантов подходящих реагентов.

Используемый в настоящем описании термин «комбинация» обычно относится к сочетанию агента, как определено выше, и, по меньшей мере, витамина D с целью их совместного введения субъекту в рамках данной схемы лечения. Данная схема лечения может включать многократные повторные совместные введения витамина D и агента, как определено выше, в течение заранее определенного периода времени, например, более 1 месяца, более 2 месяцев, более 3 месяцев, более 4 месяцев, более 5 месяцев или более 6 месяцев или более, предпочтительным является курс продолжительностью не менее 4 месяцев или приблизительно 4 месяца. Совместное введение агента, как определено выше, и по меньшей мере витамина D можно повторять несколько раз в день, например, один, два, 3 раза, 4 раза, 5 раз или более, предпочтительно повторение примерно два раза в день.

То есть совместное введение витамина D и агента, как определено выше, повторяется в течение заранее определенного периода времени, и сумма случаев совместного введения в течение этого заранее определенного периода времени составляет профилактическую или терапевтическую схему.

Сочетание витамина D и агента, например, как определено выше, означающее «комбинацию» этих двух веществ, не обязательно должно быть физическим, и оно не обязательно подразумевает одновременное введение. Таким образом, введение витамина D и агента или их комбинации, как определено выше, охватывает и раскрывает множество возможностей, касающихся пути и времени введения соответствующих веществ. Охватывается и раскрывается, например, сочетание витамина D и агента, как определено выше, для одновременного введения одним и тем же путем, одновременного введения разными путями, хронологически отсроченного во времени (то есть неодновременного) введения одним и тем же путем или хронологически отсроченного во времени (т.е. неодновременное) введения различными путями. Любой из описанных в настоящем документе путей введения можно комбинировать любым способом, хотя обычно предпочтительно, чтобы путь был пероральным. Особенно предпочтительным является одновременное введение витамина D и агента, как определено выше, пероральным путем, например, когда витамин D и агент, как определено выше, присутствуют в композиции, например в одной из композиций по изобретению, представленных в настоящем документе, например, в форме таблетки, твердой капсулы, мягкой гелевой капсулы или порошка, например в виде саше, для приема внутрь.

Одновременное введение витамина D и агента, как определено выше, одним и тем же путем может, например, принимать форму витамина D, и агент, как определено выше, содержится в одной и той же физической композиции, которую вводят, например, проглатывается субъектом таким образом, что витамин D и агент, как определено выше, попадают в организм одним и тем же путем, например, перорально, одновременно. Однако сочетание витамина D и агента, как определено выше, для поэтапного (т.е. неодновременного) введения в рамках данного совместного введения, также возможно, и также входит в объем настоящего изобретения и раскрыто в термине «комбинация». Порядок введения витамина D и агента, как определено выше, не особенно важен; хронологически отсроченное во времени (т.е. неодновременное) введение витамина D и агента, как определено выше, может включать предварительное введение агента, как определено выше, и последующее введение витамина D, или предварительное введение витамина D и последующее введение агента, как определено выше. Например, отсроченное во времени (т.е. неодновременное) введение витамина D и агента, как определено выше, одним и тем же путем может принимать форму первоначального перорального введения витамина D с последующим пероральным введением агента, как определено выше; соединение витамина D и агента, как определено выше, таким образом, попадает в объем настоящего изобретения и в пределах значения и раскрывается термином «комбинация», как используется в настоящем документе. И наоборот,

отсроченное во времени (т.е. неодновременное) введение витамина D и агента, как определено выше, разными путями, может, например, принимать форму первоначального перорального введения витамина D с последующим введением агента, как определено выше, например, суппозиторий; сочетание витамина D и агента, как определено выше, такими способами также попадает в объем настоящего изобретения и в пределы значения и раскрывается термином «комбинация», как используется в настоящем документе.

Используемый в настоящем описании термин «не одновременно» означает, что витамин D и агент, как определено выше, вводят в хронологическом порядке, то есть в разное время. Введение относится к соответствующему совместному введению витамина D и агента, как определено выше, в рамках более широкой схемы лечения или профилактики. Например, один вариант осуществления предусматривает введение субъекту агента, как определено выше, до введения субъекту витамина D. Другой вариант осуществления включает введение агента, как определено выше, субъекту после введения субъекту витамина D. Понятно, что такое неодновременное введение означает любой соответствующий случай совместного введения витамина D и агента, как определено выше, в более широком контексте общей схемы лечения. Как упомянуто в настоящем описании, независимо от порядка введения, например, агент, как определено выше, первым, и витамин D, вторым, или наоборот, соответствующее комбинированное введение может осуществляться одним и тем же или разными путями.

В другом варианте осуществления витамин D и агент, как определено выше, вводят субъекту одновременно. Как упоминалось выше, одновременное введение витамина D и агента, как определено выше, может осуществляться одним и тем же или разными путями. Наиболее типичным и удобным является одновременное введение витамина D и агента, как определено выше, одним и тем же путем, предпочтительно путем перорального введения. Чаще всего это достигается путем объединения витамина D и агента, как определено выше, для введения в одной и той же композиции, например, в форме таблетки, включая, но не ограничиваясь этим, шипучую таблетку, порошок (особенно представленный в форме саше), твердую капсулу, мягкую желатиновую капсулу, сироп, саше, троше или пастилку для рассасывания.

Нет никаких особых ограничений на продолжительность времени между введением витамина D и агента, как определено выше, в случае, если совместное введение происходит в хронологическом порядке, то есть не одновременно, однако, как правило, это будет наиболее эффективно и удобно, когда любой промежуток между введением витамина D и агента, как определено выше, является кратковременным, близким к одновременному, например, порядка минут. В некоторых случаях такой промежуток времени может длиться примерно до часа или нескольких часов между соответствующими введениями. В некоторых случаях, таким образом, в случае, если совместное введение витамина D и агента, как определено выше, происходит в хронологическом порядке, промежуток между введением в некоторых случаях может составлять до 12 часов. Однако даже в случае, если витамин D и агент, как определено

выше, вводят в хронологическом отсроченном во времени порядке, одинаковыми или разными путями, термин «комбинация» означает, что данное совместное введение как витамина D, так и агента, как определено выше, будет завершено в рамках любой схемы, т.е. оба вещества будут введены к моменту соответствующего следующего совместного введения витамина D и агента, как определено выше (которое само по себе может быть либо одновременным, либо хронологически отсроченным во времени введением одинаковыми или различными путями, таким образом, чтобы оно отличалось от хронологического отсроченного во времени и путей предыдущего совместного введения) в рамках одного и того же режима.

Используемый в настоящем описании термин «композиция» охватывает и раскрывает любой физический объект, включающий или состоящий из или состоящий по существу из соответствующих перечисленных веществ, например, включающий или состоящий из или состоящий по существу из витамина D и агента, как определено выше. Физическая форма композиции не ограничена. Например, термин «композиция» охватывает и описывает порошок, в котором каждое из перечисленных веществ присутствует в виде порошка. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также охватывает и раскрывает жидкий раствор, в котором указанные вещества присутствуют в солюбилизированной форме. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также включает и раскрывает эмульсию, в которой присутствуют указанные вещества. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также включает и раскрывает суспензию, в которой присутствуют указанные вещества. В качестве дополнительного примера термин «композиция» также включает и раскрывает смеси, в которых агент, как определено выше, находится в одной форме, например, твердое вещество, такое как порошок, в то время как витамин D находится в другой форме, например жидкость. В частности, термин «композиция» может быть «фармацевтической композицией», как определено в настоящем документе ниже, и может быть получена для желаемого пути введения. Используемый и раскрытый в настоящем документе термин «композиция» также может быть композицией, подходящей для пероральной доставки, например в форме таблетки, включая, но не ограничиваясь этим, шипучую таблетку или многослойную таблетку, порошок, например в виде саше, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, сиропа, саше, троше, или пастилки для рассасывания, пастилки, например жевательная пастилка, мазь или жидкий препарат. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения «композиция», включающая витамин D и агент, как определено выше, может быть в форме мягкой желатиновой капсулы. В некоторых других особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения «композиция», включающая витамин D и агент, как определено выше, может быть в форме порошка. Термин «композиция» также может быть композицией, подходящей для доставки непероральным путем, например, в форме суппозитория, таблетки, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, крема, геля, пластыря или жидкости. Другие лекарственные формы композиции, а также указанные

способы введения приведены ниже.

В медицинских применениях и способах лечения, описанных в настоящем документе, предполагается, что витамин D и агент, как определено выше, можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными веществами.

Например, витамин D и агент, как определено выше, можно вводить в комбинации с источником витамина B6. Включение источника витамина B6 для введения в комбинации с витамином D и агентом, как определено выше, в соответствии с медицинскими применениями и способами лечения, изложенными в настоящем документе, может быть особенно полезным в случае фиброидов. Прием витамина B6 способствует регулированию гормональной активности, которая считается фактором риска развития маточных фиброидов. Один такой источник витамина B6 относится к группе химически подобных соединений: пиридоксин (PN), пиридоксин-5'-фосфат (P5P), пиридоксаль (PL), пиридоксаль-5'-фосфат (PLP), пиридоксамин (PM), пиридоксамин 5'-фосфат (PMP), 4-пиридоксиновая кислота (PA), пиритинол.

Например, один вариант осуществления медицинского применения и способов лечения, описанных в настоящем документе, может включать комбинированное введение примерно 150 мг EGCG и примерно 25 мкг витамина D. Дополнительный вариант осуществления медицинского применения и способов лечения, описанных в настоящем документе, может включать комбинированное введение примерно 150 мг EGCG, примерно 25 мкг витамина D и 5 мг витамина B6.

В качестве другого примера, витамин D и агент, как определено выше в медицинских применениях и способах лечения, описанных в настоящем документе, также можно вводить в комбинации с одним или несколькими полифенолами. Включение одного или нескольких полифенолов для введения в комбинации с витамином D и агентом, как определено выше, в соответствии с медицинскими применениями и способами лечения, изложенными в настоящем документе, может быть особенно полезным в случае фиброидов. Например, полифенолы могут быть получены из какао, оливкового масла, винограда и граната. Известно, что полифенолы положительно влияют на фиброиды; полифенолы оливкового масла, такие как гидрокситирозол, известны своими мощными антиоксидантными и противовоспалительными эффектами.

Соответственно, в одном варианте осуществления композиция по изобретению представляет собой фармацевтическую композицию. Композиции по изобретению, включая фармацевтические композиции, могут дополнительно включать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый ингредиент. Хотя композиция по изобретению, включая фармацевтическую композицию, может быть введена субъекту как таковой, следует понимать, что добавление одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов помимо витамина D и агента, как определено выше, может быть полезным для того, чтобы сделать композицию более подходящей для прямого введения субъекту заданным заранее определенным путем. Соответственно, “фармацевтическая композиция” может быть сформулирована таким образом, чтобы включать, в дополнение к витамину D

и агенту, как определено выше, фармацевтически приемлемый ингредиент, который делает композицию более подходящей или особенно подходящей для прямого введения субъекту заданным путем, без дополнительной обработки. Эта пригодность может относиться к ряду различных путей введения, включая пероральный, парентеральный, чрескожный, вагинальный или перивагинальный, местный, трансдермальный или внутривезикулярный, как дополнительно изложено ниже. Если они присутствуют, и в качестве неограничивающей иллюстрации, такие ингредиенты, а также их благоприятное влияние на пригодность композиции по изобретению, включая фармацевтическую композицию, добавку, пищевой продукт и питьевой продукт, для различных путей введения, изложены ниже.

а) Лекарственная форма, подходящая для перорального введения

Композиция, подходящая для перорального введения, может быть получена, упакована или продана в форме дискретной твердой стандартной единицы, включая саше (например, порошок в саше), таблетку, твердую или мягкую капсулу, крахмальную облатку, троше, или пастилку для рассасывания, каждая из которых содержит заранее определенное количество витамина D и агента, как указано в настоящем документе. Другие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают порошкообразный или гранулированный состав, водную или масляную суспензию, водный или масляный раствор или эмульсию. Используемый в настоящем документе термин «маслянистая» жидкость включает молекулу углеродсодержащей жидкости, которая имеет менее полярный характер, чем вода.

Особенно предпочтительно, чтобы дискретная твердая стандартная доза композиции по изобретению была в форме порошка, особенно в форме саше. Используемый в настоящем описании термин «саше» относится к запечатанному пакету, содержащему композицию по изобретению. Пакет может быть сделан из бумаги, вощеной бумаги, пластифицированной бумаги или комбинации бумаги и фольги. Материал, из которого изготовлен саше, предпочтительно является непроницаемым для окружающей влаги и других потенциальных атмосферных загрязнителей, так что при герметизации указанного саше композиция по изобретению в форме порошка, содержащегося в нем, остается в свободно текучей форме до использования.

Таблетка, включающая витамин D и агент, как определено выше, в любой из указанных выше концентраций, может быть, например, получена путем прессования или формования витамина D и агента, как определено выше, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве витамина D и агента, определенного выше, в свободной текучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанный с одним или несколькими связующим, скользящим веществом, эксципиентом, поверхностно-активным веществом и диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть, например, получены путем формования в подходящем устройстве витамина D и агента, как определено выше, носителя и, по крайней мере,

достаточного количества жидкости для увлажнения смеси.

Приемлемые эксципиенты, используемые при производстве таблеток, включают, но не ограничиваются ими, инертные разбавители, гранулирующие и разрыхляющие агенты, связующие агенты и скользящие агенты. Известные диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, картофельный крахмал и натрия крахмала гликолят. Известные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, лаурилсульфат натрия. Известные разбавители включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, гидрофосфат кальция и фосфат натрия. Известные гранулирующие и разрыхляющие агенты включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал и альгиновую кислоту. Известные связующие агенты включают, но не ограничиваются ими, желатин, аравийскую камедь, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, и гидроксипропилметилцеллюлозу. Известные скользящие агенты включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния и тальк.

Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты с использованием известных способов для достижения замедленного расщепления в желудочно-кишечном тракте субъекта, тем самым обеспечивая замедленное высвобождение и абсорбцию витамина D и агента, как определено выше. Например, для покрытия таблеток можно использовать такой материал, как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина. Таблетки могут дополнительно включать подсластитель, ароматизатор, краситель, консервант или некоторую их комбинацию для получения привлекательного и приятного на вкус препарата.

Твердые капсулы, включающие витамин D и агент, как определено выше, могут быть получены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин или производные целлюлозы. Такие твердые капсулы включают витамин D и агент, как определено выше, и могут дополнительно включать дополнительные ингредиенты, включая, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, включающие витамин D и агент, как определено выше, могут быть получены с использованием физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин в комбинации с пластификатором (например, глицерином) в качестве основного компонента мягкой желатиновой оболочки. Мягкие желатиновые капсулы могут содержать жидкий или полутвердый раствор, суспензию или преконцентрат микроэмульсии. Наполнитель мягкой капсулы включает витамин D и агент, как определено выше, который может быть смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин, оливковое масло, соевое масло, подсолнечное масло, лецитин, такой как, например, соевый лецитин или лецитин подсолнечника, триглицериды со средней длиной цепи, олеат полиглицерина, пчелиный воск, моно- и диглицериды жирных кислот или комбинацией любых из вышеперечисленных.

Жидкие лекарственные формы, которые особенно подходят для перорального

введения, могут быть получены, упакованы и проданы либо в жидкой форме, либо в форме сухого продукта, предназначенного для восстановления водой или другим подходящим носителем перед приемом внутрь.

Жидкие суспензии могут быть получены с использованием обычных способов для получения суспензии активного ингредиента(ов) в водном или масляном носителе. Водные носители включают, например, воду и изотонический солевой раствор. Масляные носители включают, например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин. Жидкие суспензии могут дополнительно включать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваясь ими, суспендирующие агенты, диспергирующие или смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, смягчительные средства, консерванты, буферы, соли, ароматизаторы, красители и подсластители. Масляные суспензии могут дополнительно содержать загуститель. Известные суспендирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, сироп сорбита, гидрогенизированные пищевые жиры, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь, гуммиарабик и производные целлюлозы, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. Известные диспергирующие или смачивающие агенты включают, но не ограничиваются ими, природные фосфатиды, такие как лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, с длинноцепочечным алифатическим спиртом, с неполным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, или с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленстеарат, гептадекаэтиленоксицетанол, моноолеата полиоксиэтиленсорбита и моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, соответственно). Известные эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, лецитин и аравийскую камедь. Известные консерванты включают, но не ограничиваются ими, метил, этил или н-пропил пара-гидроксibenзоаты, аскорбиновую кислоту и сорбиновую кислоту. Известные подсластители включают, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит, сахарозу и сахарин. Известные загустители для масляных суспензий включают, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт.

Порошкообразные и гранулированные лекарственные формы композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, например, фармацевтическая композиция, могут быть получены известными способами. Такие лекарственные формы можно вводить непосредственно субъекту, использовать, например, для формирования саше или таблеток, для заполнения капсул или для получения водной или масляной суспензии или раствора путем добавления к ним водного или масляного носителя. Каждая из этих лекарственных форм может дополнительно включать один или несколько из диспергирующего или смачивающего агента, суспендирующего агента и консерванта. Дополнительные эксципиенты, такие как наполнители и подсластители, ароматизаторы

или красители, также могут быть включены в эти лекарственные формы.

Композиция также может быть получена, упакована или продана в форме эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. Масляная фаза может быть растительным маслом, таким как оливковое или арахисовое масло, минеральным маслом, таким как жидкий парафин, или их комбинацией. Такие композиции могут дополнительно включать один или несколько эмульгирующих агентов, таких как природные камеди, такие как гуммиарабик или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый или лецитиновый фосфатид, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из комбинаций жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как моноолеат сорбитана, и продукты конденсации таких неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эти эмульсии могут также содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, подсластители или ароматизаторы.

Способы пропитки или покрытия материала химической композицией известны в данной области, и включают, но не ограничиваются ими, способы нанесения или связывания химической композиции на поверхность, способы включения химической композиции в структуру материала во время синтез материала (например, такого, как физиологически разлагаемый материал) и методы абсорбции водного или масляного раствора или суспензии абсорбирующим материалом с последующей сушкой или без нее.

б) Лекарственная форма, подходящая для парентерального введения

Для парентерального введения композиция, включающая витамин D и агент, как определено выше, может быть получена для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы и/или непрерывной инфузии. Могут использоваться суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты, такие как упомянутые выше.

Композиция, включающая витамин D и агент, как определено выше, может быть получена особенно подходящей для парентерального введения с помощью композиции с приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический солевой раствор. Такие лекарственные формы могут быть получены, упакованы или проданы в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Лекарственные формы для инъекций могут быть получены, упакованы или проданы в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах, измельчаемых или иных формах, или в многодозных контейнерах, содержащих консервант. Композиции, особенно подходящие для парентерального введения, включают, но не ограничиваются ими, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые лекарственные формы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые лекарственные формы. Такие композиции могут дополнительно включать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая, но не ограничиваются ими, суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. В одном варианте

осуществления композиции, которая особенно подходит для парентерального введения, активный ингредиент предоставляется в сухой (например, порошковой или гранулированной) форме для восстановления подходящим носителем (например, стерильной апиrogenной водой) перед парентеральным введением восстановленной композиции.

Композиция, подходящая для применения в настоящем изобретении, может быть получена, упакована или продана в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии или раствора. Эта суспензия или раствор могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники и могут включать, помимо активного ингредиента(ов), дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие агенты, смачивающие агенты или суспендирующие агенты, описанные в настоящем документе. Такие стерильные композиции для инъекций могут быть получены с использованием нетоксичного, парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, вода или 1,3-бутандиол. Другие приемлемые разбавители и растворители включают, но не ограничиваются ими, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды. Другие обычные композиции, вводимые парентерально, включают те, которые включают активный ингредиент в микрокристаллической форме, в липосомальном препарате или в качестве компонента биоразлагаемой полимерной системы. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут включать приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, умеренно растворимый полимер или умеренно растворимая соль.

с) Лекарственная форма, подходящая для трансмукозального введения

Композиция, включающая витамин D и агент, как определено выше, может быть составлена таким образом, чтобы она подходила для трансмукозального введения. Лекарственная форма может включать любые вещества или единицу дозы, подходящие для нанесения на ткань слизистой оболочки. Например, выбранный активный агент можно вводить на слизистую оболочку щеки в виде липкой таблетки или пластыря, вводить сублингвально, помещая твердую лекарственную форму под язык, вводить лингвально, помещая твердую лекарственную форму на язык, вводить назально в виде капель или назального спрея, неаэрозольной жидкой лекарственной форме или сухого порошка, помещаемого в прямую кишку или рядом с ней (“трансректальные” лекарственные формы) или вводиться в уретру в виде суппозитория, мази или тому подобное.

d) Лекарственная форма, подходящая для вагинального или перивагинального введения

Композиция, включающая витамин D и агент, как определено выше, также может быть составлена так, чтобы быть особенно подходящей для вагинального или перивагинального введения. Подходящие лекарственные формы для этой цели могут включать вагинальные суппозитории, кремы, мази, жидкие лекарственные формы, pessaries, тампоны, гели, пасты, пены или спреи. Суппозиторий, крем, мазь, жидкая

лекарственная форма, пессарий, тампон, гель, паста, пена или спрей для вагинальной или перивагинальной доставки включают терапевтически эффективное количество выбранного активного(ых) агента(ов) и один или несколько обычных нетоксичных носителей, подходящих для вагинального или перивагинального введения лекарственного средства. Вагинальные или перивагинальные формы по настоящему изобретению могут быть получены с использованием обычных процессов, как, например, раскрыто в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra. Вагинальная или перивагинальная единица дозирования может быть получена для быстрого распада или в течение нескольких часов. Период времени для полного распада может находиться в диапазоне от примерно 10 минут до примерно 6 часов, например, менее примерно 3 часов.

е) Лекарственная форма, подходящая для составов для местного применения

Композиция, включающая витамин D и агент, как определено выше, также может быть получена так, чтобы быть особенно подходящей для местного применения. Подходящие лекарственные формы для этой цели могут включать любую форму, подходящую для нанесения на поверхность тела, и могут включать, например, мазь, крем, гель, лосьон, раствор, пасту или подобное, и/или могут быть получены таким образом, чтобы содержат липосомы, мицеллы и/или микросферы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лекарственные формы для местного применения представляют собой мази, кремы и гели.

f) Лекарственная форма, подходящая для трансдермального введения

Композиция, включающая витамин D и агент, как определено выше, также может быть получена так, чтобы быть особенно подходящей для трансдермального введения. Как известно специалисту в данной области, трансдермальное введение включает доставку соединений через чрескожное введение соединения в системный кровоток пациента. Это может быть воздействие, например, с помощью трансдермальных пластырей или устройств ионофореза. Другие компоненты, помимо витамина D и агента, как определено выше, также могут быть включены в трансдермальные пластыри. Например, композиции и/или трансдермальные пластыри могут быть составлены с одним или несколькими консервантами или бактериостатическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, метилгидроксибензоат, пропилгидроксибензоат, хлоркрезол, хлорид бензалкония и тому подобное. Лекарственные формы композиции по изобретению для местного введения витамина D и агента, как определено выше, могут включать кремы, спреи, лосьоны, гели, мази, глазные капли, капли в нос, ушные капли и тому подобное. В таких лекарственных формах ингредиенты композиции по изобретению могут быть смешаны с образованием белого, гладкого, однородного, непрозрачного крема или лосьона, например, с бензиловым спиртом 1% или 2% (масс./масс.) в качестве консерванта, эмульгирующим воском, глицерином, изопропилпальмитатом, молочной кислотой, очищенной водой и раствором сорбита. Кроме того, композиции могут содержать полиэтиленгликоль 400. Они могут быть смешаны для получения мазей, например, с бензиловым спиртом 2% (масс./масс.) в качестве консерванта, белым

вазелином, эмульгирующим воском и теноксом II (бутилированный гидроксанизол, пропилгаллат, лимонная кислота, пропиленгликоль). Тканевые подушечки или валики перевязочного материала, например марли, можно пропитать композициями в растворе, лосьоне, креме, мази или другой подобной форме, также можно использовать для местного применения. Композиции также можно наносить местно с использованием трансдермальной системы, такой как один из полимерных адгезивов на акриловой основе со смолистым сшивающим агентом, пропитанный композицией и нанесенный на непроницаемую основу.

Примеры подходящих адгезивных материалов, контактирующих с кожей, включают, но не ограничиваются ими, полиэтилены, полисилоксаны, полиизобутилены, полиакрилаты, полиуретаны и тому подобное. В качестве альтернативы резервуар, содержащий лекарственное средство, и контактный клей для кожи представляют собой отдельные и различные слои, причем адгезив, расположенный под резервуаром, в данном случае может быть либо полимерной матрицей, как описано выше, либо резервуаром для жидкости или гидрогеля, либо может быть другой формы.

g) Лекарственная форма, подходящая для внутрипузырного введения

Термин внутрипузырное введение используется в настоящем документе в его общепринятом смысле для обозначения доставки лекарственного средства непосредственно в мочевой пузырь. Подходящие способы для внутрипузырного введения можно найти, например, в патентах США No. 6207180 и 6039967.

Витамин D и агент, как определено выше, также могут вводиться в соответствии с медицинскими применениями и способами лечения, описанными в настоящем документе, в форме добавки, продукта питания или питьевого продукта, включающего витамин D и агент, как определено выше.

Следует понимать, что описанные в настоящем документе применения не обязательно должны соответствовать каким-либо нормативным требованиям, например для определения лекарственного средства или добавки. Предпочтительно, описанные в настоящем документе применения являются нетерапевтическими.

Используемый в настоящем описании термин «добавка» или, в более общем смысле, «композиция» относится к композиции, предпочтительно предназначенной для предоставления любого одного или нескольких из определенных выше ингредиентов субъекту, которому не хватает таких ингредиентов в его рационе или который иным образом испытывает дефицит таких ингредиентов и/или для оказания благотворного воздействия на здоровье, например, путем предотвращения, контроля и/или лечения любой из указанных выше патологий, расстройств или симптомов. Предпочтительно добавки формулируют таким образом, чтобы их можно было вводить через рот, например, в виде пилюли, капсулы, таблетки или жидкости, как описано выше.

Используемый в настоящем описании термин «пищевой продукт» относится к композиции в виде проглатываемого вещества, которое при температуре его надлежащего хранения и проглатывания находится в твердой или полутвердой форме, и которое нужно

разжевать перед проглатыванием. Используемый в настоящем описании термин «питьевой продукт» относится к композиции в виде проглатываемого вещества, которое при температуре его надлежащего хранения и проглатывании находится в свободнотекущей жидкой форме и которое не надо разжевывать перед проглатыванием.

Пищевой продукт, в принципе, может быть любым пищевым продуктом, который был обработан для включения витамина D и агента, как определено выше, для введения. В случае введения витамина D и агента, как определено выше, пищевой продукт будет содержать соответствующий витамин D и агент, как определено выше, в заданной концентрации. Примеры таких пищевых продуктов включают пищевой батончик, такой как шоколадный батончик, батончик мюсли, брикет мороженого или энергетический батончик; жевательную резинку; конфеты; мятный леденец; йогурт; пищевой гель; готовые к употреблению пищевые продукты, например, готовые к употреблению пищевые продукты сублимационной сушки; пастообразная смесь; пудинг; или переработанный фруктовый продукт, такой как фруктовый рулет или фруктовый батончик. Примеры таких питьевых продуктов включают фруктовые соки или напитки, содержащие фруктовые соки, напитки из молочных продуктов, например, напитки, содержащие молоко, или напитки, содержащие пахту, напитки, содержащие сыворотку, и напитки, содержащие йогурт, энергетические напитки, безалкогольные напитки, ароматизированные водные напитки и тому подобное.

Автор обнаружил, что обеспечение определенного минимального количества витамина D и агента, как определено выше, в композиции по изобретению может быть полезным для обеспечения желаемого терапевтического или профилактического эффекта, который может быть достигнут при разумном количестве введений. Как правило, успешного лечения или профилактики миомы можно добиться путем ежедневного введения в общей сложности примерно 300 мг общего количества EGCG и примерно 50 мкг общего количества витамина D. Однако с точки зрения влияния любого такого повторного введения на качество жизни пациента может быть выгодно обеспечить минимальное количество витамина D и агента, как определено выше, в композиции, чтобы соответственно уменьшить количество ежедневных введений, необходимых для достижения заданного целевого количества такого витамина D и агента, как определено выше, например целевого количества витамина D и агента, как определено выше, указано выше.

Таким образом, медицинские применения и способы лечения, изложенные в настоящем документе, могут включать введение субъекту за одно комбинированное введение (например, в таблетке или в форме порошка, например, в саше) не менее: примерно 300 мг средства, как определено выше, и 50 мкг витамина D, примерно 150 мг средства, как определено выше, и 25 мкг витамина D, примерно 100 мг средства, как определено выше, и 20 мкг витамина D, примерно 75 мг средства, как определено выше, и 17,5 мкг витамина D, примерно 50 мг средства, как определено выше, и 10 мкг витамина D, 41,25 мг средства, как определено выше, и 6,9 мкг витамина D, примерно 5 мг средства,

как определено выше, и 1 мкг витамина D.

Один вариант осуществления медицинских применений и способов лечения, изложенных в настоящем документе, может также включать введение примерно 300 мг агента, как определено выше, и 50 мкг витамина D, или от 150 до 300 мг агента, как определено выше, и 25-50 мкг витамина D при любом одном введении, например, в любом комбинированном введении, субъекту. Один вариант осуществления медицинских применений и способов лечения, изложенных в настоящем документе, может включать введение от 5 до 1000 мг агента, как определено выше, и от 1 до 100 мкг витамина D за одно введение, например, в любом комбинированном введении, субъекту. Другой вариант осуществления медицинских применений и способов лечения, изложенных в настоящем документе, может включать введение примерно 41,25 мг агента, как определено выше, и 6,9 мкг витамина D за одно введение, например в любом комбинированном введении, субъекту.

В одном варианте осуществления, если витамин D и агент, как определено выше, должны быть предоставлены для введения субъекту в виде порошка, например, в саше, он может содержать или состоять примерно из 150 мг агента, как определено выше, и 25 мкг витамина D, и это может быть введено субъекту. В родственном варианте осуществления витамин D и агент, как определено выше, могут быть предоставлены для введения субъекту в форме порошка, например в саше, и порошковая композиция может включать примерно 300 мг агента, как определено выше, и 50 мкг витамина D, и это может быть введено субъекту. В качестве альтернативы, в одном варианте осуществления, если витамин D и агент, как определено выше, должны быть предоставлены для введения субъекту в форме мягкой желатиновой капсулы, она может включать или состоять из примерно 150 мг агента, как определено выше, и 25 мкг витамина D, и это можно вводить субъекту. В родственном варианте осуществления комбинация может быть предоставлена для введения субъекту в форме мягкой желатиновой капсулы, и комбинация в мягкой желатиновой капсулы может включать 41,25 мг агента, как определено выше, и 6,9 мкг витамина D, и это можно вводить субъекту.

В частности, последние варианты осуществления, включающие введение примерно 150 мг агента, как определено выше, и 25 мкг витамина D, являются особенно предпочтительными, поскольку достигают суточного целевого количества с однократной дозой.

Следующие количества и комбинации представляют собой предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения:

- примерно 5-1000 мг агента, как определено выше, и 1-100 мкг витамина D;
- примерно 10-500 мг агента, как определено выше, и 5-70 мкг витамина D;
- примерно 50-150 мг агента, как определено выше, и 10-60 мкг витамина D;
- примерно 100-300 мг агента, как определено выше, и 25-50 мкг витамина D;
- примерно 120-180 агента, как определено выше, в частности, 150 мг EGCG \pm 20%;
- примерно 25 мкг витамина D;

- примерно 150 мг агента, как определено выше, и 25 мкг витамина D;
- примерно 41,25 мг агента, как определено выше, и 6,9 мкг витамина D;
- примерно 82,5 мг агента, как определено выше, и примерно 13,8 мкг витамина D;
- примерно 150 мг агента, как определено выше, 5 мг витамина B6 и 25 мкг витамина D;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении примерно 1:6000;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении от примерно 1:50 до 1:1000000;
- примерно 150 мг агента, как определено выше, и 60 мкг витамина D;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении примерно 1:2500;
- примерно 300 мг агента, как определено выше, и 100 мкг витамина D;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении примерно 1:3000;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении примерно 1:50;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении примерно 1:1000000;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении от примерно 1:2000 до 1:7000;
- витамин D и агент, как определено выше, в массовом соотношении от примерно 1:100 до 1:100000;
- витамин D, витамин B6 и агент, как определено выше, в массовом соотношении примерно 1:200:6000.

Ниже приводится несколько примеров, иллюстрирующих различные варианты осуществления настоящего изобретения, а также технические эффекты и преимущества, которые оно обеспечивает. Следует понимать, что следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не ограничивают заявленное изобретение. Действительно, квалифицированный специалист легко сможет реализовать другие варианты осуществления в пределах сущности и объема заявленного изобретения при достижении описанных технических преимуществ.

Примеры

Авторы изобретения обнаружили, что введение витамина D и агента, такого как EGCG, может предотвращать/контролировать/лечить фиброидов, в частности, маточных фиброидов, вызванных, например, близкие отношения, возрастом, этнической принадлежностью, ожирением, гормональной активностью и тому подобное. Это представляет собой новый и неожиданный подход к профилактике/контролю/лечению фиброидов.

Пример 1: Композиция 1

Первая иллюстративная композиция по настоящему изобретению находится в форме круглой таблетки (диаметром 10 мм), массой примерно 500 мг, с расчѐнным сроком годности при хранении 24 месяца и имеет следующую композицию:

Таблица 1. Композиция 1

Ингредиент	мг/таблетка	Доза на таблетку
Экстракт листьев зеленого чая (Camellia Sinensis) 95% полифенолов 45% EGCG	333,35	150 мг EGCG
микrokристаллическая целлюлоза	89,37	
фосфат кальция	45,00	
Витамин D3 (1,000 МЕ)	11,11	25 мкг
Витамин B6 (пиридоксин хлоргидрат)	6,02	5 мг
стеарат магния	5,00	
Диоксид кремния	5,00	
Общая масса, мг	500	

Пример 2: Композиция 2

Вторая иллюстративная композиция по настоящему изобретению имеет форму круглой таблетки (диаметром 10 мм) с расчѐнным сроком годности при хранении 24 месяца и имеет следующую композицию:

Таблица 2. Композиция 2

Ингредиент	мг/таблетка	Доза на таблетку
Экстракт листьев зеленого чая 45% в EGCG	333,35	150 мг EGCG
Витамин B6 HCl	7,8	5 мг
Витамин D3	14,5	25 мкг
Дифосфат кальция	40	
микrokристаллическая целлюлоза	84,35	
стеарат магния	15	
Диоксид кремния	5	
Всего, мг	500 мг	

Следует отметить, что в данном примере предел допуска для титра EGCG составляет 120-180 мг/таблетку ($150 \pm 20\%$).

Количество ингредиента, указанное в столбце «мг/таблетка» таблиц 1 и 2, относится к количеству ингредиента, используемому для получения одной таблетки. Количество ингредиента, указанное в столбце «доза на таблетку» таблиц 1 и 2, относится к количеству ингредиента, присутствующему в одной таблетке. Избыточные дозы витаминов B6 и D3 связаны со следующими факторами:

- исходное название сырья;
- исходная химическая форма молекулярного субстрата;
- потеря вещества в процессе производства.

Желательно принимать одну или две таблетки Композиции 1 или 2 в день.

Пример 3: Оценка in vitro противofiброзных свойств эпигаллокатехин галлата и витамина D3, по отдельности или в комбинации

Материалы и способы

Противofiброзные свойства эпигаллокатехин галлата (EGCG) и витамина D3 (по отдельности или в комбинации) были предварительно протестированы на нормальных фибробластах человека в 2D-культурах. Нормальные фибробласты человека, используемые в этом эксперименте, являются первичными клеточными культурами. Чтобы исключить какое-либо влияние на жизнеспособность фибробластов, также были исследованы пролиферация и апоптоз.

Культура фибробластов: DMEM, 10% FBS, 1% L-Glu, 1% Pen/strep (Пен/стреп) в течение 18 дней;

Фибробластам давали расти в указанной выше культуре фибробластов в течение 18 дней до достижения 50% конфлюэнтности. Затем фиброзный процесс стимулировался добавлением 10 нг/мл TGF- β 1 (Peprotech, cat no. #100-21-10UG). Через 24 часа после добавления TGF- β 1 фибробласты тщательно промывали PBS, добавляли свежую культуральную среду фибробластов и составы, указанные ниже. Затем фибробластам давали возможность расти в течение дополнительных 24 часов.

Составы следующие:

- Витамин D3 (холекальциферол, CAS-№. 67-97-0): 0,005 мкг/мл в DMSO. Витамин D3 растворяли в DMSO и после этого делали дальнейшие разведения в PBS. По сути, клетки получают одну и ту же «дозу» DMSO, это позволяет провести чистое сравнение результатов теста. В данном случае использовали DMSO 1:10000;

- EGCG (GREEN TEA DRY EXTRACT 95% POLYPHENOLS; CAS-№. 84650-60-2): 0,03 мг/мл в H₂O;

- комбинированная обработка: EGCG 0,03 мг/мл+витамин D3 0,005 мкг/мл;

- контроль: только носитель (DMSO);

Высвобождение фибронектина и коллагена измеряли с помощью вестерн-блоттинга для оценки противofiброзного эффекта. Результаты представлены в произвольных OD-единицах. Когда прекращали обработку, через 24 часа после добавления обработки клетки замораживали при -80°C в течение ночи. На следующий день проводили экстракцию белка, а затем вестерн-блоттинг.

Проводили статистический анализ. Результаты являются значимыми в отношении отдельных методов обработки.

Результаты

- Фаза I исследования

Добавление только витамина D3, только EGCG или комбинации витамина D3 и

EGCG не влияет существенно ни на скорость пролиферации фибробластов, ни на их жизнеспособность (данные не показаны). Морфология клеток существенно не меняется среди обработанных и контрольных клеток, обработанных TGF- β 1.

В контрольных фибробластах через 24 часа культивирования в обычной среде было отмечено незначительное увеличение высвобождения как фибронектина, так и коллагена (фиг. 1 и 2). Это небольшое увеличение можно рассматривать как неспецифическую реакцию на культуральную среду.

В клетках, обработанных витамином D3, витамин D3 немного увеличивает отложение фибронектина, при этом значительно снижая высвобождение коллагена (фиг. 1 и 2).

В клетках, обработанных EGCG, EGCG значительно снижает высвобождение как фибронектина, так и коллагена (фиг. 1 и 2).

Комплекс витамин D3+EGCG значительно (по сравнению с однократной обработкой) снижает высвобождение как фибронектина, так и коллагена в культивируемых фибробластах (фиг. 1 и 2).

Компоненты, составляющие большую часть объема фиброидов, представляют собой фибронектин и коллаген, поэтому снижение продукции и отложения этих двух белков может уменьшить размер фиброидов.

- Фаза II исследования

Высвобождение фибронектина и коллагена из фибробластов анализировали через 24 часа после добавления EGCG или витамина D3 в ранее стимулированные фибробласты, как описано выше. Для установления зависимости "доза-ответ" были протестированы различные концентрации (1-100 мкг/л витамина D3 в ДМСО; 0,5-10 мг/л EGCG в H₂O) обоих соединений. Эти концентрации *in vitro* можно считать репрезентативными для дозировок *in vivo* 1-100 мкг в день витамина D и 5-1000 мг в день EGCG.

Данные представлены на фиг. 3 А-В и 4 А-В и выражены как кратное уменьшение OD-единиц по сравнению с контрольным значением, которое было получено для фибробластов после 24 часов стимуляции TGF- β 1 (например, уменьшение на 50% между двумя измерениями будут отнесены к «полукратному изменению»). Кратность изменения представляет собой степень, описывающую, насколько изменяется количество между исходным и последующим измерением. Она определяется как соотношение между двумя величинами; для величин А и В кратность изменения В относительно А равна В/А.

На фиг. 3А показано, что концентрации витамина D3 (в частности, от 5 мкг/л до 100 мкг/л) влияют на снижение уровня фибронектина. На фиг. 3В показано, что концентрации EGCG (в частности, от 5 мг/л до 10 мг/л) влияют на снижение уровня фибронектина.

На фиг. 4А показано, что концентрации витамина D3 (в частности, от 5 мкг/л до 100 мкг/л) влияют на уменьшение коллагена. На фиг. 4В показано, что концентрации EGCG (в частности, от 3 мг/л до 10 мг/л) влияют на уменьшение коллагена.

Аддитивный эффект и/или синергизм также наблюдали при сравнении Фиг.5 с

фиг.3 и фиг.6 с фиг.4.

Пример 4: Клиническое исследование

Пациенты и способы

Клиническое исследование проводили с марта по октябрь 2019 года в больнице Orvieto. Информированное согласие после объяснения цели исследования было дано всеми участниками. Соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации и национальных законов. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, в пременопаузальной стадии, по меньшей мере, одна миома $\geq 2 \text{ см}^3$ (внутримуральная, субсерозная и/или субмукозная), обнаруженная при вагинальном и абдоминальном УЗИ, с умеренно тяжелыми симптомами, связанными с миомой, и не требует лечения, кроме регулярного наблюдения. Критерии исключения: беременные или планирующие забеременеть в течение следующих четырех месяцев, в настоящее время кормящие грудью, с тяжелой анемией или медицинскими заболеваниями, подходящие для оперативного вмешательства, повышенные ферменты печени, лечение (в течение последних 3 месяцев) гормонами (эстроген, прогестин, оральные контрацептивы), кортикостероиды, пищевые добавки, имеющие возможные гормональные эффекты, использование селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (sPRM) или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) в течение последних 6 месяцев. Пациентов разделяли на две группы: одна группа (15 пациентов) принимала ежедневно перорально 25 мкг витамина D+150 мг EGCG+5 мг витамина B6 два раза в день в течение 4 месяцев. Вторая группа (15 пациентов) не получала лечения (контроль) в течение 4 месяцев. Первичным результатом было изменение объема миомы, проанализированное с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (TVU) и/или трансабдоминального ультразвукового исследования с помощью ультразвукового исследования Voluson™ E8 (GE Healthcare). Вторичными результатами были изменение количества миом, дистресс из-за кровотечения во время менструального цикла, ощущение давления в области таза и чувство усталости, а также качество жизни (QoL) и тяжесть симптомов (SS). QoL и SS измеряли, как описано в Spies et al., The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. The American College of Obstetricians and Gynecologists. VOL. 99, NO. 2, 2002. Чем выше балл, тем лучше качество жизни по отношению к здоровью. Чем ниже балл, тем ниже SS. Субъективные ощущения кровотечения были обозначены как сильные, средние и нормальные по результатам самостоятельной оценки кровотечения. У всех женщин собирали полную историю болезни; тщательное физическое обследование, инструментальную ультразвуковую оценку и составление анкет выполняли на исходном уровне (T₀) и через 4 месяца (T₁).

Из всех идентифицированных миом был рассчитан общий объем миомы с помощью ультразвукового исследования Voluson™ E8 (GE Healthcare).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием непарного t-критерия (2018

GraphPad Software, La Jolla, CA, USA), при сравнении двух групп, при этом результаты выражались как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего (SEM). Сравнения для повторных измерений оценивали для внутригруппового анализа с помощью однофакторного дисперсионного анализа: значения указаны как среднее \pm SEM.

Для анализа QoL и SS использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни: значения указаны как медиана, 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость принимали на уровне p -значения $\leq 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 30 женщин с миомами в возрасте от 28 до 46 лет. Клинические характеристики пациентов по группам на исходном уровне (T_0) представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов по группам на исходном уровне.

	Получавшие лечение T_0 <i>среднее \pm SEM</i>	Контроль T_0 <i>среднее \pm SEM</i>	p -значение
<i>Возраст</i>	37,27 \pm 1,15	37,67 \pm 1,71	0,8475
<i>Рост</i>	165,73 \pm 1,78	167,73 \pm 1,09	0,3469
<i>Масса</i>	62,13 \pm 2,21	64,00 \pm 1,64	0,5023
<i>ВМІ (кг/м²)</i>	22,67 \pm 0,64	22,72 \pm 0,49	0,9542
<i>№ миом</i>	23	21	
<i>Среднее № миом</i>	1,53 \pm 0,19	1,40 \pm 0,19	0,6256
<i>Объем миом см³</i>	10,84 \pm 1,16	10,17 \pm 1,43	0,7188
<i>SS</i>	22,67 \pm 1,76	27,13 \pm 2,04	0,1086
<i>QoL</i>	91,60 \pm 5,55	84,93 \pm 6,13	0,4270

Исходные характеристики пациентов в двух группах (получавшие витамин D+EGCG по сравнению с контролем). Группы были хорошо подобраны, без существенных различий. Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. Все данные оказались незначительными. Сокращения: ВМІ, индекс массы тела; SS, тяжесть симптомов; QoL, качество жизни; SEM, стандартная ошибка среднего.

В момент T_0 две группы были сопоставимы по всем параметрам. Ни в одной из групп не было зарегистрировано отсева. Никаких побочных эффектов, связанных с лечением, не наблюдалось на протяжении всего периода исследования. Общее количество миом в группе лечения и контрольной группе составило 23 и 21, соответственно. В группе лечения частота внутримуральных, субсерозных и/или субмукозных миом составила 43,75%, 12,5%, 43,75%, соответственно. В контрольной группе 47,4% были внутримуральными, 10,5% были субсерозными и 42,1% субмукозными. Значительное уменьшение объема миомы наблюдали (от 10,84 \pm 1,16 см³ при исходном уровне до 8,04 \pm 0,85 см³ через 4 месяца лечения, $p < 0,0001$) в группе, получавшей лечение, (фиг. 7), что

соответствует уменьшению объема миомы на 34,7%. Уменьшение объемов не зависело от типа миомы. В контрольной группе объем миомы значительно колебался от $10,17 \pm 1,43 \text{ см}^3$ в момент T_0 до $10,94 \pm 1,50 \text{ см}^3$ после 4-месячного наблюдения ($p < 0,001$), что соответствует увеличению объема миомы на 6,9% (фиг. 7). Наблюдается тенденция к значимости между объемами миомы, пролеченных и контрольных, в момент T_1 ($p=0,0930$). Количество миом не изменилось от T_0 до T_1 ни в группе, получавшей лечение, ни в контрольной группе, показав неизменное среднее значение $\pm \text{SEM}$ ($1,53 \pm 0,19$ в группе, получавшей лечение, и $1,40 \pm 0,19$ в контрольной группе, с незначительной разницей между группами). (Таблица 3). В таблице 4 проиллюстрирована частота основных связанных с миомой симптомов, выраженная в процентах (%) в T_0 и T_1 , в получившей лечение и контрольной группах. Изменения QoL от T_0 до T_1 в группе лечения показали увеличение (31, медианное значение), тогда как в контрольной группе наблюдали небольшое снижение (-1, среднее значение), и была статистически значимая разница в изменениях от T_0 до T_1 между две группы ($p < 0,0001$) (фиг. 9А). Изменения SS от T_0 до T_1 в группе лечения показали снижение (-7, среднее значение, соответствующее 47% снижению SS), в то время как в контрольной группе не было изменений (0, среднее значение), и было статистически значимое разница изменений от T_0 до T_1 между двумя группами ($p < 0,0001$) (фиг. 9В). Затем было обнаружено значительное улучшение всех аспектов QoL и SS, включая повседневную активность, сексуальную функцию, кровотечение и тазовую боль.

Таблица 4. Частота возникновения количества, типов миом и соответствующих симптомов при посещении 1 и посещении 2.

	Получавшие лечение T_0 n° пациентов (%)	Получавшие лечение T_1 n° пациентов (%)	Контроль T_0 n° пациентов (%)	Контроль T_1 n° пациентов (%)
<i>Миомы</i>	7 (43,75%)	7 (43,75%)	9 (47,4%)	9 (47,4%)
<i>внутримуральные,</i>				
<i>Миомы субсерозные</i>	2 (12,5%)	2 (12,5%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)
<i>Миомы субмукозные</i>	7 (43,75%)	7 (43,75%)	8 (42,1%)	8 (42,1%)
<i>Нормальное</i>	3 (20%)	5 (33,3%)	3 (20%)	3 (20%)
<i>кровотечение</i>				
<i>Сильное</i>	8 (53,3%)	0 (0%)	6 (40%)	6 (40%)
<i>кровотечение</i>				
<i>Среднее</i>	4 (26,7%)	10 (66,7%)	6 (40%)	6 (40%)
<i>кровотечение</i>				
<i>Усталость</i>	10 (66,7%)	3 (20%)	8 (53,3%)	8 (53,3%)

<i>Тазовая боль</i>	8 (53,3%)	1 (6,7%)	8 (53,3%)	8 (53,3%)
---------------------	-----------	----------	-----------	-----------

Частота возникновения выражается как процент (%) субъектов, имеющих тип миомы или коррелированные симптомы в каждой группе в двух временных точках (Т₀, исходный уровень или Т₁, через 4 месяца); n, количество субъектов.

В заключение следует отметить, что пероральный прием витамина D в сочетании с EGCG оказывает значительное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Действительно, эта комбинация может предотвратить хирургическое лечение, позволяя женщинам поддерживать фертильность и предотвращать осложнения на гинекологическом уровне. Настоящая комбинация подходит для улучшения QoL и снижения SS. Кроме того, эти результаты показывают, что витамин D и EGCG можно использовать для лечения миомы, чтобы предотвратить возможное увеличение размера, таким образом контролируя фиброид. Кроме того, витамин D и EGCG можно назначать вместе с другой медикаментозной терапией или в качестве предварительного лечения перед оперативным вмешательством; это может помочь пациентам уменьшить побочные эффекты и возможные большие объемы миомы, что может усложнить оперативное вмешательство и увеличить риски.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Витамин D и один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG), для применения в профилактике, контроле и/или лечении фиброида, предпочтительно указанный один или несколько агентов выбраны из группы, состоящей из: эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-галлокатехин-3-О-галлата (GCG), (-)-галлокатехин-3-галлата, (+)-катехина (C), (-)-эпикатехина (EC), (+)-галлокатехина (GC), (-)-эпигаллокатехина (EGC), (-)-эпикатехин-3-галлата, (-)-катехин-3-галлата и (+)-катехин-3-галлата, предпочтительно, указанный фиброид находится в содержащей фибробласты ткани, предпочтительно, указанный фиброид представляет собой маточный фиброид, фиброаденому или гиперплазию простаты.

2. Витамин D и один или несколько агентов для применения по п.1, где указанный витамин D находится в количестве от 1 мкг до 100 мкг в день, и/или указанный один или несколько агентов находится в количестве от 5 мг до 1000 мг в день, и/или указанный витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении от 1:50 до 1:1000000, предпочтительно указанный витамин D находится в количестве приблизительно 50 мкг в день, и/или указанный один или несколько агентов находятся в количестве приблизительно 300 мг в день, и/или указанный витамин D и указанный один или несколько агентов находятся в массовом соотношении приблизительно 1:6000, 1:50, 1:2000, 1:2500, 1:3000, 1:5000, 1:7000, 1:10000 или 1:1000000.

3. Витамин D и один или несколько агентов по п.1 или 2 для применения по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из группы, состоящей из: витамина B, полифенола и DL-альфа-токоферола, предпочтительно указанный витамин D, указанный один или несколько агентов и указанный по меньшей мере один дополнительный агент находятся в массовом соотношении от 1:5000:100 до 1:10000:1000, предпочтительно указанный витамин D, указанный один или несколько агентов и указанный по меньшей мере один дополнительный агент находятся в массовом соотношении приблизительно 1:6000:200, 1:5000:1000, 1:10000:100 или 1:10000:1000, предпочтительно указанный по меньшей мере один дополнительный агент представляет собой витамин B6, предпочтительно указанный витамин B6 находится в количестве от 1 до 100 мг в день, предпочтительно указанный по меньшей мере один дополнительный агент находится в количестве приблизительно от 1 до 10 мг в день, предпочтительно указанный по меньшей мере один дополнительный агент находится в количестве приблизительно от 1 до 5 мг в день.

4. Витамин D и один или несколько агентов для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанное одно или несколько средств представляют собой эпигаллокатехин галлат (EGCG) и/или, где указанный фиброид представляет собой маточный фиброид.

5. Витамин D и один или несколько агентов для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанное одно или несколько средств находятся в форме

листа чайного растения или экстракта листа чайного растения, предпочтительно указанный лист чайного растения представляет собой зеленый лист чайного растения, предпочтительно содержащий указанный агент в количестве от 30% масс. до 95% масс., предпочтительно приблизительно 30% масс., 45% масс., 50% масс. или 95% масс.

6. Витамин D и один или несколько агентов для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанный витамин D и указанный один или несколько агентов снижают высвобождение фибронектина и/или коллагена.

7. Витамин D и один или несколько агентов для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанный фиброид представляет собой маточный фиброид и указанная профилактика, контроль и/или лечение маточного фиброида включает профилактику, контроль и/или лечение по меньшей мере одного симптома маточного фиброида, указанный симптом предпочтительно выбран из группы, состоящей из: меноррагии, дисменореи, межменструального кровотечения, тазовой боли (острой или хронической), болезненного полового акта, анемии, нарушения репродуктивной функции, недостаточности репродуктивной функции, бесплодия, ранней потери беременности, привычного выкидыша, преждевременных родов и осложнения беременности, утомляемости и симптома давления, такого как вздутие живота, учащенного мочеиспускания, расстройства кишечника.

8. Витамин D и один или несколько агентов для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанный витамин D и указанный один или несколько агентов вводят одновременно, и/или перорально, и/или два раза в день.

9. Композиция, включающая:

- витамин D,

- один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из: эпигаллокатехин галлата (EGCG), катехина, галлокатехина и эпикатехин галлата (ECG),

- эксципиент или разбавитель, и

- необязательно, по меньшей мере, один дополнительный агент,

для применения в профилактике, контроле и/или лечении фиброида, причем указанный один или несколько агентов предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-эпигаллокатехин-3-галлата, (-)-галлокатехин-3-О-галлата (GCG), (-)-галлокатехин-3-галлата, (+)-катехина (C), (-)-эпикатехина (EC), (+)-галлокатехина (GC), (-)-эпигаллокатехина, (-)-эпикатехин-3-галлата, (-)-катехин-3-галлата и (+)-катехин-3-галлата, указанный один или несколько агентов находятся предпочтительно в виде, как определено в п. 5, указанный эксципиент и/или разбавитель предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: фосфата кальция, дикальций фосфата, микрокристаллической целлюлозы, стеарата магния, диоксида кремния, сахарозы, гуммиарабика, кукурузного крахмала, триглицеридов со средней длиной цепи, трикальцийфосфата, сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля, диоксида титана, поливинилпирролидона, талька, эритрита, ксилита, стевииоловых гликозидов и сукралозы,

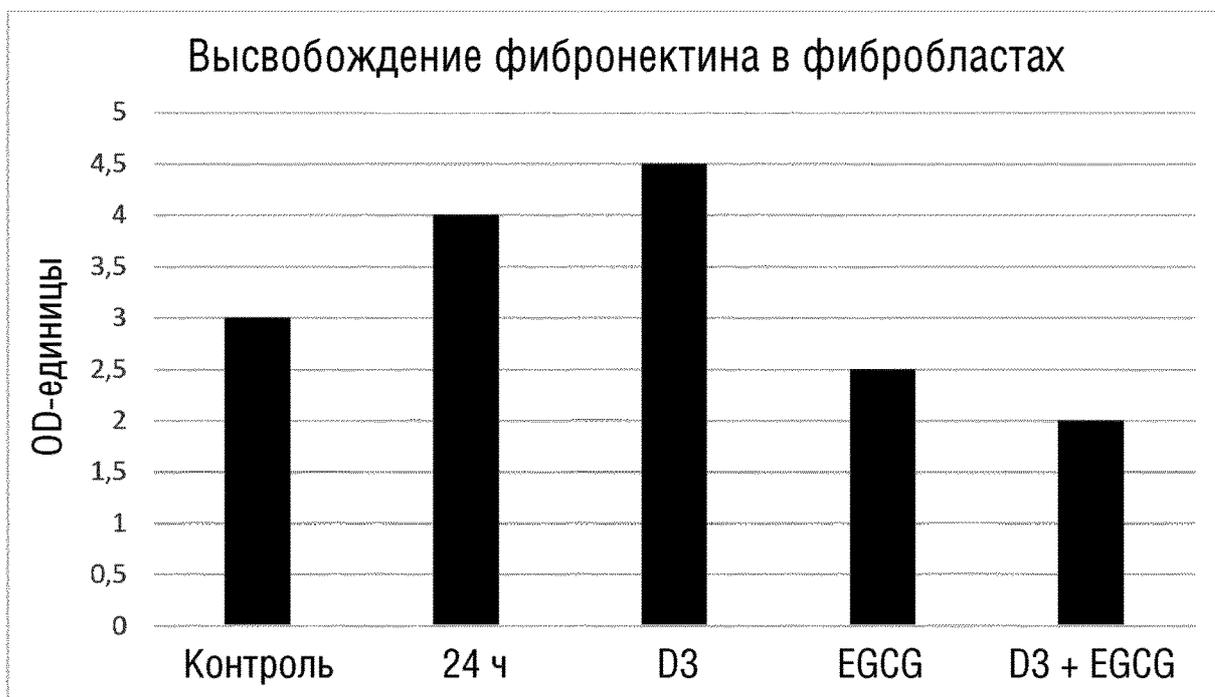
указанный по меньшей мере один необязательный дополнительный агент предпочтительно выбран из группы, состоящей из: витамина В, полифенола и DL-альфа-токоферола, указанная фиброма предпочтительно находится в ткани, содержащей фибробласт, указанный фиброид предпочтительно представляет собой маточный фиброид, фиброаденому или гиперплазию простаты, предпочтительно указанная композиция вводится перорально, или предпочтительно указанная композиция находится в форме таблетки, твердой капсулы, мягкой желатиновой капсулы, порошка, сиропа, облатки, троше, леденца для рассасывания или пастилки.

10. Композиция для применения по п. 9, для применения в комбинации с дополнительным терапевтическим воздействием, указанное дополнительное терапевтическое вмешательство предпочтительно выбирается из группы, состоящей из: оперативного вмешательства, агониста гонадотропин-высвобождающего гормона, селективного модулятора прогестероновых рецепторов, антигормонального средства, гормона, противовоспалительного обезболивающего средства и транексамовой кислоты.

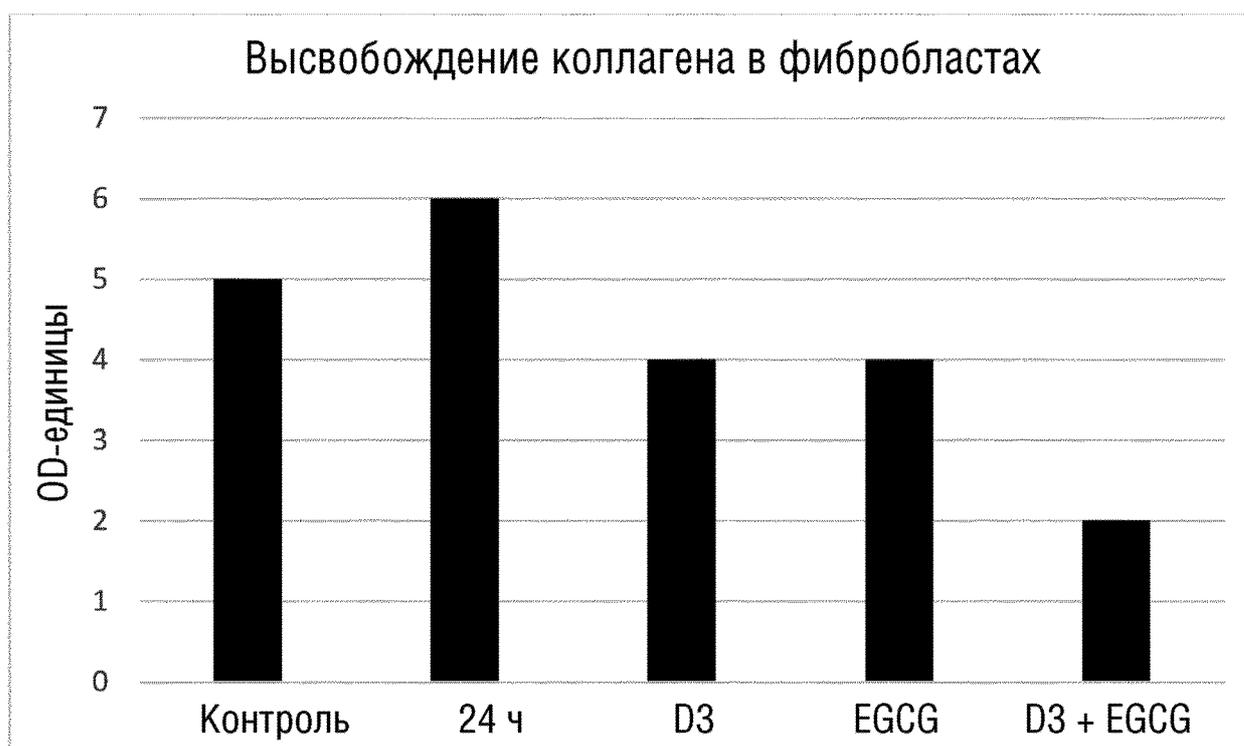
11. Композиция для применения по п.9 или 10, представляющая собой фармацевтическую композицию, добавку, пищевой продукт или питьевой продукт.

12. Композиция для применения по любому из п.п. 9-11, включающая: EGCG в виде экстракта листьев растения зеленого чая, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция или дикальцийфосфат, витамин D3, витамин B6, стеарат магния и диоксид кремния.

ФИГ.1

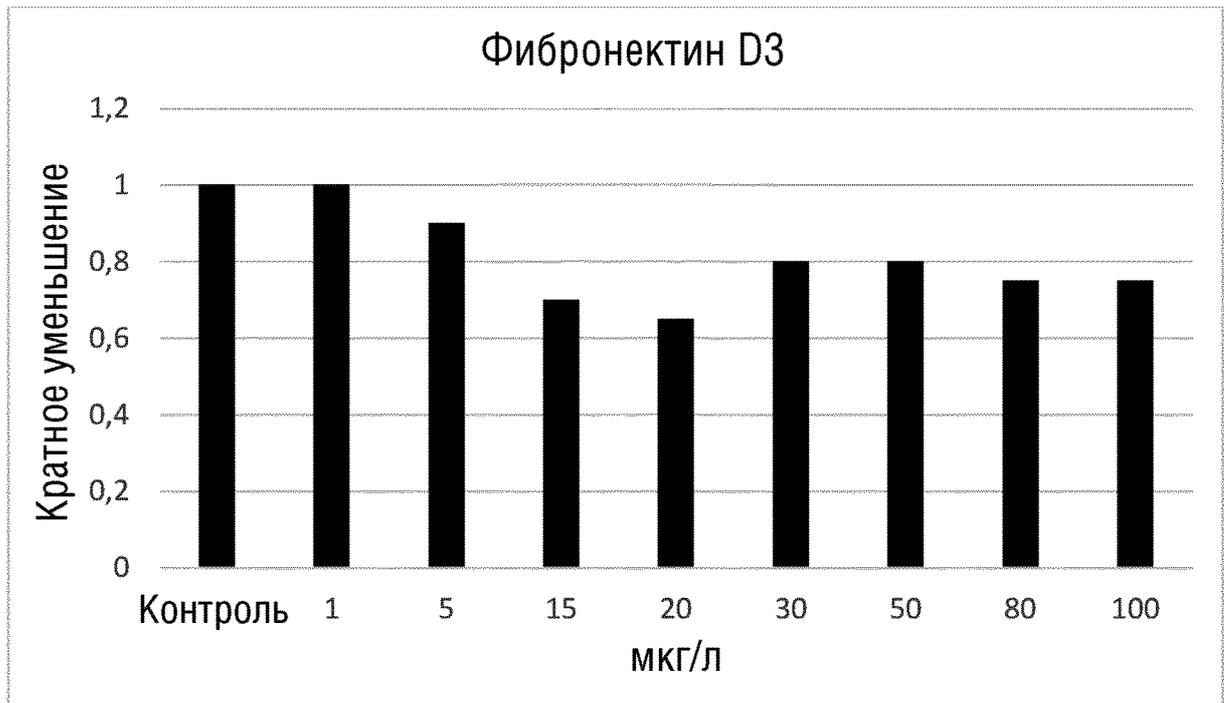


ФИГ.2

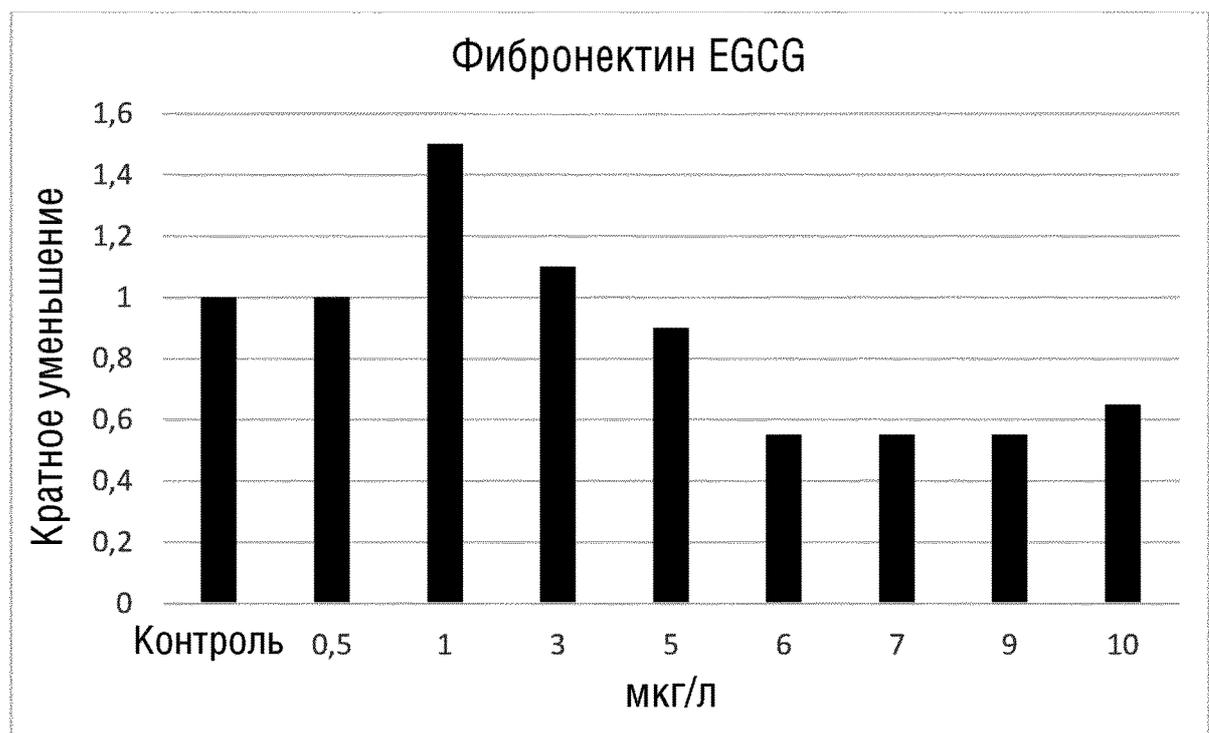


ФИГ.3

А

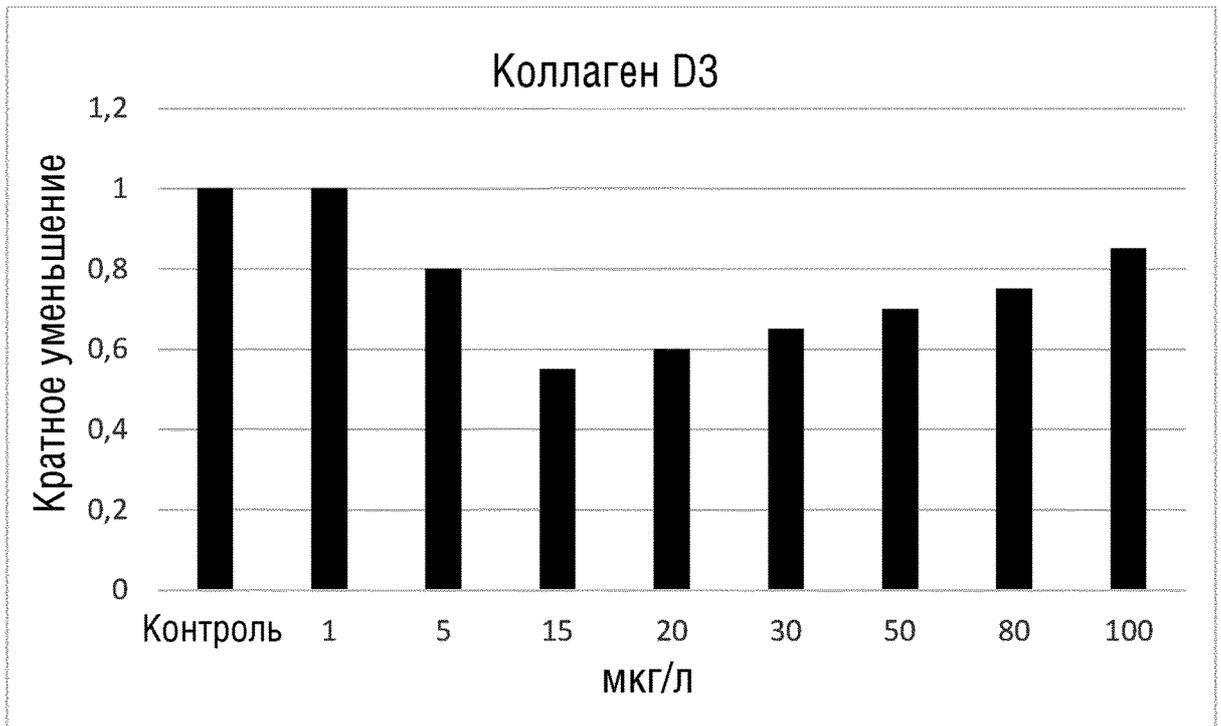


В

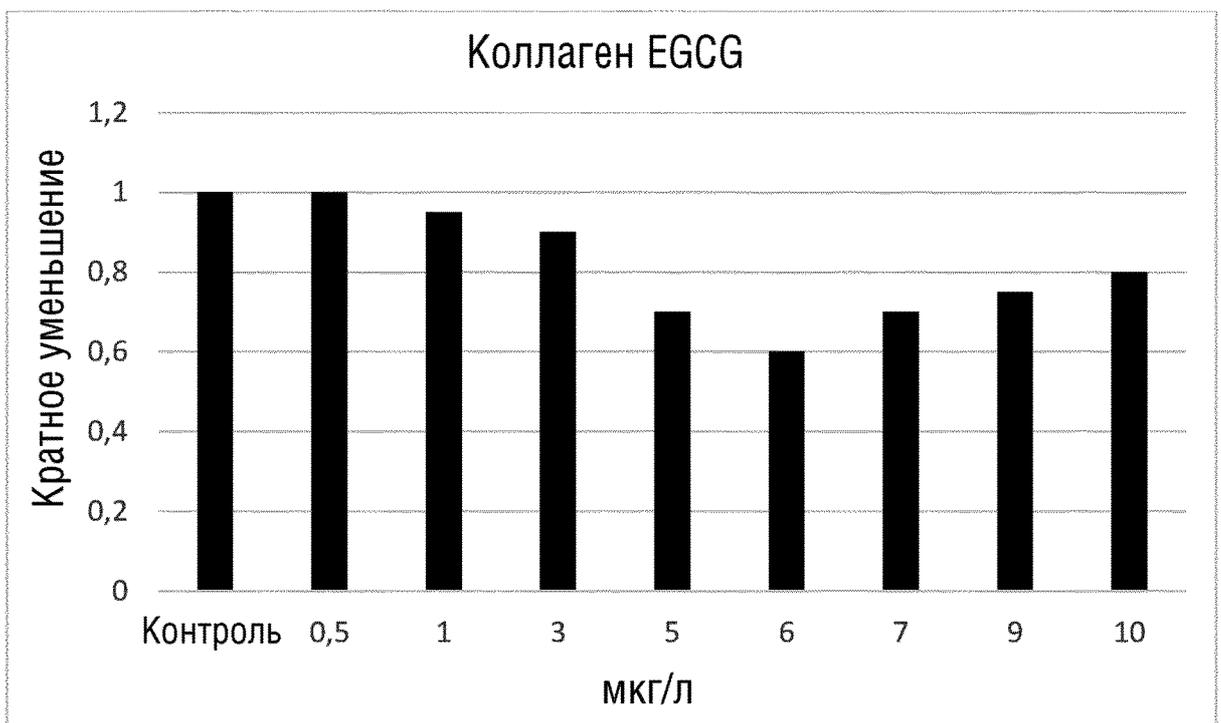


ФИГ.4

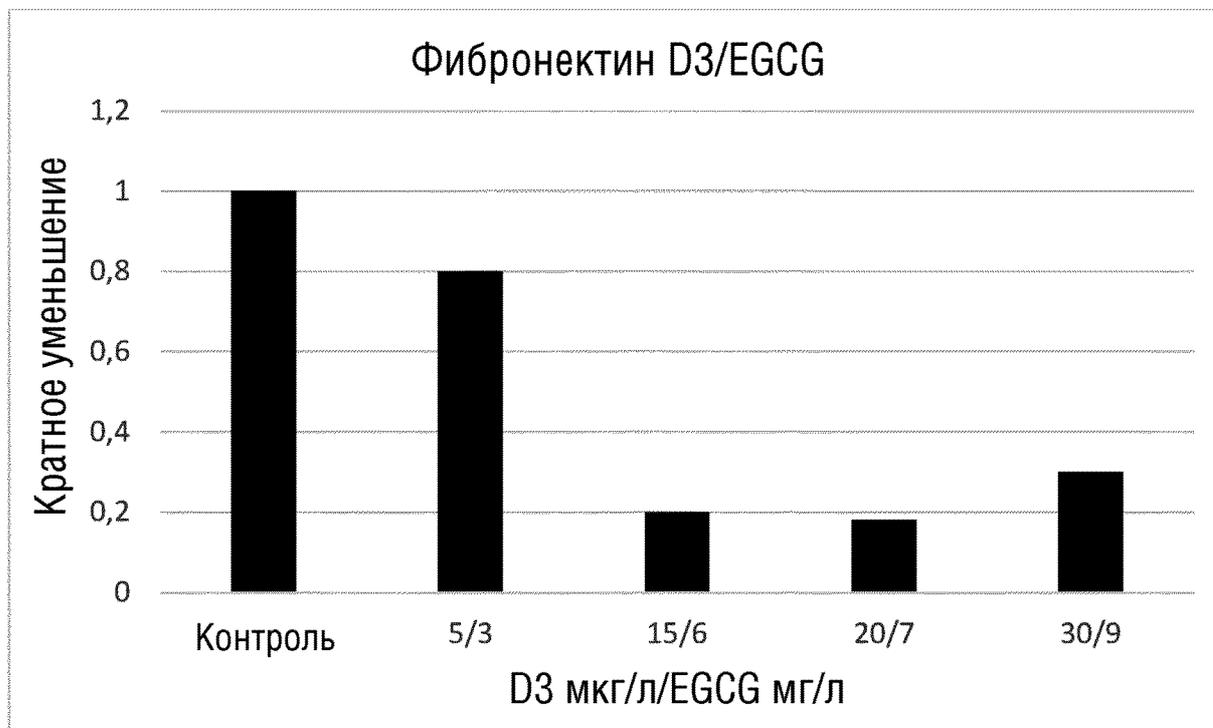
А



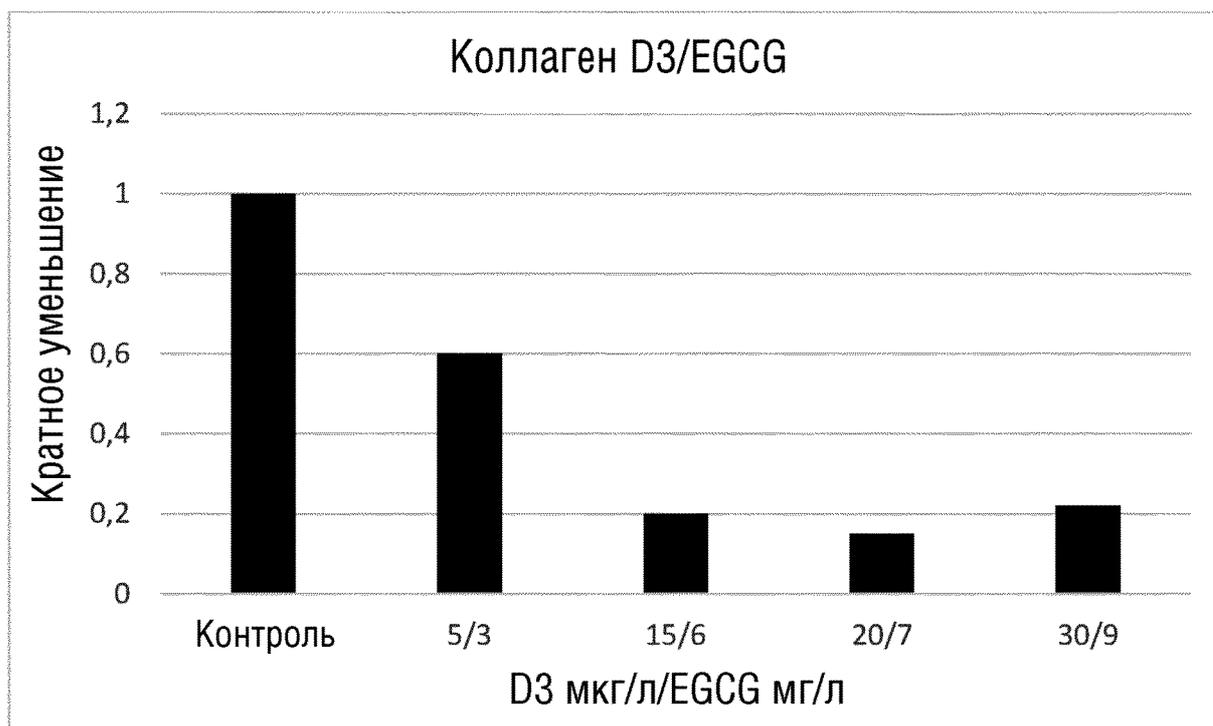
В



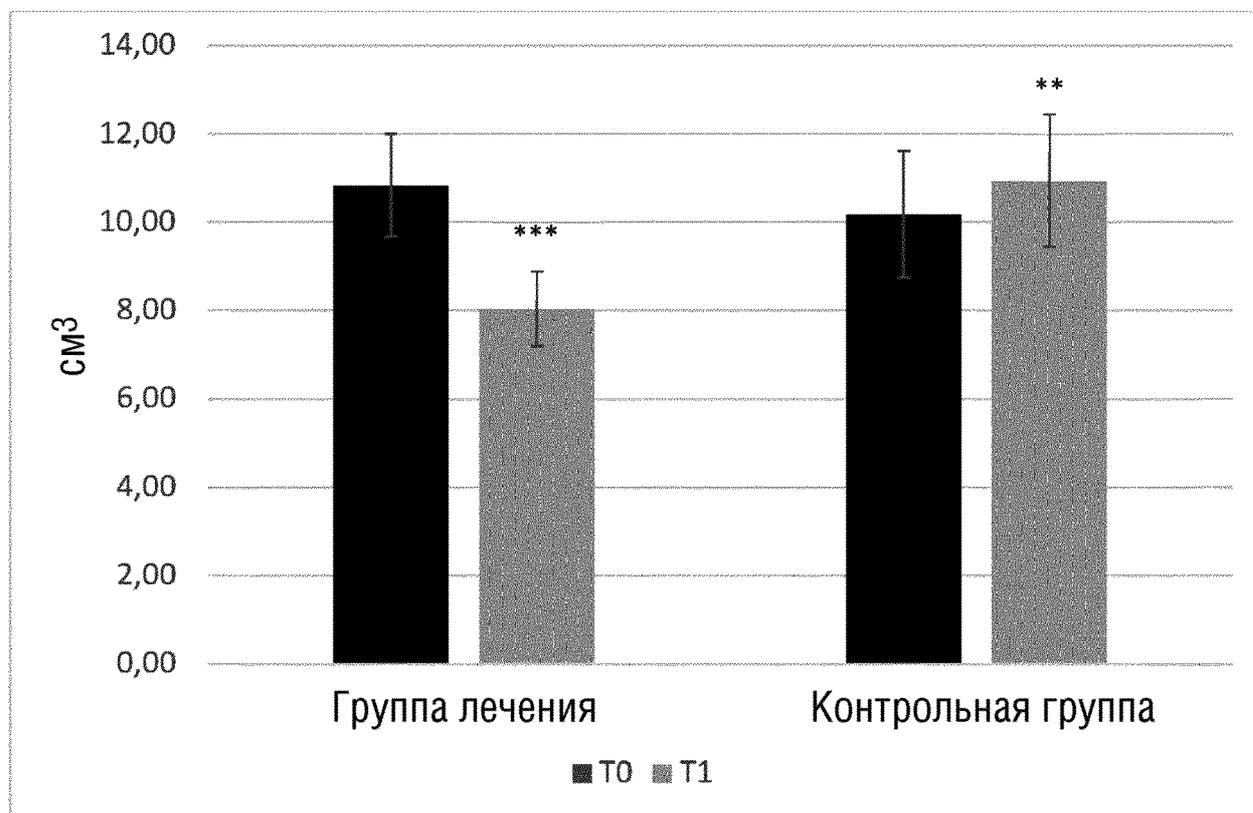
ФИГ.5



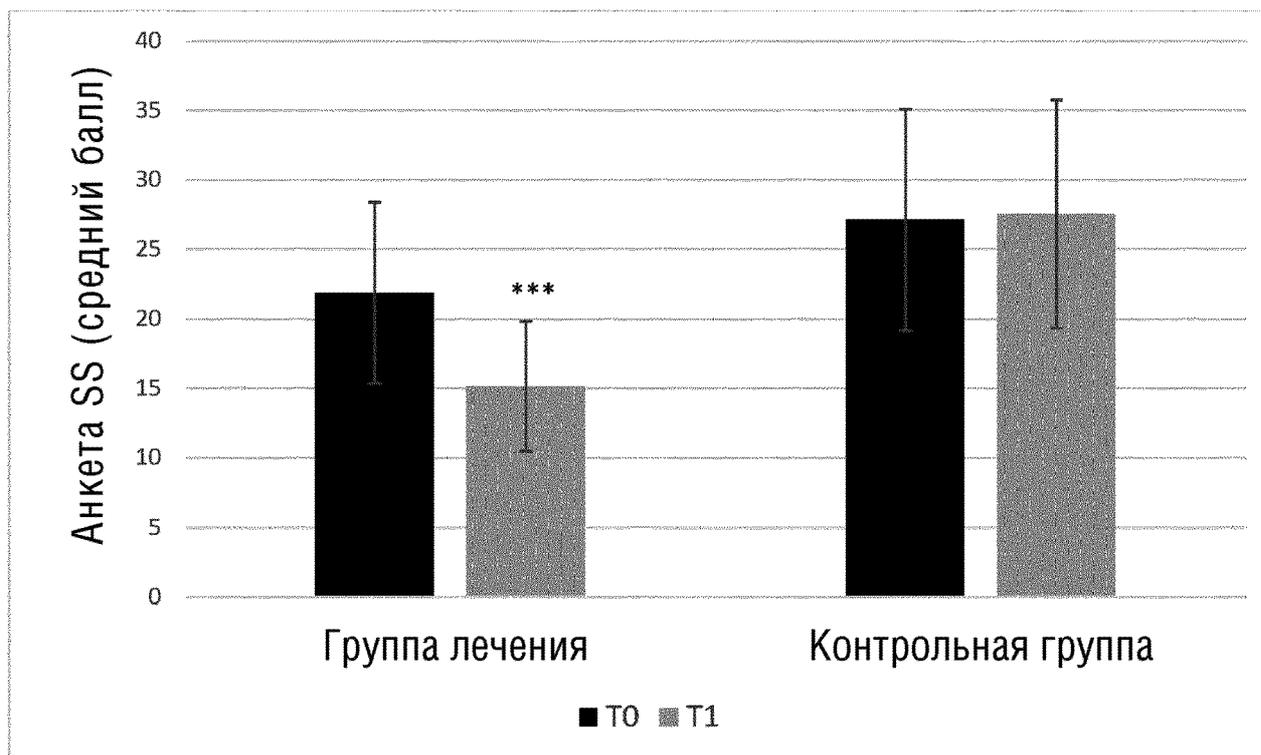
ФИГ.6



ФИГ.7



ФИГ.8



ФИГ.9

