(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 021189 (13) B1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
**2015.04.30**

(21) Номер заявки
**201170502**

(22) Дата подачи заявки
**2009.09.29**

(51) Int. Cl. ***A61K 35/14*** (2015.01)
***A61P 3/10*** (2006.01)
***A61P 25/02*** (2006.01)

## (54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИИ ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННЫМ ГЕМОДЕРИВАТОМ

(31) **08165446.9; 09160858.8**
(32) **2008.09.29; 2009.05.20**
(33) **EP**
(43) **2011.12.30**
(86) **PCT/DK2009/050251**
(87) **WO 2010/034315 2010.04.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА АВСТРИЯ ГМБХ (AT)**

(72) Изобретатель:
**Моусесьян Лусине (DK)**

(74) Представитель:
**Носырева Е.Л. (RU)**

(56) DATABASE WPI Week 200674, Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-715518, XP002533168 & RU 2282453 C2 (BOYKO I N), 27 August 2006 (2006-08-27), cited in the application abstract

JANSEN W. AND BECK E.: "Behandlung der diabetischen Polyneuropathie - eine kontrollierte Doppelblindstudie", DIE MEDIZINISCHE WELT, vol. 38, 1987, pages 838-841, XP008107284, cited in the application, page 838, left-hand column, paragraph 1, page 838, middle column, last paragraph - page 839, left-hand column, paragraph 5; table 1, page 839, right-hand column, paragraph 2 - page 841, right-hand column, last paragraph; figures 1-4; table 2

DE-B-1076888

DATABASE WPI Week 200739, Thomson Scientific, London, GB; AN 2007-404963, XP002533169 & CN 1895274 A (AOHONG PHARM CO LTD.), 17 January 2007 (2007-01-17), cited in the application, abstract

DATABASE MEDLINE [Online], US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1997, SIMEONOV S. ET AL.: "Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy." XP002533167, Database accession no. NLM9575643, cited in the application, abstract & FOLIA MEDICA 1997, vol. 39, no. 4, 1997, pages 5-10, ISSN: 0204-8043

ZIEGLER D. ET AL.: "Oral treatment with [alpha]-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy", DIABETES CARE 200611 US, vol. 29, no. 11, November 2006 (2006-11), pages 2365-2370, XP002533165, ISSN: 0149-5992 0149-5992, cited in the application, abstract, page 409, right-hand column, last paragraph - page 413, right-hand column, paragraph 1; table 1

ZIEGLER D.: "Management of painful diabetic neuropathy: What is new or in the pipeline for 2007?" CURRENT DIABETES REPORTS 200712 GB, vol. 7, no. 6, December 2007 (2007-12), pages 409-415, XP008107258, ISSN: 1534-4827, cited in the application, abstract, page 2366, right-hand column, last paragraph - page 2369, middle column, paragraph 3

ZIEGLER ET AL.: "Treatment of Symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients"[Online], XP002533166, INTERNET, Retrieved from the Internet: URL:http://care.diabetesjournals.org/content/early/2009/05/22/dc09-0545.abstract> abstract

(57) Данное изобретение относится к способу профилактики и лечения диабетической периферической невропатии депротеинизированным гемодериватом, в котором вводят приблизительно 1000 мг или приблизительно 2000 мг депротеинизированного гемодериватa внутривенно ежедневно во время периода по меньшей мере 10 последовательных дней, и где за внутривенным введением следует период перорального введения приблизительно 200, 400 или 600 мг депротеинизированного гемодериватa один, два или три раза в день в течение периода 120 дней или даже дольше в качестве в основном длительного лечения.

021189 B1

021189 B1

## Техническая область изобретения

Данное изобретение относится к способу профилактики и лечения диабетической периферической невропатии депротеинизированным гемодериватом, где депротеинизированный гемодериват вводят парентерально по меньшей мере один раз, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения депротеинизированный гемодериват представляет собой лекарственный препарат Актовегин®.

## Предпосылки изобретения

Диабетическая периферическая невропатия (DPN) является типом периферической невропатии, связанной с сахарным диабетом. Периферическая невропатия (DPN) является медицинским выражением, применяемым для определения нарушенной функции и структуры периферийных двигательных, сенсорных и вегетативных нейронов, включая или целый нейрон, или выбранные уровни. Периферическая невропатия (DPN) в основном поражает ступни и ноги и приводит к существенной заболеваемости; она встречается более чем у одной трети пациентов, страдающих диабетом, и связана с повышенной смертностью в зависимости от ее тяжести и сложностей, таких как язвы ступней.

DNP связана с мучительной невропатической болью и язвами ступней, что приводит к ампутации (Boulton AJM et al., Diabetes Care 28, 956-962, 2005).

Невропатическая боль может поражать до 26% населения, страдающего диабетом (Davies M. et al., Diabetes Care 29: 1518-1522, 2006), и может оказывать значительное влияние на качество жизни, в частности, через нарушение сна и сниженное удовольствие от жизни (Galer BS et al., Diabetes Res Clin Pract 47: 123-128, 2000). Несколько классов анальгетиков эффективны в лечении невропатической боли, но не более чем 40-60% пациентов показывают адекватное облегчение боли при монотерапии (Dworkin RH et al., Pain 132: 237-251, 2007). Более того, эти лекарственные средства зачастую связаны с побочными эффектами центральной нервной системы и не замедляют прогрессию первоначальной невропатии (Boulton AJM et al., Diabetes Care 28, 956-962, 2005). На основе патогенетических механизмов DPN (Cameron NE et al., Diabetologia 44: 1973-1988, 2001) были разработаны несколько терапевтических подходов (Boulton AJM et al., Diabetes Care 28, 956-962, 2005, Chalk C et al. Cochrane Database Syst Rev 4: CD004572, 2007, Ziegler D et al., Diabetologia 38: 1425-1433, 1995). Эти лекарственные средства были разработаны для благоприятного влияния на патофизиологию расстройства вместо простого облегчения боли. Однако, несмотря на явный прогресс в последнее время, фармакологическое лечение хронической симптоматической DPN остается проблемой для врачей (Dworkin RH et al., Pain 132: 237-251, 2007).

До сих пор есть недостаток в адекватной эпидемиологический информации о частоте возникновения и течении болезни периферической невропатии у пациентов, страдающих диабетом, хотя это распространенное и клинически значимое осложнение (Coppini DV et al. J. Clinical Neuros (2001), 8(6), 520-524). В основном считают, что удержание близких к нормогликемии уровней является основным подходом для профилактики диабетической невропатии (Ziegler D et al., Diabetes Care, Vol 22 (8), 1999, p 1296-1301). 12-летнее перспективное исследование долгосрочной прогрессии диабетической периферической невропатии продемонстрировало, что поддержание неидеального долгосрочного гликемического контроля приводит к невропатии у приблизительно 20% пациентов в сравнении с предрасположенной подгруппой пациентов (Coppini DV et al. J. Clinical Neuros (2001), 8(6), 520-524).

Актовегин® является депротеинизированным гемопроизводным, полученным из телячьей крови ультрафильтрацией, которое включает низкомолекулярные соединения до 5000 Да. Абсорбция кислорода, потребление кислорода и клеточный энергетический метаболизм описаны как подвергающиеся действию Актовегина® (Kuninaka T. et al. J Cell Physiol 146: 148-155, 1991). Кроме того, Актовегин® описан как имеющий инсулиноподобную активность, такую как стимуляция транспорта глюкозы, пируват дегидрогеназы (PDH) и окисление глюкозы (Obermaier-Kusser B. et al., Biochem J. 261: 699-705, 1989, Jacob S et al. Arzneimittelforschung 46: 269-272, 1996). Из-за этих свойств Актовегин® ранее применяли для лечения сосудистых и дегенеративных расстройств мозга (Kanowski S. et al., Pharmacopsychiat 28: 125-133, 1995, Herrmann WM et al., Z Geriatrie 5: 46-55, 1992).

Исследование 70 пациентов, страдающих диабетом, получивших пероральное лечение 600 мг Актовегина® три раза в день в течение 24 недель, обнаружило оптимальный эффект после 16 недель (Jansen W. и Beck E., Die Medizinske Welt, Behandlung der diabetischen Polyneuropathie - eine kontrollierte Doppelblindstudie, medwelt 1986, 37:838-841, 1987).

Разнообразие экспериментальных исследований обеспечило новое представление в предполагаемом патогенезе диабетической невропатии. Предложили, что ишемия нерва и гипоксия могут играть первостепенную роль в патогенезе DPN. Сниженное кровообращение в нервах в экспериментальной DPN можно предотвратить и исправить несколькими лекарственными средствами, изменяющими болезнь (Cameron NE et al., Diabetologia 44: 1973-1988, 2001). Разработали несколько возможных форм лечения на основе этих патогенетических принципов. Предположили, что оксидативный стресс вовлечен в диабетическую невропатию (DPN). Следовательно, проводили исследование с антиоксидантом α-липоевой кислотой, содержащее 3 недельное внутривенное введение, указывая на то, что внутривенное лечение с α-

липоевой кислотой с применением дозы 600 мг/день более 3 недель лучше, чем плацебо, в снижении симптомов диабетической периферической невропатии (Ziegler D. et al., Diabetologia, Vol 38 (12), 1995, 1425-33).

Однако эти результаты не могут быть подтверждены в изучении отдаленных результатов на 509 пациентах, которым произвольно назначили непрерывное лечение 600 мг альфа-липоевой кислоты ежедневно внутривенно в течение 3 недель с последующими 600 мг альфа-липоевой кислоты три раза в день перорально в течение 6 месяцев, 600 мг альфа-липоевой кислоты ежедневно внутривенно в течение 3 недель с последующим плацебо три раза в день перорально в течение 6 месяцев, и плацебо ежедневно внутривенно в течение 3 недель с последующим плацебо три раза в день перорально в течение 6 месяцев, показатели результатов включали общую шкалу симптомов (TSS) для невропатических симптомов в ступнях и шкалу невропатических нарушений (NIS). Анализ данных проводили в зависимости от назначенного лечения (ITT). После 7 месяцев изменения в TSS от начала значительно не отличались между тремя исследуемыми группами. Авторы заключили, что лечение не имело эффекта на невропатические симптомы, заметные с плацебо (Ziegler D. et al., Diabetes Care, Vol 22 (8), 1999, 1296-1301).

Следовательно, существует срочная необходимость в эффективном лечении диабетической невропатии.

**Краткое описание изобретения**

Целью данного изобретения является обеспечение лечения диабетической невропатии (DNP), которое может значительно снизить невропатические симптомы, о чем свидетельствует общая шкала симптомов (TSS), и риск осложнений, таких как язвы ступней, о чем свидетельствует снижение порога вибрационной чувствительности (VPT), показателе дальнейшего риска образования язв на ступнях.

Эта цель удовлетворяется данным изобретением, которое обеспечивает депротеинизированный гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии, где депротеинизированный гемодериват вводят парентерально, по меньшей мере, один раз, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения. Предпочтительно, депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно один раз в день в течение периода по меньшей мере 10 последовательных дней.

Депротеинизированный гемодериват можно вводить в последовательные дни, например, если пациент, страдающий сахарным диабетом, госпитализирован. Альтернативно, депротеинизированный гемодериват вводят непоследовательным способом, например, только в будние дни. Если так, предпочтительно, чтобы схема лечения продолжалась, пока пациент не получит в общем 20 доз. Однако варианты осуществления, где пациент получит в общем по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 доз посредством парентерального введения, находятся в объеме данного изобретения. Парентеральное введение может быть с последующим периодом энтерального введения в соответствии с нижеследующим.

Данное изобретение обеспечивает депротеинизированный гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии (DPN), где депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно ежедневно в течение периода по меньшей мере 10 последовательных дней, 11-15 дней, 16-20 дней, 21-25 дней, 26-30 дней, 31-35 дней или 36-38 дней, такого как 10, 14, 20, 25 дней, 30 дней, 36 дней, 37 или 38 дней, с последующим периодом энтерального, предпочтительно перорального, введения. В предпочтительных вариантах осуществления пациент получает 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, 36, 37 или 38 доз энтеральным введением.

Один вариант осуществления данного изобретения обеспечивает депротеинизированный гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии (DPN), где депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно ежедневно в течение периода, по меньшей мере, 10 последовательных дней, такого как 14 дней, 20 дней или 30 дней. Наиболее предпочтительно депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно ежедневно в течение периода 20 дней. В другом предпочтительном варианте осуществления 20 доз депротеинизированного гемодеривата вводят внутривенно. Его можно вводить один раз, два раза или три раза в день или в качестве медленного длительного вливания.

В основном вводят дозу приблизительно 100 мл, 200 мл, 250 мл, 300 мл, 400 мл или 500 мл депротеинизированного гемодеривата. В предпочтительном варианте осуществления приблизительно 250 мл депротеинизированного гемодеривата, имеющего содержание активного вещества приблизительно 4 мг/мл или приблизительно 8 мг/мл, вводят внутривенно один раз в день, т.е. дозы приблизительно 1000 или 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления этот период внутривенного введения ежедневно проходит с последующим периодом перорального введения с целью поддержания и дальнейшего улучшения полученных результатов. Ежедневное введение может содержать приблизительно 200, 400 или 600 мг депротеинизированного гемодеривата, который можно вводить один раз, два раза или три раза в день. В одном варианте осуществления приблизительно 400 мг депротеинизированного гемодеривата вводят перорально три раза в день, давая в общем 1200 мг. В предпочтительном варианте осуществления приблизительно 600 мг депротеинизированного гемодеривата вводят перорально три раза в день, давая в общем 1800 мг

ежедневно.

Депротеинизированный гемодериват можно вводить перорально в течение, по меньшей мере, периода 10-20 дней, 21-30 дней, 31-40 дней, 41-50 дней, 51-60 дней, 61-70 дней, 71-80 дней, 81-90 дней, 91-100 дней, 101-110 дней, 111-120 дней, 121-130 дней, 131-140 дней, 141-150 дней, 151-160 дней или 161-170 дней, такого как 10, 14, 17, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 125, 130, 135, 140, 144, 145, 146, 150, 155, 160, 169, 170, 180 дней в качестве основного длительного лечения.

В настоящем предпочтительном варианте осуществления пациент получает перорально в общем, по меньшей мере, 10-20 доз, 21-30 доз, 31-40 доз, 41-50 доз, 51-60 доз, 61-70 доз, 71-80 доз, 81-90 доз, 91-100 доз, 101-110 доз, 111-120 доз, 121-130 доз, 131-140 доз, 141-150 доз, 151-160 доз или 161-170 доз, таких как 10 доз, 14 доз, 17 доз, 20 доз, 30 доз, 45 доз, 60 доз, 90 доз, 120 доз, 125 доз, 130 доз, 135 доз, 140 доз, 144 доз, 145 доз, 146 доз, 150 доз, 155 доз, 160 доз, 169 доз, 170 доз, 180 доз в качестве основного длительного лечения.

Как подтверждено ниже, обнаружили, что препарат данного изобретения эффективен в снижении общей шкалы симптомов при диабетической периферической невропатии (DPN). Таким образом, предпочтительный вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериватa для применения в снижении общей шкалы симптомов при диабетической периферической невропатии (DPN), где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Дополнительный вариант осуществления касается депротеинизированного гемодериватa для применения в снижении среднего общей шкалы симптомов при диабетической периферической невропатии (DPN) у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению. Депротеинизированный гемодериват для применения согласно данному изобретению может быть особенно применим, если пациент непьющий, некурящий или и то, и другое.

Важный вариант осуществления данного изобретения относится к депротеинизированному гемодеривату для применения в снижении интенсивности или частоты одного или более индивидуальных симптомов колющей боли, жгучей боли, покалывания (парестезия) или онемения у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Другой важный аспект данного изобретения относится к депротеинизированному гемодеривату для применения в снижении порога вибрационной чувствительности у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Дополнительный важный аспект данного изобретения относится к депротеинизированному гемодеривату для применения в улучшении психического здоровья как оценивают с помощью SF36 у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Другие аспекты данного изобретения относятся к депротеинизированному гемодеривату для применения в улучшении физического здоровья, например, снижением различных симптомов как описано детально где-либо еще. В предпочтительном варианте осуществления данное изобретение касается депротеинизированного гемодериватa для применения в улучшении психического и/или физического здоровья, т.е. качества жизни (QoL), например, как оценивают с помощью оценки качества жизни по опроснику SF 36.

Еще один аспект данного изобретения обеспечивает применение депротеинизированного гемодериватa для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии (DPN), где депротеинизированный препарат следует вводить согласно данному изобретению.

Другой аспект данного изобретения относится к способу профилактики или лечения диабетической периферической невропатии (DPN) у пациента, страдающего сахарным диабетом, указанный способ включает введение депротеинизированного гемодериватa согласно данному изобретению.

Вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериватa для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии, где депротеинизированный гемодериват вводят парентерально, по меньшей мере, один раз, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериватa согласно данному изобретению, где депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно один раз в день в течение периода по меньшей мере 10 последовательных дней.

Еще один вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериватa согласно данному изобретению, где депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно один раз в день в течение периода 20 дней.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериватa согласно данному изобретению, где 20 доз депротеинизированного гемодериватa вводят внутривенно.

Данное изобретение включает варианты осуществления, где доза депротеинизированного гемодериватa составляет приблизительно 1000 или приблизительно 2000 мг. Эти дозы предпочтительно вводят парентерально, например внутривенно.

При введении перорально предпочтительный вариант осуществления данного изобретения касается доз приблизительно 600 мг депротеинизированного гемодериват, которые нужно вводить перорально три раза в день.

Предпочтительно депротеинизированный гемодериват вводят перорально три раза в день в течение 140 дней.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии снижением среднего общей шкалы симптомов при диабетической периферической невропатии у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Еще один вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии снижением интенсивности или частоты одного или более индивидуальных симптомов колющей боли, жгучей боли, покалывания или онемения у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Другие варианты осуществления данного изобретения относятся к депротеинизированному гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии снижением порога вибрационной чувствительности у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Другой дополнительный вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии снижением среднего порога вибрационной чувствительности при диабетической периферической невропатии у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Один вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват для применения в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии, где депротеинизированный гемодериват вводят внутривенно ежедневно в течение периода по меньшей мере 10 последовательных дней.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодериват для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии, где депротеинизированный гемодериват следует вводить внутривенно ежедневно в течение периода по меньшей мере 10 последовательных дней.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения депротеинизированный гемодериват применяют в профилактике или лечении диабетической периферической невропатии, где период внутривенного введения выполнен с последующим периодом перорального введения.

Дополнительный вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодериват для приготовления лекарственного гемодериват для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии, где период внутривенного введения следует выполнять с последующим периодом перорального введения.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват согласно данному изобретению, где приблизительно 250 мл препарата вводят внутривенно один раз в день.

Следующий вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодериват для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии, где приблизительно 250 мл препарата следует вводить внутривенно один раз в день.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват согласно данному изобретению, где препарат вводят внутривенно один раз в день в течение периода 20 дней.

Следующий вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодериват по данному изобретению для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии, где препарат следует вводить внутривенно один раз в день в течение периода 20 дней.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват по данному изобретению, где приблизительно 600 мг депротеинизированного гемодериват вводят перорально три раза в день.

Следующий вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодериват по данному изобретению для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии, где приблизительно 600 мг депротеинизированного гемодериват следует вводить перорально три раза в день.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодериват по данному изобретению, где депротеинизированный гемодериват вводят перорально три раза в день в

течение 140 дней.

Следующий вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодеривата по данному изобретению для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии, где депротеинизированный гемодериват следует вводить перорально три раза в день в течение 140 дней.

Еще один вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодеривата для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии снижением общей шкалы симптомов при диабетической периферической невропатии, где депротеинизированный гемодериват следует вводить согласно данному изобретению.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодеривата для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии снижением среднего общей шкалы симптомов при диабетической периферической невропатии у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват следует вводить согласно данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пациент непьющий. В вариантах осуществления данного изобретения пациент некурящий. Очевидно, пациент также может быть и непьющий, и некурящий.

Один вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодеривата для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии снижением интенсивности или частоты одного или более индивидуальных симптомов колющей боли, жгучей боли, покалывания или онемения у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват следует вводить согласно данному изобретению.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодеривата для применения в снижении порога вибрационной чувствительности у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Следующий вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодеривата для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии снижением порога вибрационной чувствительности у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват следует вводить согласно данному изобретению.

Другой важный вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодеривата для применения в снижении среднего порога вибрационной чувствительности при диабетической периферической невропатии у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Следующий вариант осуществления данного изобретения касается применения депротеинизированного гемодеривата для приготовления лекарственного препарата для профилактики или лечения диабетической периферической невропатии снижением среднего порога вибрационной чувствительности при диабетической периферической невропатии у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват следует вводить согласно данному изобретению.

Другой вариант осуществления данного изобретения касается депротеинизированного гемодеривата для применения в улучшении психического здоровья как оценивают с помощью SF36 у пациента, страдающего сахарным диабетом, где депротеинизированный гемодериват вводят согласно данному изобретению.

Следует отметить, что аспекты, варианты осуществления и признаки, описанные в контексте одного из аспектов или вариантов осуществления данного изобретения, также применимы для других аспектов или вариантов осуществления данного изобретения.

Все патентные и непатентные ссылки, цитируемые в данной заявке, тем самым включены в их полноте путем ссылки.

**Краткое описание фигур и вариантов**

Фиг. 1 - предрасположенность пациентов.

Фиг. 2 - SF36 исследование в области здравоохранения.

Фиг. 3 - TSS (ступни).

Фиг. 4 - общая шкала симптомов (TSS) во время лечения актовегином® (n=281) или плацебо (n=286).

Фиг. 5 - количественное соотношение пациентов, достигших снижения TSS на X% или более.

Фиг. 6 - количественное соотношение пациентов, достигших снижения TSS на X единиц или более.

Фиг. 7 - схема оценки VPT.

Фиг. 8 - порог вибрационной чувствительности (VPT) во время лечения актовегином® (n=281) или плацебо (n=286).

Фиг. 9 - количественное соотношение пациентов, достигших снижения VPT на X% или более.

Фиг. 10 - количественное соотношение пациентов, достигших снижение VPT на X единиц или более.

Фиг. 11 - схема оценки NIS - LL.

Фиг. 12 - средние профили NIS-LL при лечении, ITT.

Фиг. 13 - количественное соотношение пациентов, достигших снижение NIS-LL на X% или более.

Фиг. 14 - количественное соотношение пациентов, достигших снижение NIS-LL на X единиц или более.

Данное изобретение теперь будет описано более детально ниже.

**Детальное описание изобретения**

Перед обсуждением данного изобретения более детально, следует сначала описать и определить следующие выражения.

Парентеральное введение.

Выражение парентеральное введение включает любое соответственное парентеральное введение из такого как внутривенное, внутримышечное или подкожное введение.

Энтеральное введение.

Выражение энтеральное введение включает любое соответственное энтеральное введение из такого как пероральное введение в твердой или жидкой форме или введение через заднепроходный канал, например, при помощи суппозитория.

Депротеинизированные гемодериваты хорошо известны специалисту в данной области техники. Примеры приготовления таких препаратов освещены в примерах. Предпочтительный гемодериват коммерчески доступен как лекарственный препарат Актовегин®. В данной заявке Актовегин® применяют как синоним для депротеинизированного гемодеривата.

Выражение "диабетическая периферическая невропатия" в данном документе, также называемая как DPN, также хорошо известно специалисту в данной области техники и дополнительно описано в разделе предпосылки изобретения и ссылках, цитируемые в данном документе. Это осложнение может поражать пациентов, страдающих диабетом и типа 1, и типа 2, и, таким образом, данное изобретение соответствует обеим группам пациентов. Однако данное изобретение рассматривается как частично соответствующее пациентам, страдающим сахарным диабетом 2 типа.

Под выражением "профилактика или лечение диабетической периферической невропатии (DPN)" в данном контексте понимают, что один или более симптомов диабетической периферической невропатии (DPN), такие как симптомы, освещенные в общей шкале симптомов (TSS), или порог вибрационной чувствительности (VPT), снижают лечением по сравнению с лечением плацебо в статистически значимом способе. Эти симптомы в основном признают в данном уровне техники (Ziegler D. et al, Diabetes Care, vol. 22 (8), p. 1296-1301 и Abbott CA et al. Diabetes Care 1998, vol. 21 (7), 1071-1075), но также они описаны детально ниже.

**Общая шкала симптомов (TSS)**

Общая шкала симптомов (TSS) включает 4 индивидуальных симптома: колющая боль, жгучая боль, покалывание (парестезия) и онемение. Невропатические симптомы в ступне (колющая боль, жгучая боли, покалывание (парестезия) или онемение) находятся в диапазоне от 0 (0 симптомов) до максимума 14,64 (все симптомы строго и [почти] постоянно присутствуют). Таким образом, TSS является двухмерным суммированием тяжести и частоты четырех основных положительных невропатических сенсорных симптомов (Ziegler D et al., Diabetologia 38: 1425-1433, 1995). Схема шкалы, где указано, испытывал ли пациент симптомы за прошедшие 24 ч, освещена в примерах. Как следует из схемы (фиг. 4), интенсивность определена на шкале как слабая (1), средняя (2) или сильная (3), суммированная до максимума 12. К этой шкале добавлена частота индивидуальных симптомов как изредка (0), часто (0,33) или продолжительно (0,66), суммированная до максимума 2,64. Таким образом максимальное значение шкалы 14,64.

**Порог вибрационной чувствительности (VPT)**

Первичной конечной точкой был порог вибрационной чувствительности (VPT). Порог вибрационной чувствительности (VPT) является показателем дальнейшего риска образования язв на ступнях. Порог вибрационной чувствительности (VPT) оценивают в пяти разных местах обеих ступней (мед. лодыжка (медиальная лодыжка), med.cap.1. met (медиальная головка 1-й плюсневой кости), пульпа большого пальца (подушечка большого пальца), lat.cap.5.met. (латеральная головка 5-й плюсневой кости) и tub.oss.5 met. (бугристость 5-й плюсневой кости) с применением нейротензиометра, также называемого биотензиометр (Biomedical Instrument Company, Newbury, Ohio, USA). Показатели пяти измерений привели к среднему для каждой ступни. Два показателя обработали как повторные измерения в статистической модели.

Другие измерения оценили в клиническом испытании, как описано ниже.

**Комбинированная шкала симптомов невропатии для нижних конечностей (NIS-LL)**

Шкалу симптомов невропатии для нижних конечностей (NIS-LL) применяют для оценки эффекта депротеинизированного гемодеривата на невропатический дефицит (нарушение). Стандартную группу мышц (бедро, колено, голеностопный сустав, палец на ноге) оценивают на слабость и рефлекторную активность (четырехглавая мышца, голеностопный сустав) и сенсорную активность, так как тактильную, булавочный укол, вибрационную и положение сустава располагают по степеням как описано Vera Bril, European Neurology, 1999, 41 (suppl. 1) 8-13.

**Качество жизни (QoL)**

Качество жизни (QoL) измеряют, как описано в SF36 опроснике в области здравоохранения (фиг. 3). SF-36 определяют как опросники короткой формы, применяемые для населения с диабетом 2 типа (Luscombe F.A. Value in Health, vol. 3, suppl. 1, 2000, p. 15-28).

Под аббревиатурой "ITT" понимают как "в зависимости от назначенного лечения" и применяют для пациентов, подвергавшихся исследованию лекарственного средства (ITT-популяция).

Под аббревиатурой "PP" понимают "по протоколу". Таким образом, например, "PP набор анализа" подразумевает всех пациентов, которые закончили период лечения согласно протоколу клинических исследований.

Данное изобретение основано на результатах мультицентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных, параллельной группы клинических испытаний для оценки эффективности и безопасности депротеинизированного гемодеривата Актовегина® у пациентов с диабетом 2 типа с симптоматической диабетической периферической невропатией (DPN). В общем, были привлечены 26 центров в России, Украине, Казахстане, и общее число рандомизированных пациентов составило 569.

Лечение депротеинизированным гемодериватом с помощью введения 250 мл депротеинизированного гемодеривата внутривенно один раз в день в течение 20 дней с последующим пероральным лечением 600 мг депротеинизированного гемодеривата три раза в день в течение 140 дней привело к улучшенным невропатическим симптомам и знакам у пациентов, страдающих диабетом, при периферической невропатией (DPN). Дополнительно, качество жизни (психическое здоровье) показало значительное улучшение в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Профиль безопасности был одинаковый в группе лечения и группе плацебо.

Под аббревиатурой "v" понимают "визит в центр клинических испытаний, например, "v21" означает визит в центр клинических испытаний после того, как пациент получил 21 дозу.

Более специфично результаты клинических испытаний показали, что общая шкала симптомов (TSS) уменьшилась от 8,3 при скрининге до 4,4 в конце вливания (v21) и до 2,8 в конце исследования (v26) в группе лечения, тогда как в группе плацебо TSS уменьшилась от 8,4 при скрининге до 4,9 при v21 и до 3,7 при v26. Таким образом, TSS уменьшилась от 8,3 до 2,8 в группе лечения, что эквивалентно снижению на 5,5 пунктов или 66%. Средние изменения от скрининга до v21 и v26 были -3,8 и -5,5 для группы лечения и -3,6 и -4,7 для группы плацебо.

Показано, что это улучшение в общей шкале симптомов (TSS) значительно больше в группе лечения ($p<0,0001$) по сравнению с группой плацебо. $TSS_{среднее}$ (в данном документе также упоминается как $TSS_{AUC}$) была ниже для группы лечения (3,9), чем для группы плацебо (4,6); более того, разница была значительной ($p=0,0005$). $TSS_{среднее}$ определяют как среднюю TSS за все время курса исследования. Ее рассчитывают как площадь под кривой (AUC), деленную на количество дней экспозиции. Таким образом, ее можно назвать $TSS_{AUC}$ И можно использовать взаимозаменяемо с $TSS_{среднее}$.

$VTP_{средний}$ определяют тем же образом, как и $TSS_{среднее}$, но берут логарифм. $NIS\text{-}LL_{среднее}$ определяют так же как и $TSS_{среднее}$ и анализируют так же как и первичную конечную точку $TSS_{среднее}$.

Под математической аббревиатурой "среднее" понимают измерение средней величины набора данных, как известно специалисту в данной области техники. Оно рассчитывается как сумма всех отдельных величин, деленная на общее число (n) всех этих отдельных величин.

Под математической аббревиатурой "SD" понимают стандартное отклонение. Стандартное отклонение является мерой вариантности или дисперсии набора данных, или распределения вероятностей. Низкое стандартное отклонение указывает на то, что точки данных стремятся быть очень близкими к той же величине (среднее), в то время как высокое стандартное отклонение указывает на то, что данные "разбросаны" по большому диапазону величин.

Считается, что курение и употребление алкоголя влияют на тяжесть DPN. Привычки курения и употребления алкоголя у исследуемого населения были следующие: 13% пациентов были курящие с использованием за неделю в среднем 73 единиц. Некурящие никогда не курили. 44% пациентов никогда не употребляли алкоголь, тогда как 38% употребляли алкоголь максимум раз в месяц, и 15% употребляли алкоголь 2-4 раза в месяц.

Из результатов видно, что депротеинизированный гемодериват сравнительно более эффективен, чем плацебо, у пьющих и намного более эффективен, чем плацебо, у непьющих. Также видно, что депротеинизированный гемодериват сравнительно более эффективен, чем плацебо, у курящих и намного более

эффективен, чем плацебо, у некурящих. Таким образом показано, что депротеинизированный гемодериват в частности применим в лечении непьющих и некурящих, но также имеет значение у пациентов, которые пьют или курят, или и то, и другое.

Для всех индивидуальных симптомов TSS наблюдалось значительное улучшение в группе лечения по сравнению с группой плацебо, т.е. снижение интенсивности или частоты одного или более индивидуальных симптомов колющей боли, жгучей боли, покалывания или онемения.

Результаты в отношении порога вибрационной чувствительности (VPT) показали, что VPT уменьшился от 19,7 при скрининге до 17,4 при v21 (конец вливания) и до 16,2 при v26 (конец исследования) в группе лечения, тогда как в группе плацебо VPT уменьшился от 20,0 при скрининге до 17,9 при v21 и до 17,2 при v26. Средние изменения от скрининга до v21 и v26 были -2,4 и -3,6 для группы, которую лечили депротеинизированным гемодериватом и -3,2 (-2,2, исходя из поздних вычислений) и -2,9 для группы плацебо. Это улучшение в VPT было значительно больше в группе, которую лечили депротеинизированным гемодериватом ($p=0,01$, исходя из поздних вычислений $p=0,017$)).

$VPT_{средний}$ был ниже для группы лечения (2,78), чем для группы плацебо (2,81), и разница достигла граничного значения ($p=0,07$).

Качество жизни улучшилось в группе, которую лечили депротеинизированным гемодериватом. Физическое здоровье возросло от 39,8 при скрининге до 42,9 при v21 и до 44,4 при v26, и психическое здоровье возросло от 39,8 при скрининге до 44,5 при v21 и до 45,3 при v26.

В группе плацебо физическое здоровье возросло от 39,9 при скрининге до 42,1 при v21 и до 43,1 при v26, и психическое здоровье возросло от 39,9 при скрининге до 43,3 при v21 и до 43,6 при v26.

Эффект лечения депротеинизированным гемодериватом на психическое здоровье был значительный ($p=0,028$).

Полученные результаты являются поразительными в сравнении с результатами, описанными в известном уровне техники.

Нежелательное событие (AE) определяют как любое нежелательное медицинское событие у пациента или субъекта клинических испытаний, которому вводят медицинский продукт, и дозы которого не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением.

Следующее не должно отмечаться как AE, если отмечается при скрининге.

Заранее запланированная процедура, если только состояние, для которого процедуру планировали, не ухудшилось со времени скрининга.

Предварительно существовавшее условие, обнаруженное как результат процедур скрининга. Осложнения до заранее запланированных процедур должны отмечаться как AE.

Серьезное нежелательное событие (SAE) определяют как любое нежелательное медицинское событие, которое при любой дозе приводит к смерти, опасно для жизни. Угроза для жизни в определении SAE относится к событию, при котором субъект находится в риске смерти во время события. Оно не относится к событию, которое гипотетически должно вызывать смерть, если оно более тяжелое, требует госпитализации или продления существующей госпитализации, приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности/недееспособности, является врожденной аномалией/врожденным дефектом, является медицински важным AE, которое не представляет немедленной угрозы для жизни или не приводит к смерти, или требует госпитализации, но может подвергнуть опасности субъект или может требовать вмешательства для предотвращения одного из других последствий, перечисленных выше.

Несерьезное AE определяют как любое AE, которое не удовлетворяет критерию SAE.

Анализ безопасности не показал никаких значимых отличий в появившихся за время лечения AE (TEAE) или серьезных AE (SAE) между группами.

Данное изобретение теперь будет описано более детально в следующих неограничивающих примерах.

**Примеры**

Примеры, следующие ниже, разделены на примеры, относящиеся к приготовлению различных депротеинизированных гемодериватов: 1) приготовление раствора для внутривенного введения, 2) гранулы, 3) применение гранул для получения твердых лекарственных форм и 4) результаты, полученные из клинических испытаний с применением депротеинизированного гемодеривата Актовегина®.

Пример 1.

1) Приготовление раствора для внутривенного введения

Фармацевтические препараты, которые содержат экстрактивные вещества из депротеинизированной телячьей крови, коммерчески доступны под названием "Актовегин® " от Hormonchemie, Munich, или под знаком "Actihaemyl" от Solko, Basel.

Различные способы получения депротеинизированных гемодериватов описаны в данном уровне техники. Патент Германии № 1076888 описывает производство инъекционных препаратов концентрации 30-60 мг сухого вещества/мл раствора концентрацией растворов экстрактивных веществ. Способы мягкой сушки рассматриваются для получения сухого вещества, даже для производства твердых форм лекарственных препаратов, из-за высокой термической нестабильности экстрактивных веществ. Патент

Австрии № 330953 раскрывает способ производства сухих препаратов из экстрактов крови телят, где экстрактивные вещества смешивают с абсорбентом, например, высокодиспергированным диоксидом кремния, после чего полученный тиксотропный гель сушат в вакууме.

В основном депротеинизированные гемодериваты, такие как Актовегин®, получают путем воздействия на телячью кровь стандартными способами, известными специалисту. Неисчерпывающий список подходящих способов включает разбавление, фильтрацию, такую как ультрафильтрация, осаждение, pH регулирование, этапы очистки, такие как адсорбция на активном углероде и/или тепловая обработка. Этот сырой депротеинизированный гемодериват (основная масса раствора), полученный подобными способами, можно затем применять в качестве основы для дальнейшего состава, такого как жидкие составы, подходящие для внутривенного введения, и составы, применимые для перорального введения.

Для приготовления состава, подходящего для внутривенного введения, основную массу раствора можно дополнительно подвергнуть разбавлению, регулированию pH и изотоничности (NaCl), стерильной фильтрации и асептическому наполнению флаконов, и тепловой обработке при необходимости.

Ниже раскрыто получение двух растворов для внутривенного введения.

A)

Для приготовления 10% NaCl продукта вливания (4 мг/мл), 250 мл флаконов, подходящих для внутривенного введения, подходящее количество основной массы раствора смешивают с водой для инъекции и впоследствии pH и изотоничность регулируют применением NaCl, соляной кислоты, фосфатного буфера и солей.

Полученный раствор фильтруют, применяя размер пор 0,45 мкм, с последующим этапом стерильной фильтрации, применяя размер пор 0,2 мкм. Затем раствор асептически наливают в 250 мл инъекционные флаконы, закрытые стерилизованными резиновыми пробками, и обрабатывают теплом при 112°C в течение 30 мин. Флаконы визуально осматривают на наличие загрязнений, маркируют и упаковывают.

B)

Для приготовления 20% NaCl продукта вливания (8 мг/мл), 250 мл флаконов, подходящих для внутривенного введения, подходящее количество основной массы раствора смешивают с водой для инъекции и впоследствии pH и изотоничность регулируют применением NaCl, соляной кислоты, фосфатного буфера и солей.

Полученный раствор фильтруют, применяя размер пор 0,45 мкм, с последующим этапом стерильной фильтрации, применяя размер пор 0,2 мкм. Затем раствор асептически наливают в 250 мл инъекционные флаконы, закрытые стерилизованными резиновыми пробками, и обрабатывают теплом при 112°C в течение 30 мин. Флаконы визуально осматривают на наличие загрязнений, маркируют и упаковывают.

Пример 2.

2) Гранулы

Для приготовления твердого состава можно применять способ псевдоожиженного слоя. Предпочтительным является способ для одновременного получения сухого вещества из водных растворов экстрактивных веществ из депротеинизированной крови телят и производства гранул, которые можно сжать для получения твердых форм лекарственного препарата, содержащих по меньшей мере 50 вес.% экстрактивных веществ относительно общего сухого веса гранул, и для применения гранул, полученных этим способом, для производства фармацевтических препаратов, которые включают в качестве активного вещества экстрактивные вещества из депротеинизированной крови телят.

Улучшенная альтернатива для абсорбции активных веществ для экстрактов крови на твердых материалах согласно патенту Австрии № 330953 это получение сухого вещества сублимационной сушкой (лиофилизация) приблизительно 5-10% водных растворов экстрактивных веществ. Помимо того факта, что сублимационная сушка относительно больших объемов водных растворов требует много времени и энергии, сублимационная сушка имеет недостаток в том, что полученные лиофилизаты представляют собой очень мелкий и высоко гигроскопический порошок, который не пригоден для производства твердых форм лекарственных препаратов непосредственным таблетированием или сухой грануляцией и последующим сжатием.

Гранулы, подходящие для таблетирования, до этого времени производили из лиофилизата дополнительной влажной грануляцией с поливинилпирролидоном в качестве связующего вещества и карбоксиметилкрахмалом в качестве наполнителя, но воду нельзя применять в качестве гранулирующей жидкости и, вместо этого, нужно применять органические растворители, например, изопропанол. Из-за их токсичности, однако, органические растворители применяются неохотно для производства форм лекарственного препарата, которые можно вводить перорально. Более того, гигроскопический лиофилизат абсорбирует влагу из окружающего воздуха во время процесса грануляции, так что необходимо или работать с кондиционером воздуха при относительно низкой атмосферной влажности, или подвергать полученные гранулы процессу сушки при приблизительно 40°C в течение нескольких часов, экстрактивные вещества подвергают дополнительному температурному стрессу, который неблагоприятно влияет на качество и приводит к обесцвечиванию полученных препаратов при хранении.

С целью улучшения обоих способов получения сухого вещества из водных растворов, возникающих при изоляции экстрактивных веществ и производстве гранул, которые можно сжать для получения

твердой формы лекарственного препарата, при этом, избегая упомянутых недостатков, постоянное улучшенное качество продукта является необходимым требованием в дополнение к экономическим преимуществам. В частности, сухое вещество должно быть получено при мягких условиях во время полного способа производства, и гранулы, готовые для сжатия, должны быть произведены с высокой весовой долей экстрактивных веществ, эти гранулы являются обрабатываемыми для получения твердой формы лекарственного препарата высокой стабильности, которая не показывает обесцвечивания даже при длительном хранении при температуре окружающей среды и имеет более постоянные параметры качества.

Эта цель достигается способом для одновременного получения сухого вещества из водных растворов экстрактивных веществ из депротеинизированной крови телят и производства гранул, которые можно сжать для получения твердых форм лекарственного препарата, и включают по меньшей мере 50 вес.% экстрактивных веществ относительно общего сухого веса гранул, связующее вещество и фармацевтически приемлемые наполнители и носители, в непрерывном способе, который включает этапы, на которых:

(a) помещают данное количество наполнителей и носителей в гранулятор с псевдоожиженным слоем и создают однородный псевдоожиженный слой введением потока псевдоожижающего газа,

(b) распыляют объем, включающий желаемое количество экстрактивных веществ, концентрированного водного раствора экстрактивных веществ, который дополнительно включает 0,2-2 части по весу связующего вещества в растворенном состоянии на 10 частей по весу экстрактивных веществ, на наполнители и носители в псевдоожиженном слое, регулируют температуру втекающего псевдоожижающего газа и норму распыления во время распыления общего объема раствора или, по меньшей мере, во время основной его части, таким образом, что при температуре псевдоожиженного слоя 25-30°C и при содержании воды 15-20 вес.% в псевдоожиженном слое, количество распыленной воды и той, которая испарилась, приблизительно соответствует друг другу, не образовалось никаких форм, и материал псевдоожиженного слоя остается порошкообразным, и

(c) собирают и гранулируют смешанный материал, полученный таким образом, увеличением содержания воды псевдоожиженного слоя до 35-45 вес.%, в то время как раствор экстрактивных веществ до сих пор распыляют или после завершения этого, пока не достигнут желаемого размера гранул, и быстро сушат полученные гранулы при температуре псевдоожиженного слоя 30°C до максимум 45°C увеличением температуры втекающего псевдоожижающего газа.

Преимуществами этого способа с одной стороны является улучшение качества продукта полученных гранул, которые после выгрузки из гранулятора с псевдоожиженным слоем можно сжать или непосредственно при или после добавления дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для получения хорошо сохраняющихся твердых форм лекарственного препарата высокой стабильности, хорошего постоянного веса и превосходных галеновых свойств. С другой стороны, способ делает возможным и получение сухого вещества при мягких условиях из больших объемов водных растворов экстрактивных веществ из депротеинизированной крови телят, и производство гранул, готовых для сжатия, в отдельном непрерывном способе значительно более простым и более экономичным путем, чем в способе, известном ранее.

Коммерчески доступные грануляторы с псевдоожиженным слоем подходят для выполнения этого способа. Такие грануляторы с псевдоожиженным слоем содержат в основном контейнер для материала, в который втекает псевдоожижающий газ сбоку или снизу, контролируют и расход, и температуру втекающего псевдоожижающего газа. Эти устройства также имеют одну или более распылительную головку в форме однокомпонентных или двухкомпонентных насадок, через которые чистые жидкости и растворы можно распылять в контейнер для материала при регулируемой норме распыления с помощью насоса и которые расположены так, чтобы распыляемая жидкость или раствор втекали непосредственно в псевдоожиженный слой. Механическое взбалтывающее или вибрационное устройство на нижней части контейнера или струшивающее устройство предназначены обеспечить дополнительное смешивающее действие, если необходимо.

Для выполнения способа на практике данное количество наполнителей и носителей, которое зависит от желаемого весового соотношения этих добавок в конечных гранулах и в каждом случае составляет менее чем 50 вес.%, предпочтительно 25-45 вес.%, относительно общего сухого веса конечных гранул, помещают в контейнер для материала и однородный псевдоожиженный слой формируют введением потока псевдоожижающего газа. Общеизвестные галеновые наполнители и носители с небольшим размером частицы, которые в то же время имеют большую площадь поверхности и нерастворимы или только частично растворимы в воде, оба подходят для производства гранул. В качестве примеров подходящих наполнителей и носителей, имеющих свойства, описанные выше, можно упомянуть микрокристаллическую целлюлозу (коммерчески доступная, например, под названием Avicel PH 101), поперечно-сшитую натрийкарбоксиметилцеллюлозу (коммерчески доступная, например, под названием Ac-Di-Sol), поперечно-сшитый поливинилпирролидон (коммерчески доступный, например, под названием Полипласдон) или смеси этих веществ, и соотношения смешивания можно выбрать по желанию в широком диапазоне и снова смеси эквивалентных частей по весу этих веществ являются предпочтительными. Доказано, что микрокристаллическая целлюлоза или поперечно-сшитая натрийкарбоксиметилцеллюлоза хорошо, в частности, подходят для этой цели.

В качестве псевдоожижающего газа можно использовать сухой воздух очень простым образом без какого-либо недостатка относительно качества и стабильности экстрактивных веществ. Однако, другие газы, которые являются инертными по отношению к экстрактивным веществам, такие как, например, азот, также, конечно, подходят для формирования псевдоожиженного слоя. Общая выработка псевдоожижающего газа в час зависит от размера гранулятора с псевдоожиженным слоем и составляет до, например, 500-3000 $м^3$/ч для номинального объема контейнера для материала на 60 л. Как только однородный псевдоожиженный слой сформировался в результате давления потока, распыление водного раствора экстрактивных веществ можно начинать. Для этой цели преимущественно применяют концентрированные водные растворы, которые включают до 50 вес.%, предпочтительно 15-25 вес.%, экстрактивных веществ и объемы которых вычисляются так, чтобы общее количество распыленных экстрактивных веществ составило по меньшей мере 50 вес.%, предпочтительно 55-70 вес.%, относительно общего сухого веса полученных гранул.

Эти растворы дополнительно содержат 0,2-2 части по весу водорастворимого связующего вещества, предпочтительно 0,5-1 часть по весу на 10 частей по весу экстрактивных веществ. Весовое соотношение связующего вещества в конечных гранулах составляет затем, например 1-10 вес.%, предпочтительно 2-6 вес.% относительно общего сухого веса гранул.

Подходящие связующие вещества для производства гранул представляют собой общепринятые галеновые водорастворимые связующие вещества, такие как пептизированный крахмал, водорастворимая целлюлоза, такая как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, или другие водорастворимые высокомолекулярные соединения, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и подобные. Полимеры 1-винил-2-пирролидона, которые коммерчески доступны, например, под названием Kollidon K 25 или Kollidon 90, применимы с особым предпочтением.

Температуру псевдоожижающего газа, втекающего во время процесса распыления, и норма распыления, при которых водный раствор экстрактивных веществ распыляют вместе со связующим веществом на псевдоожиженные наполнители и носители, зависит от количества вспомогательных веществ, первоначально введенных, и от номинального объема контейнера материала гранулятора с псевдоожиженным слоем. В этой фазе способа температуру и норму распыления подбирают так, чтобы при температуре псевдоожиженного слоя 25-30°C, неизменное содержание воды 15-20 вес.% относительно общего веса было установлено в материале псевдоожиженного слоя и количество распыленной воды и той, которая испарилась, приблизительно соответствовало друг другу.

Для этой цели необходимы температуры псевдоожижающего газа приблизительно 30-80°C в зависимости от количества вводимых наполнителей и носителей и от размера контейнера для материала.

При указанных условиях формование пока не происходит. Наполнители и носителей остаются способными абсорбировать экстрактивные вещества, которые преимущественно не подвергают какому-либо значительному температурному стрессу в псевдоожиженном слое, в то время как основную часть воды удаляют, и получают мелкий текучий смешанный материал, который остается порошкообразным на этой первой фазе способа и имеет плохую склонность к агломерации.

Агломерация порошкообразного материала для формирования гранул до желаемого размера получена в способе увеличением содержания воды в псевдоожиженном слое до 35-45 вес.%, предпочтительно до 38-40 вес.%. Для этой цели содержание воды может быть увеличено или во время самого процесса распыления, если основная часть желаемого количества экстрактивных веществ уже была распылена, или если распыление экстрактивных веществ было завершено. В особо преимущественном варианте осуществления способа основная часть раствора, который включает экстрактивные вещества и связующее вещество, например, 75-85% по объему, в зависимости от концентрации экстрактивных веществ, общего объема распыляемого раствора распыляют при условиях, которые указаны выше и которые не приводят к агломерации смешанного материала, в то время как остающуюся часть объема раствора распыляют, температура втекающего псевдоожижающего газа понижается и/или норма распыления возрастает, так что большее количество воды распыляется, чем может испариться одновременно и, следовательно, содержание воды псевдоожиженного слоя растет до объема, необходимого для агломерации и гранулирования.

Также возможно, однако, распылять общий объем раствора при условиях, которые не приводят к агломерации, и затем увеличить содержание воды в псевдоожиженном слое до объема, необходимого для грануляции распылением в чистой воде.

Как только содержание воды в псевдоожиженном слое превышает значение приблизительно 35 вес.%, агломерация начинается, и даже получают однородные гранулы.

Во время всего этапа грануляции содержание воды в пределах, указанных выше, поддерживают в материале псевдоожиженного слоя. В зависимости от регулирования содержания воды, гранулы, которые имеют диаметр в диапазоне от 0,03 до 2 мм, предпочтительно 0,05-1 мм, можно получить воспроизводимо этим способом.

Когда гранулы желаемого размера сформированы, начинается фаза сушки поднятием температуры псевдоожижающего газа. Температуру псевдоожижающего газа здесь преимущественно выбирают так, чтобы для мягкой обработки экстрактивных веществ температура гранулы в псевдоожиженном слое не

превышала 30-32°С. Сушка заканчивается, как только температура гранулы возрастает. Для удаления оставшейся воды температуре гранул можно позволить возрасти за короткий период, например 5-15 мин, до 40-45°С, преимущественно 40-43°С, без отрицательного действия на стабильность экстрактивных веществ и качество гранул. В данном случае получают гранулы с максимальным содержанием воды приблизительно 1,5-3 вес.% относительно общего веса.

Этот способ эффективен, прост и легко воспроизводим. Производство 58 кг сухих гранул, готовых для сжатия, из водного концентрата экстрактивных веществ из депротеинизированной крови телят занимает, например, только приблизительно 7 часов в беспрерывной операции, тогда как сублимационная сушка того же количества, выполненная согласно последнему слову техники, одна занимает приблизительно 7-9 дней.

Следующий пример описывает производство гранул.

А)

3000 г смеси равных частей по весу Avicel PH 101 (микрокристаллическая целлюлоза) и Полипласдона (поперечно сшитый поливинилпирролидон) помещают в контейнер для материала гранулятора с псевдоожиженным слоем, имеющий номинальный объем 7 л, и однородный псевдоожиженный слой формируют введением потока сухого воздуха при расходе 500 м в час и температуре 80°С.

20 л 20% водного раствора экстрактивных веществ смешивают с 1 л 20% водного Kollidon раствора, поданного с помощью перистальтического насоса к двухкомпонентной насадке, и распылили в псевдоожиженный слой. Норму распыления контролируют так, чтобы температура псевдоожиженного слоя 28-30°С и неизменное содержание воды материала псевдоожиженного слоя приблизительно 15 вес.% установились в грануляторе с псевдоожиженным слоем, количество распыленной воды и той, которая испарилась, было в балансе и не наблюдалось никакой агломерации.

Средняя норма распыления для поддержания этих условий составляет 70 г раствора в минуту. После того как распылили приблизительно 3/4 общего объема раствора, температура воздуха на входе понижается до 30°С, и остаток объема раствора распыляют при той же норме распыления. Неизменное содержание воды в псевдоожиженном слое затем растет, и агломерация порошка начинается при содержании воды 38-40 вес.%. Грануляция продолжается при этом содержании воды, пока не сформируются гранулы диаметром от 0,06 до 0,8 мм от общего количества порошка. После завершения распыления температуру воздуха на входе повышают снова до 60-80°С, и фаза сушки, таким образом, начинается. Температура гранул во время сушки составляет 30-32°С. Сушку заканчивают, если температура гранул растет. Для удаления оставшейся воды температуру гранул удерживают в течение 15 мин при 43°С. Это дает 7350 г гранул, имеющих следующие свойства:

| | |
|---|---|
| **Содержание экстрактивных веществ** | **544,2 мг/г гранул** |
| **Kollidon K 25** | **27,3 мг/г гранул** |
| **Avicel PH 101** | **204,0 мг/г гранул** |
| **Полипласдон** | **204,0 мг/г гранул** |
| **Содержание остаточной воды** | **приблизительно 20 мг/г гранул, что соответствует приблизительно 2%** |
| **Диаметр** | **от 0,08 до 0,8 мм** |

В)

Эксперимент, пример 1А), повторяют, 3000 г микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 101) применяют в качестве наполнителя или носителя и 1 л 20% водного раствора Kollidon 90, полимера 1-винил-2-пирролидона, добавляют в качестве связующего вещества для раствора экстрактивных веществ.

Это дает гранулы, имеющие следующие свойства:

| | |
|---|---|
| Содержание экстрактивных веществ | 544,2 мг/г гранул |
| Kollidon 90 | 27,3 мг/г гранул |
| Avicel PH 101 | 408 мг/г гранул |
| Содержание остаточной воды | приблизительно 20 мг/г гранул, что соответствует приблизительно 2% |
| Диаметр | от 0,08 до 0,8 мм |

C)

15000 г Avicel PH 101 (микрокристаллическая целлюлоза) и 10000 г AC-DI-Sol (поперечно сшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза) поместили в контейнер для материала гранулятора с псевдоожиженным слоем, имеющий номинальный объем 60 л. Однородный псевдоожиженный слой поддерживают введением воздуха при расходе 800 $м^3$/ч и при температуре 80°C. 166,6 л 20% водного раствора экстрактивных веществ смешивают с раствором 1660 г Kollidon K 25 в 16,6 л воды, подаваемых внутрь с помощью перистальтического насоса (3 насадки, имеющие 1,2 мм отверстие насадки) и распылили в псевдоожиженный слой. При норме распыления приблизительно 600 г раствора Актовегин®/Kollidon в минуту неизменное содержание воды приблизительно 15% и температура 30-32°C установились в псевдоожиженном слое.

После того, как 140 л распыляют при этих условиях, температуру воздуха на входе понижают до комнатной температуры, и содержание воды таким образом возрастает, и фаза агломерации начинается. После завершения распыления гранулы, сформированные в грануляторе с псевдоожиженным слоем, сушат при температуре воздуха на входе 80°C.

Сухие гранулы имеют следующие свойства:

| | |
|---|---|
| Объемная плотность | 0,53 г/$см^3$ |
| Плотность утряски | 0,63 г/$см^3$ |
| Текучесть | 12,30 г/$см^2$ секунда |
| Содержание воды | 1,6% |
| Размер частицы | 60-500 мкм |

D)

22000 г микрокристаллической целлюлозы (Avicel PH 101) поместили в контейнер для материала гранулятора с псевдоожиженным слоем, имеющий номинальный объем 60 л. Однородный псевдоожиженный слой поддерживают введением воздуха при расходе 800 $м^3$/ч и при температуре 70°C. 166,6 л 20% водного раствора Актовегина® (экстрактивные вещества из депротеинизированной крови телят) смешивают с раствором 1660 г Kollidon 90 (полимер 1-винил-2-пирролидона) в 16,6 л воды, подаваемых внутрь с помощью перистальтического насоса (3 насадки, имеющие 1,2 мм отверстие насадки) и распылили в псевдоожиженный слой. При начальной норме распыления приблизительно 600 г раствора Актовегин® /Kollidon 90 в минуту, неизменное содержание воды приблизительно 15% и температура 30-32°C установились в псевдоожиженном слое.

После 2,5 ч при той же температуре воздуха на входе норма распыления возрастает до 900 г/мин и фаза агломерации усиливается. После окончания распыления, сформированные гранулы высушили в грануляторе с псевдоожиженным слоем при температуре воздуха на входе 70°C.

Сухие гранулы имеют следующие свойства:

| | |
|---|---|
| Объемная плотность | 0,53 г/$см^3$ |
| Плотность утряски | 0,63 г/$см^3$ |
| Текучесть | 12,30 г/$см^2$ секунда |
| Содержание воды | 1,6% |
| Размер частицы | 60-500 мкм |

Пример 3

3) Применение гранул для производства твердых лекарственных форм

Произведенные гранулы имеют высокое весовое соотношение экстрактивных веществ и, при однородном размере частицы, показывают превосходный режим потока, который позволяет им быть обработанными в твердые формы лекарственного препарата при хорошем конечном весе и высокой стабильности. Гранулы можно использовать для получения твердых форм лекарственного препарата, которые

включают экстрактивные вещества из депротеинизированной крови телят в качестве активного вещества. Предпочтительно, производят сжатые изделия, такие как таблетки, покрытые таблетки, ядра таблеток или другие сжатые продукты любой желаемой формы и размера. Гранулы могут быть сжаты непосредственно при или после добавления дополнительных вспомогательных веществ, известных среди галеновых препаратов, таких как связующие вещества таблеток, наполнители, консерванты, средства, разделяющие таблетки, и подобные. Природа и количество этих вспомогательных веществ зависит от желаемой механической прочности и степени растворения сжатого продукта.

Подходящими примерами таких вспомогательных веществ для добавления перед сжатием являются стеараты, такие как стеарат магния, стеарат кальция и подобные, или другие скользящие вещества, обычно применяемые в изготовлении таблеток, например, тальк или сложный глицериновый эфир насыщенных природных жирных кислот, такие как коммерчески доступные, например, под названием Прецирол, в количестве 1-10 вес.% относительно общего веса полученного препарата.

Конечные препараты включают, например, 150-600 мг экстрактивных веществ на единицу дозы.

Твердые формы лекарственного препарата, полученные с применением гранул, не показывают какое-либо обесцвечивание даже при длительном хранении при комнатной температуре и имеют более постоянные параметры качества.

Ниже раскрыто применение гранул для производства твердых лекарственных форм.

A)

Ядра таблеток

7200 г гранул, полученных согласно примеру 1A), смешивают с 60 г стеарата магния и 40 г талька и сжимают в ротационной пеллетирующей машине при усилии сжатия 78,5-150 Н/мм$^2$ для получения ядер таблеток весом 365 мг. Это дает ядра таблеток, имеющие следующие свойства:

| **Свойства ядра:** | | **Композиция:** | |
|---|---|---|---|
| **Диаметр** | **10,0 мм** | **Экстрактивные вещества** | **200 мг** |
| **Толщина** | **5,5 мм** | **Полипласдон** | **75 мг** |
| **Прочность** | **115 Н** | **Avicel PH 101** | **75 мг** |
| **Трение (4 минуты)** | **20,1%** | **Kollidon K 25** | **10 мг** |
| **Разделение** | **8-10 минут** | **Тальк** | **2 мг** |
| | | **Стеарат Mg** | **3 мг** |

Эти ядра таблеток имеют постоянное содержание экстрактивных веществ и не показывают ухудшения качества или обесцвечивание при хранении в течение 24 месяцев при комнатной температуре.

B)

Таблетки

7200 г гранул, полученных согласно примеру 1A), смешивают с 60 г стеарата магния и 40 г талька и сжимают в ротационной пеллетирующей машине при усилии сжатия 98,1-196,2 Н/мм$^2$ для получения таблетки весом 730 мг. Это дает таблетки, имеющие следующие свойства:

| **Свойства таблетки:** | | **Композиция:** | |
|---|---|---|---|
| **Продолговатая таблетка** | | | |
| **Длина** | **18 мм** | **Экстрактивные вещества** | **400 мг** |
| **Ширина** | **7 мм** | **Полипласдон** | **150 мг** |
| **Толщина** | **6,7 мм** | **Avicel PH 101** | **150 мг** |
| **Прочность** | **180 Н** | **Kollidon K 25** | **20 мг** |
| **Трение (4 мин.)** | **0,1%** | **Тальк** | **4 мг** |
| **Разделение** | **10 минут** | **Стеарат Mg** | **6 мг** |

Пример 4

4) Результаты получили из клинических испытаний, применяя депротеинизированный гемодериват Актовегин®

Объектом были рандомизированные, регулируемые клинические испытания для оценки эффективности и безопасности непрерывного лечения, применяя внутривенные (IV) вливания Актовегина® (2000 мг) ежедневно в течение 20 дней с последующим пероральным введением (1800 мг/день) в течение 140 дней пациентам с диабетической невропатией (DPN).

**Общий вывод исследования клинических испытаний**

Общий вывод клинического испытания был, что непрерывное IV и пероральное лечение Актовегином® более 160 дней улучшило невропатические симптомы, VPT, сенсорную функцию и качество жизни у пациентов с диабетом 2 типа при диабетической невропатии (DPN). Результаты представлены ниже.

**Полный исследовательский протокол клинических испытаний**

Следующие примеры основаны на результатах исследования со следующим протоколом исследования для клинических испытаний. Протокол исследования был мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, параллельной группы клиническое испытание, предназначенное для оценки эффективности и безопасности депротеинизированной телячьей крови, Актовегин®, у пациентов с диабетом 2 типа с симптоматической диабетической периферической невропатией (DPN). В общем 26 центров в России, Украине, Казахстане были вовлечены, и общее число рандомизированных пациентов первоначально составило 569.

В этом мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом испытании в общем 567 пациентов с диабетом 2 типа получали IV вливания Актовегина® (2000 мг/день) (n=281) или плацебо (n=286) один раз в день в течение 20 дней с последующими тремя таблетками Актовегина® (1800 мг/день) или плацебо три раза в день в течение 140 дней. Общую шкалу симптомов (TSS) нижних конечностей и порог вибрационной чувствительности (VPT) применяли в качестве комбинированных первичных конечных измерений, вычисленных как площадь под кривой (AUC) из повторяющихся отметок, деленная на длительность воздействия. Вторичные конечные точки включали отдельные TSS симптомы, комбинированную шкалу симптомов невропатии для нижних конечностей (NIS-LL) и качество жизни (SF-36).

Полные результаты представлены ниже: TSS значительно улучшилась во время лечения Актовегином® по сравнению с плацебо как оценивают с помощью AUC (-0,56 значений, 95% CI: -0,85, -0,27; p=0,0003) и от начала до 160 дней (-0,86 значений, 95% CI: -1,22, -0,50; p<0,0001). VPT (5 участков на ступню) уменьшился на 3% более с Актовегином® , чем с плацебо, как оценивают с помощью AUC (95% CI: 0%, 6%; p=0,084) и на 5% более после 160 дней (95% CI: 1%, 9%; p=0,017). NIS-LL сенсорная функция, которая оценивалась с помощью AUC, значительно улучшилась с Актовегином® в сравнении с плацебо после 160 дней (-0,25, 95% CI: 0,46, -0,04; p=0,021), как в опроснике по качеству жизни SF-36. Не было отличий в возникновении нежелательных событий между группами.

**Исследовательский протокол клинического испытания в деталях**

Пациентов наблюдали приблизительно 6 месяцев от скринингового визита до конца периода перорального лечения с оценкой эффективности при скрининге, при каждом 5-м визите вливания и каждые 4 недели во время периода перорального лечения. Нежелательные события (AE) оценивали при всех визитах. Получили одобрение от местных комиссий по этическим нормам поведения, и все пациенты предоставили письменное информированное согласие. После максимального периода скрининга 5 дней, в общем 569 пациентам с диабетом 2 типа с симптоматической диабетической периферической невропатией (DPN) случайно назначили посредством сервиса интерактивного речевого ответа (IVRS) лечение с или Актовегином® (Nycomed Austria GmbH), или плацебо. Для обеспечения однородности популяции, процедуру рандомизации разделили в зависимости от участка и присутствия или отсутствия лечения инсулином. Лечение состояло из 20 IV вливаний один раз в день (Актовегин® 20% с 8 мг/мл или плацебо в 250 мл хлорида натрия 0,9%, норма вливания: 2 мл/мин) в течение 20-36 дней, с последующими тремя таблетками (200 мг Актовегина® на покрытую таблетку или плацебо) три раза в день в течение 140 дней, с допущенным отклонением 125-155 дней. В анализе с назначенным лечением (ITT) популяции средние (диапазон) периоды IV и пероральное лечение составляли 25 (1-38) дней и 146 (17-169) дней для Актовегина® и 25 (1-37) дней для плацебо, соответственно. Все флаконы, содержащие раствор для вливания (активный и плацебо) были одинаковые и имели непрозрачное пластиковое покрытие, в то время как трубки для вливания были изготовлены в цветном пластиковом материале. До затемнения, т.е. до нанесения пластикового покрытия, флаконы хранили в течение ≥3 месяцев и раствор проверяли визуально на наличие посторонних тел. Покрытые таблетки (активные и плацебо) были одинаковыми по размеру и виду.

Критерии включения были: возраст 18-65 лет; диабет 2 типа согласно критериям Американской ассоциации по диабету (American Diabetes Association, Care 32, Suppl 1: S62-S67, 2009); признаки симптоматической DPN, т.е. общая шкала симптомов (TSS) ≥ 6 и комбинированная шкала симптомов невропатии для нижних конечностей (NIS-LL) ≥ 2; порог вибрационной чувствительности (VPT) ≤30 В; ощутимый пульс задней большеберцовой артерии и дорсальной артерии стоп; HbA1c <10%; пациент, способный посещать центр в течение периода испытаний; стабильная доза трициклических антидепрессантов, противосудорожных средств, мексилетина или нейролептиков у пациентов, получающих эти лекарственные средства от невропатической боли в течение последнего месяца; приемлемый способ контрацепции (гормональные пилюли, пластыри, импланты, инъекции или внутриматочное устройство) у пациентов женского пола детородного возраста; и отрицательный тест на беременность до 1-й дозы исследуемого медицинского препарата. Критерии исключения включали известную аллергию на Актовегин® или подобные препараты; асимметричную невропатию туловища или ближайших нижних конечностей; язву ступней или инфекцию; острую сердечную недостаточность, отек легких, олигурию, анурию или общий отек; полиневропатию из-за причин, отличных от диабета; госпитализацию из-за DPN в течение последнего месяца; предварительное применение медицинских препаратов, таких как изониазид, нитрофуран-

тоин, винкристин и фенитоин; применение церебролизина, α-липоевой кислоты, опиатов, чрескожной электрической стимуляции нерва или иглоукалывания в течение последнего месяца; психические, психиатрические или другие условия, которые должны содержать совокупность данных и понимание письменной и устной информации, данной в испытании; настоящее и/или предыдущее злоупотребление алкоголем; и креатинин сыворотки крови >120 мкмоль/л.

**Исследование клинических испытаний в деталях**

Ниже раскрыто описание предрасположенности пациентов, их демографические данные, начальные характеристики относительно их заболевания. В общем осмотрели 661 пациента и 569 пациентов рандомизировали, 567 из них подвергли действию исследуемого лекарственного средства (ITT популяция), и 513 из них завершили все оценки в исследовании, давая уровень исключения 9,8%. Популяция, выполнившая условия протокола, (PP) состояла из 506 пациентов. Поток пациентов в испытании показан на диаграмме потока на фиг. 1. Полные демографические и клинические характеристики пациентов показаны в табл. 1 с последующими другими таблицами, раскрывающими дополнительные детали демографических и клинических характеристик пациентов.

Параметры безопасности были:

Физическое исследование и оценку основных показателей состояния организма и параметры безопасности в лаборатории выполнили при скрининге и после периодов IV и перорального лечения. Уровень глюкозы в крови натощак измеряли в те же интервалы времени, что и TSS. HbA1c измерили при скрининге, после периода вливания и после 2 и 5 месяцев перорального лечения.

Таблица 1. Демографические, лабораторные параметры и параметры эффективности у популяции с назначенным лечением вначале

| | Актовегин® (n=281) | Плацебо (n=286) |
|---|---|---|
| Возраст (лет) | 55,7 ± 6,4 (31-65) | 55,6 ± 6,3 (29-65) |
| Пол (% мужчин) | 31 | 27 |
| Раса (Кавказец/Монгол) (%) | 95/5 | 93/7 |
| BMI (индекс массы тела) ($кг/м^2$) | 30,6 ± 5,5 (19,5-55,8) | 30,7 ± 4,8 (18,7-49,5) |
| Рост (см) * | 166,8 (149-190) | 166,4 (150-189) |
| Вес (кг) * | 85,2 (45-170) | 84,9 (51-146) |
| Систолическое кровяное давление (мм. рт. ст.) | 134,6 ± 12,5 (100-180) | 135,2 ± 12,7 (105-176) |
| Диастолическое кровяное давление (мм.рт.ст.) | 81,1 ± 7,3 (60-104) | 81,6 ± 7,4 (60-104) |
| Сердечный ритм (число ударов в минуту) | 74,1 ± 6,4 (55-98) | 74,8 ± 6,0 (52-94) |
| Курящие (%) | 10 | 15 |
| Употребляющие алкоголь (%) | 58 | 53 |
| Лечение инсулином (%) | 41 | 41 |

| | | |
|---|---|---|
| Продолжительность диабета (лет) | 8,4 ± 6,4 (0-35) | 7,9 ± 6,7 (0-36) |
| Продолжительность невропатии (лет) | 2,9 ± 3,0 (0-18) | 2,5 ± 2,8 (0-20) |
| Ретинопатия (%) | 26 | 19 |
| Нефропатия (%) | 5 | 4 |
| Сердечные расстройства (%) | 41 | 33 |
| Заболевания периферической артерии (%) | 11 | 10 |
| Гипертензия (%) | 79 | 81 |
| HbA1c (%) | 7,9 ± 1,5 (3,5-11,7) | 7,7 ± 1,5 (2,9-9,9) |
| Уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л) | 8,4 ± 2,2 (3,5-15,5) | 8,3 ± 2,3 (4,1-17,2) |
| TSS | 8,3 ± 1,7 (6,0-14,6) | 8,4 ± 1,6 (6,0-14,0) |
| VPT (вольт) | 19,7 ± 6,3 (7,2-30,0) | 20,0 ± 5,8 (7,5-30,2) |
| NIS-LL | 8,4 ± 6,5 (2,0-41,0) | 8,8 ± 7,3 (0,0-54,0) |
| SF-36 физическое здоровье | 39,8 ± 7,7 (17,2-61,2) | 39,9 ± 7,5 (15,7-59,7) |
| SF-36 психическое здоровье | 39,8 ± 11,(7,9-63,8) | 39,9 ± 10,3(12,4-67,1) |
| - Образование язв на ступнях | 6 | 2 |
| - Инфекции на ступнях | 0 | 6 |
| Другое | 1 | 1 |
| | | |
| Сопутствующие заболевания (SOC, >20%) | | |
| Всего | 98% | 96% |
| Васкулярные расстройства | 84% | 85% |
| - Расстройства глаз | 38% | 39% |
| -Гепатобилиарные расстройства | 35% | 29% |
| -Метаболические расстройства/ расстройства питания | 24% | 23% |
| - Расстройства нервной системы | 28% | 18% |
| - Желудочно-кишечные расстройства | 24% | 20% |
| Основные изменения от начала до конца лечения представлены выше. Таким образом, данные представляют среднее ±SD, если не указано другое. Исследовательский анализ отдельных TSS симптомов, усредненный за продолжительность лечения (т.е. $TSS_{среднее}$ или $TSS_{AUC}$ указана в скобках для некоторых значений. | | |

Предрасположенность пациентов

| Опытное лечение | Актовегин® | Плацебо |
|---|---|---|
| Рандомизированных по лечению | 283 | 286 |
| Получали вливания | 281 | 286 |
| Получали таблетки | 268 | 271 |
| Отмененных | 30 | 26 |
| - Нежелательные события | 9 | 11 |
| - Отказавшиеся | 11 | 9 |
| - Непрошедшие | 3 | 3 |
| - Другое | 7 | 3 |
| ITT набор анализа | 281 | 286 |
| PP набор анализа | 250 | 256 |

В качестве свидетельства однородности не было зафиксировано никаких клинически соответствующих начальных различий между группами для любого из приведенных параметров. TSS, усредненная за все время курса исследования, составляла на 0,56 пунктов ниже среди пациентов в группе Актовегин® по сравнению с группой плацебо (p=0,0003, 95% CI: 0,27; 0,85). При анализе от начала до 160 дней TSS улучшилась на 0,86 пунктов на Актовегин® по сравнению с плацебо (p<0,001; 95% CI: 0,50; 1,22). VPT уменьшился на 3% более в группе Актовегин® по сравнению с группой плацебо (p=0,08, 95% CI: 0%, 6%) при усреднении в течение курса испытания, и на 5% более после 160 дней (p=0,017, 95% CI: 1%, 9%).

Средний эффект Актовегина® на TSS значения варьирует по центрам от -2,93 (95% CI: -4,27, -1,60) до 1,19 пунктов (95% CI: -0,67, 3,04) с очевидным взаимодействием лечение-на-центр (p<0,001). Эффект

Актовегина® на значения VPT также варьирует по центрам от снижения на 21% (95% CI: 9%; 31%) до повышения на 11% (95% CI: -9%; 35%) с очевидным взаимодействием лечение-на-центр (p=0,02). Не было замечено никаких различий в начальных конечных точках между пациентами с или без лечения инсулином. Кроме того, не было статистически значимого взаимодействия эффекта лечения с привычками курения или употребления алкоголя (данные не приведены).

Средние значения TSS и VPT во время фаз IV и перорального лечения испытания представлены на фиг. 4 и 8. Наблюдали относительно высокий эффект плацебо в TSS. Норма ответа после 160 дней, если определять как клинически значимое снижение в TSS на ≥ 50%, составляла 73% в группе Актовегин® и 61% в группе плацебо. Изменения в отдельных показателях результатов от начала до конца лечения в ITT популяции показаны в табл. 2 ниже.

Таблица 2. Изменения в отдельных показателях результатов от начала до конца лечения в ITT популяция, которую лечили Актовегином® (n=276) или плацебо (n=280)

| | Актовегин® (n=276) | Плацебо (n=280) | Разница (95% CI) | P-значение |
|---|---|---|---|---|
| TSS | -5,5 ± 2,6 | -4,7 ± 2,9 | -0,86 (-1,22, -0,50) | <0,0001 |
| Колющая боль | -1,2 ± 1,2 | -1,0 ± 1,2 | -0,20 (-0,32, -0,08) | 0,002 |
| Жгучая боль | -1,5 ± 1,1 | -1,3 ± 1,2 | -0,26 (-0,38, -0,14) | <0,0001 |
| Парестезия | -1,3 ± 1,1 | -1,2 ± 1,1 | -0,21 (-0,33, -0,09) | 0,0007 |
| Онемение | -1,4 ± 1,1 | -1,2 ± 1,1 | -0,24 (-0,38, -0,10) | 0,0010 |
| VPT (вольт) | -3,6 ± 4,5 | -2,9 ± 4,7 | -5% (-9%, -1%) | 0,017 |
| NIS-LL | -3,9 ± 4,7 | -3,7 ± 5,0 | -0,48 (-1,01, 0,06) | 0,080 |
| NIS-LL сенсорная функция | -2,1 ± 2,1 | -1,7 ± 2,1 | -0,38 (-0,64, -0,12)) | 0,005 |
| NIS-LL рефлексы | -0,5 ± 1,3 | -0,6 ± 1,3 | -0,05 (-0,22, 0,12) | 0,571 |
| NIS-LL мышечная сила | -1,3 ± 3,1 | -1,4 ± 3,3 | -0,06 (-0,38, 0,26) | 0,731 |
| SF-36, физическое здоровье | 4,4 ± 7,0 | 3,6 ± 7,1 | 0,91 (-0,18, 2,00) | 0,101 |
| SF-36, психическое здоровье | 5,5 ± 10,6 | 3,8 ± 10,1 | 1,53 (0,17, 2,88) | 0,027 |
| Данные являются средним ±SD, если не указано другое. | | | | |

Первые две колонки представляют грубую в пределах группы разницу в течение времени. Последние две колонки представляют модель - откорректированные различия между группой в развитии в течение времени. TSS = общая шкала симптомов, VPT = порог вибрационной чувствительности, NIS-LL = шкала симптомов невропатии для нижних конечностей.

TSS и ее отдельные невропатические симптомы, а также VPT, были снижены значительно больше после 160 дней лечения Актовегином® , чем с плацебо (все p<0,05). NIS-LL имела тенденцию к улучшению с Актовегином® по сравнению с плацебо после 160 дней (p=0,08) из-за значительно улучшенной сенсорной функции нерва (p=0,005), но не мышечной силы (p=0,731) или мышечных рефлексов (p=0,571). Сфера психического здоровья по SF-36 значительно улучшилась после 160 дней лечения Актовегином® по сравнению с плацебо (p=0,027), тогда как изменения в сфере физического здоровья значительно не отличались между группами (p=0,101). После 160 дней HbA1c уменьшился на -0,15±1,48% в группе Актовегин® и возросло на 0,10±1,65% в группе плацебо (p=0,04 между группами). Уровень глюкозы в крови натощак уменьшился от начала до конца исследования на -0,40±2,66 ммоль/л в группе Ак-

товегин® и на -0,18±2,51 ммоль/л в группе плацебо (p=0,19 между группами).

Анализ безопасности не показал никаких значимых различий в возникших после лечения нежелательных событиях (TEAE) или серьезных нежелательных событиях (SAE) между группами. Было 186 TEAE у 92 пациентов в группе Актовегин® , в то время как 198 TEAE возникло у 100 пациентов в группе плацебо. Из этих TEAE, 41 (22%) и 35 (18%) рассматривали как вероятно или возможно относящиеся к Актовегину® и плацебо соответственно. Десять SAE отмечались у 7 пациентов во время лечения Актовегином® , в то время как 11 SAE возникали у 10 пациентов, которых лечили плацебо. Наиболее частыми SAE были сердечные расстройства (7 событий у 6 пациентов) и инфекции (5 событий у 5 пациентов). Во время исследования смертей не было.

**Детальное заключение исследования клинических испытаний**

Результаты этого мультицентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания показали, что лечение симптоматической DPN с IV вливаниями Актовегина® (2000 мг) один раз в день в течение 20 дней с последующим пероральным введением (1800 мг/день) в течение 140 дней улучшило невропатические симптомы как отмечено с помощью TSS, VPT на обеих ступнях, составной части сенсорной функции нерва NIS-LL и качества жизни, о чем свидетельствует сфера психического здоровья по SF-36. Это испытание также подтвердило благоприятный профиль безопасности Актовегина, который был продемонстрирован в предыдущих контролируемых клинических испытаниях и в течение почти 50 лет опыта продаж.

Значимость наблюдаемого эффекта лечения в этом испытании заслуживает комментария. Единодушная группа специалистов предварительно предположила, что клинически значимая разница между активным лечением и плацебо для изменений в положительных сенсорных симптомах сначала составляет 0,834 значений на 10-значной шкале и одно значение на шкале, подобной TSS, если применяют среднее нескольких признаков симптома (Apfel SC et al., J Neurol Sci 189: 3-5, 2001). В качестве основного различия для изменений в TSS между Актовегином® и плацебо после 160 дней были 0,86 пунктов, мы полагаем, что лекарственное средство оказывает клинически значимый эффект на основные невропатические симптомы. Однако неотъемлемый предшественник для эффективного модифицирующего заболевание лечения лекарственным средством является благоприятным толчком к природной прогрессии DPN, которая первично приводится в движение сенсорными невропатическими дефицитами (нарушениями) скорее, чем симптомами. В этом испытании наблюдали улучшение и для невропатических симптомов (TSS симптомы) и для сенсорных дефицитов (VPT), NIS-LL сенсорного компонента. Повышенный VPT является независимым фактором риска для развития диабетической язвы ступней. В 1-й год потенциального мультицентрового исследования риск первой язвы ступней возрос на 5,6% с повышением каждого вольта в VPT в начале (Abbott CA et al., Diabetes Care 21: 1071-1075, 1998). В настоящем испытании улучшение в VPT от начала до конца исследования было значительно больше в группе Актовегин® в сравнении с группой плацебо (межгрупповая разница: 5, 95% CI: 1, 9%, p=0,017). Под начальным значением приблизительно 20 В подразумевается, что VPT улучшился на один вольт больше в группе Актовегин® , чем в группе плацебо, отражает клинически соответственное улучшение. Таким образом, наблюдаемый эффект Актовегина® на VPT возникает, чтобы отражать клинически соответственное улучшение.

Это исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, возможно неудивительно, что в общем из 26 центров из трех стран, участвующих в этом испытании, обнаружен эффект взаимодействия центров лечения. Хотя была выполнена интенсивная подготовка с целью стандартизации всех необходимых процедур, ожидались внутрицентровые вариации. Однако было заверено, что наблюдаемые эффекты лечения сохраняются после подходящего регулирования для центра. Во-вторых, лечение Актовегином® связано с легким улучшением в уровнях HbA1c, что приводит к средней разнице в сравнении с плацебо 0,25%. При регулировании для изменения HbA1c, эффект лечения на TSS уменьшился от 0,86 до 0,83 пунктов. Таким образом, хотя эффект Актовегина® на HbA1c был статистически значимым, а также потенциально преимущественным, мы рассматриваем размер эффекта маловероятным для введения систематической ошибки оценки относительно подходящего эффекта Актовегина® на TSS. В-третьих, не применяли никаких объективных тестов функции периферийных нервов, таких как исследования нервной проводимости, которые могут быть более чувствительны к эффекту лечения Актовегином®, чем VPT, в качестве психологических измерений. В-четвертых, был отмечен относительно высокий эффект плацебо на TSS. В группе плацебо норма ответа, если определять как клинически значимое снижение в TSS ≥ 50%, достигла 61%. Несмотря на такой эффект плацебо, соответствующая норма ответа в группе Актовегин® 73% может считаться клинически уместной, так как относительное преимущество Актовегина® относительно плацебо составляло приблизительно 20%. Недавний метанализ показал, что эффект плацебо не достигает постоянства даже после 19 недель лечения, но имеет тенденцию к продолжению (Quessy SN и Rowbotham MC, Pain 138: 479-483, 2008). Таким образом, длительное улучшение симптомов, таких как боль, в группе плацебо с повышающейся длительностью испытания делает сложным проявление превосходства активного лекарственного средства над плацебо.

Механизм, по которому Актовегин® проявляет свой эффект на невропатические симптомы, не ясен, но описан в следующих ссылках:

Kuninaka T. et al. J Cell Physiol 146: 148-155, 1991; Obermaier-Kusser B et al., Biochem J. 261: 699-705, 1989; Jacob S. et al. Arzneimittelforschung 46: 269-272, 1996; Kuninaka T. et al. J Cell Physiol 146: 148-155, 1991; De Groot et al., Res Comm Chem Path Pharm 68: 125-128, 1990; Cameron NE et al., Diabetologia 44: 1973-1988, 2001; Machicao F. et al., Biochem J. 266: 909-916, 1990; Gottschalk WK и Jarret L., Arch Biochem Biophys 261: 175-185, 1988; Fox JA et al., Proc Natl Acad Sci USA 84: 2663-2667, 1987. Не будучи связанным какой-либо теорией, предполагают, что Актовегин® проявляет инсулиноподобный эффект, что приводит к улучшению использования глюкозы прямым воздействием на клеточный метаболизм и энергетического баланса в отдельных клеточных системах.

В заключение, лечение Актовегином® IV в течение 20 дней и последующее пероральное лечение в течение 140 дней было безопасным и эффективным для улучшении невропатических симптомов, VPT, сенсорной функции нервов и психического здоровья у пациентов с диабетом 2 типа с симптоматической невропатией (DPN). Механизм, по которому Актовегин® проявляет эти благоприятные эффекты на функцию нервов, необходимо выяснить.

Две комбинированные первичные конечные точки были TSS и VPT. TSS оценивали при скрининге, после 5, 10, 15, и 20 вливания и каждые 4 недели (± 5 дней) во время периода перорального лечения.

Ниже приведены дополнительные детали результатов общей шкалы симптомов (TSS), и схема оценки TSS также освещена на фиг. 3.

Краткое описание TSS значений

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Начало | 281 | 8,3 | 6,0 | 14,6 | 286 | 8,4 | 6,0 | 14,0 |
| Конец вливаний | 276 | 4,4 | 0,0 | 10,7 | 280 | 4,9 | 0,0 | 11,7 |
| Конец исследования | 276 | 2,8 | 0,0 | 9,7 | 280 | 3,7 | 0,0 | 11,0 |

Профиль средней TSS представлен на фиг. 4. Первичный анализ TSS $_{\text{среднее}}$ (N=556).

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Актовегин® | 3,77 | 3,52 | 4,01 | |
| Плацебо | 4,33 | 4,08 | 4,57 | |
| Актовегин® – Плацебо | -0,56 | -0,85 | -0,27 | 0,0003 |

Краткое описание изменения в TSS в конце вливаний и конце исследования

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Конец вливаний | 276 | -3,8 | -11,6 | 2,0 | 280 | -3,6 | -12,3 | 1,7 |
| Конец испытания | 276 | -5,5 | -13,6 | 0,3 | 280 | -4,7 | -13,0 | 2,3 |

Исследующий анализ основного изменения TSS (N=556) от начала

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Средняя оценка лечения | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Конец испытания – Начало | -0,86 | -1,22 | -0,50 | <,0001 |
| Конец вливания – Начало | -0,34 | -0,66 | -0,02 | 0,0380 |

Исследующий анализ TSS среднее лечения при взаимодействии курения/употребления алкоголя

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Актовегин® / Плацебо | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Эффект лечения у пьющих/непьющих | | | | |
| Непьющие (n=458) | -,645 | -0,96 | -0,33 | |
| Пьющие (n=98) | -,147 | -0,84 | 0,55 | |
| Лечении x Взаимодействие с алкоголем | | | | 0,205 |
| | | | | |
| Эффект лечения у курящих / некурящих | | | | |
| Некурящих (n=486) | -,614 | -0,92 | -0,30 | |
| Курящие (n=70) | -,218 | -1,07 | 0,63 | |
| Лечении x Взаимодействие с курением | | | | 0,395 |

Фиг. 5 показывает количественное соотношение пациентов, которые достигали снижения TSS на X % или более, тогда как фиг. 6 показывает количественное соотношение пациентов, которые достигали снижения TSS на X единиц или более.

Исследовательский анализ отдельной TSS, усредненной в течение воздействия (N=556). Таким образом, данные в этой таблице соответствуют $TSS_{AUC}$. Значения, представленные в табл. 2, соответствуют средним результатам TSS.

| | | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Симптом | Эффект | Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Колющая боль | Актовегин® | 0,68 | 0,60 | 0,76 | |
| | Плацебо | 0,84 | 0,77 | 0,92 | |
| | Актовегин® – Плацебо | -0,16 | -0,25 | -0,07 | 0,0005 |
| | | | | | |
| Жгучая боль | Актовегин® | 0,81 | 0,72 | 0,89 | |
| | Плацебо | 0,99 | 0,91 | 1,07 | |
| | Актовегин® – Плацебо | -0,18 | -0,28 | -0,09 | 0,0002 |
| Покалывание | Актовегин® | 0,95 | 0,87 | 1,03 | |
| | Плацебо | 1,07 | 0,99 | 1,15 | |
| | Актовегин® – Плацебо | -0,12 | -0,22 | -0,02 | 0,0146 |
| Онемение | Актовегин® | 1,29 | 1,19 | 1,38 | |
| | Плацебо | 1,41 | 1,32 | 1,51 | |
| | Актовегин® – Плацебо | -0,12 | -0,24 | -0,01 | 0,0268 |

В следующих примерах детально представлены результаты порога вибрационной чувствительности (VPT). Схема оценки VTP показана на фиг. 7. VPT оценивали при скрининге после 5, 10, 15 и 20 вливания и каждые 4 недели (± 5 дней) во время указанного периода перорального лечения.

Краткое описание VPT значений

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Начало | 281 | 19,7 | 7,2 | 30,0 | 286 | 20,0 | 7,5 | 30,2 |
| Конец вливаний | 276 | 17,4 | 5,0 | 33,5 | 280 | 17,9 | 5,7 | 29,9 |
| Конец испытания | 276 | 16,2 | 3,9 | 30,3 | 280 | 17,2 | 4,2 | 31,6 |

Профили среднего VPT представлены на фиг. 8. Первичный анализ VTP $_{среднее}$* (N=556).

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Гео. Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Актовегин® | 16,24 | 15,83 | 16,66 | |
| Плацебо | 16,68 | 16,26 | 17,11 | |
| Актовегин® / Плацебо | 0,97 | 0,94 | 1,00 | 0,084 |

* = логарифмически преобразованный в анализе

Краткое описание изменения в VPT в конце вливаний и конце испытания

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Конец вливаний | 276 | -2,4 | -15,8 | 6,1 | 280 | -2,2 | -12,3 | 6,2 |
| Конец испытания | 276 | -3,6 | -20,6 | 9,5 | 280 | -2,9 | -20,2 | 13,4 |

Исследующий анализ среднего изменения VPT* (N=556) от начала

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Актовегин® / Плацебо | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Конец испытания – Начало (N=556) | 0,95 | 0,91 | 0,99 | 0,017 |
| Конец вливания – Начало (N=556) | 0,98 | 0,96 | 1,01 | 0,232 |

* = логарифмически преобразованный в анализе

Исследующий анализ VPT $_{среднее}$* лечения и взаимодействия курения/употребления алкоголя, ITT

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Актовегин® / Плацебо | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Эффект лечения у пьющих/непьющих | | | | |
| Непьющие (n=458) | 0,97 | 0,94 | 1,00 | |
| Пьющие (n=98) | 1,00 | 0,93 | 1,07 | |
| Лечение x Взаимодействие с алкоголем | | | | 0,489 |
| | | | | |
| Эффект лечения у курящих / некурящих | | | | |
| Некурящие (n=486) | 0,97 | 0,94 | 1,01 | |
| Курящие (n=70) | 0,98 | 0,90 | 1,07 | |
| Лечение x Взаимодействие с курением | | | | 0,878 |

* = логарифмически преобразованный в анализе

Фиг. 9 показывает количественное соотношение пациентов, достигших снижения VPT на X % или более, и фиг. 10 показывает количественное соотношение пациентов, достигших снижения VPT на X единиц или более.

Исследующий анализ подушечки большого пальца VPT*, усредненный в течение воздействия (N=556)

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Гео. Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Актовегин® | 16,01 | 15,54 | 16,51 | |
| Плацебо | 16,58 | 16,08 | 17,09 | |
| Актовегин® / Плацебо | 0,97 | 0,93 | 1,00 | 0,059 |

* = логарифмически преобразованный

Ниже раскрыто вторичное измерение результата:

NIS-LL оценили в те же дни, как и первичные конечные точки, и вычислили как сумму значений стандартной группы исследований мышечной силы (0 = нормальный до 4 = парализованный), рефлексы (0 = нормальный до 2 = отсутствует с укреплением), и тактильной, вибрационной, чувствительности положения сустава и движения, и чувствительности к булавочному уколу (0 = нормальная до 2 = отсутствует для каждой методики) большого пальца на ноге и была вычислена для обеих сторон тела (Dyck PJ et al., Neurology 42:1164-1170, 1992). Таким образом, NIS-LL оценили при скрининге после 5, 10, 15 и 20 вливания и каждые 4 недели (± 5 дней) во время указанного периода перорального лечения. Все участвовавшие центры находились под руководством старшего невролога (IS) для адекватного выполнения NIS-LL. Качество жизни оценили по опроснику SF-36, вторая версия, согласованная с местными языками (McHorney CA et al., Med Care 32: 40-66, 1994), и было завершено пациентами при рандомизации и после периодов IV и перорального лечения. Дополнительные исследующие анализы включали значения четырех отдельных TSS симптомов и трех отдельных компонентов NIS-LL. К тому же оценивали эффекты от привычек употребления алкоголя (разделенные на категории: никогда, раз в месяц или меньше, 2-4 раза в месяц, 2-3 раза в неделю и 4 или более раз в неделю) и курения на лечение.

Ниже результаты, полученные при измерении шкалы невропатических нарушений нижних конечностей (NIS-LL), представлены детально вместе со схемой оценки NIS-LL. Фиг. 11 показывает схему оценки NIS - LL.

Краткое описание значений NIS-LL в начале, конце вливаний и конце испытания, ITT

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Начало | 281 | 8,4 | 2,0 | 41,0 | 286 | 8,8 | 0,0 | 54,0 |
| Конец вливаний | 276 | 5,8 | 0,0 | 51,0 | 280 | 6,4 | 0,0 | 52,0 |
| Конец испытания | 276 | 4,4 | 0,0 | 50,0 | 280 | 5,2 | 0,0 | 42,0 |

Фиг. 12 показывает средние профили NIS-LL при лечении, ITT. Вторичный анализ конечных точек NIS-LL $_{\text{среднее}}$ (N=556)

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Актовегин® | 5,80 | 5,42 | 6,18 | |
| Плацебо | 6,06 | 5,68 | 6,45 | |
| Актовегин® / Плацебо | -0,26 | -0,72 | 0,19 | 0,253 |

Краткое описание изменения в NIS-LL в конце вливаний и конце испытания

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Конец вливаний | 276 | -2,5 | -29,0 | 11,0 | 280 | -2,5 | -22,0 | 5,0 |
| Конец испытания | 276 | -3,9 | -34,0 | 10,0 | 280 | -3,7 | -32,0 | 4,0 |

Исследующий анализ NIS-LL - среднего изменения от начала (N=556)

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Начало - Конец испытания | -0,48 | -1,01 | 0,06 | 0,008 |
| Начало - Конец вливания | -0,21 | -0,67 | 0,26 | 0,387 |

Исследующий NIS-LL анализ мышечной слабости, рефлекторной и сенсорной активности отдельно - среднее изменение от начала

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Среднее | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Мышечная слабость: Начало - Конец испытания | -0,06 | -0,38 | 0,26 | 0,731 |
| Рефлекторная активность: Начало – Конец испытания | -0,05 | -0,22 | 0,12 | 0,571 |
| Сенсорная активность: Начало - Конец испытания | -0,38 | -0,64 | -0,12 | 0,005 |

Фиг. 13 показывает количественное соотношение пациентов, достигших снижения NIS-LL на X % или более, тогда как фиг. 14 показывает количественное соотношение пациентов, достигших снижения NIS-LL на X единиц или более.

Ниже представлены результаты, полученные измерением качества жизни (QoL).

Краткое описание значений QoL (SF-36) при визите и лечении

| | Актовегин® | | | | Плацебо | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Среднее | Минимум | Максимум | N | Среднее | Минимум | Максимум |
| Физическое здоровье | | | | | | | | |
| Начало | 274 | 39,8 | 17,2 | 61,2 | 270 | 39,9 | 15,7 | 59,7 |
| Визит 21 | 255 | 42,9 | 23,8 | 61,8 | 254 | 42,1 | 25,0 | 65,3 |
| Визит 26 | 254 | 44,4 | 24,3 | 61,9 | 263 | 43,1 | 17,0 | 60,8 |
| Психическое здоровье | | | | | | | | |
| Начало | 274 | 39,8 | 7,9 | 63,8 | 270 | 39,9 | 12,4 | 67,1 |
| Визит 21 | 255 | 44,5 | 18,7 | 65,0 | 254 | 43,3 | 13,3 | 67,5 |
| Визит 26 | 254 | 45,3 | 15,7 | 68,7 | 263 | 43,6 | 12,6 | 67,9 |

QoL анализ (SF-36) в конце исследования (визит 26)

| | | 95% CI | | |
|---|---|---|---|---|
| | Актовегин® ÷ Плацебо | Более низкое | Более высокое | P-значение |
| Физическое здоровье | 0,91 | -0,18 | 2,00 | 0,1013 |
| Психическое здоровье | 1,53 | 0,17 | 2,88 | 0,0271 |

Ниже представлены неблагоприятные эффекты (AE) и клиническая безопасность.

**Неблагоприятные эффекты/клиническая безопасность**

В общем было зафиксировано 384 неблагоприятных эффекта (Актовегин®: 186, плацебо: 198) у 192 пациентов.

Наиболее частой была головная боль (41; Актовегин®: 22, плацебо: 19), гипогликемия (40; 21, 19), гипертензия (23; 10, 13), гипергликемия (22; 6, 16), повышенное кровяное давление (18; 7, 11) и заболе-

вание дыхательных путей (13; 8,5).

Было зафиксировано 21 SAE: 10 у 7 пациентов, получающих Актовегин®, и 11 у 10 пациентов, получающих плацебо.

Считается, что причинная связь возможна для одного SAE (Актовегин®: сердечный приступ) и возможно для одного (плацебо: гиперчувствительность).

Ни один пациент не умер. Ниже представлен статистический анализ.

Два первичных показателя результатов (TSS и VPT) вычислили как AUC, усредненную по времени воздействия. AUC вычисления выполняли способом трапеций. Промежуточные отсутствующие значения линейно интерполировали при вычислениях. VPT логарифмически трансформировали. Если пациент преждевременно выбывал, вычисляли среднее для периода воздействия. Первичный анализ включал популяцию с назначенным лечением (ITT). Для поддержания первичного анализа вычислили сравнение среднего изменения в отдельных показателях результатов от начала до конца исследования в двух группах лечения. ANCOVA с лечением, центр и лечение инсулином наслаивались как побочные эффекты (VPT дополнительно регулируют для возраста) и применяли начало измерения результата как независимую переменную. Основываясь на линейной модели, применяли F-тест для исследования эффекта лечения. Средняя разница между лечениями была оценена с 95% доверительным интервалом (CI) на основе модели. Так как было две первичные конечные точки, процедуру Хохберга применяли для многочисленного регулирования (Hochberg Y, Biometrika 75: 800-802, 1988), обеспечивая полный достоверный уровень ≤ 5%. Как следствие многочисленного регулирования достоверный результат (после регулирование) для любых первичных конечных точек указывал положительный результат исследования для заданной конечной точки. Возможное взаимодействие центра изучали включением времени взаимодействия в модель ANCOVA в качестве анализа чувствительности. Дополнительные вспомогательные анализы включали курение и употребление алкоголя как отдельные независимые переменные в ANCOVA. Статистическая мощность испытания должна быть 90%. Рассмотрение размера выборки проводили на основе гипотезы t-теста с двумя выборками об отсутствии средней разницы между лечениями. Расчет размера выборки проводили на основе TSS, для которого среднее одного пункта рассматривали как минимальную разницу клинически значимого лечения (Apfel SC et al., J Neurol Sci 189: 3-5, 2001). Размер выборки на основе TSS установили у 480 пациентов с допущенным стандартным отклонением 3,1. Для компенсации возможных исключений конечный необходимый размер выборки составил 550 пациентов. В течение статистических анализов применяли двусторонние тесты при достоверном уровне $\alpha$=0,05.

Ссылки

Abbott CA et al. Diabetes Care 1998, vol. 21 (7), 1071-1075

Abbott CA et al., Diabetes Care 21: 1071-1075, 1998

American Diabetes Association, Care 32, Suppl 1: S62-S67, 2009

Apfel SC et al., J Neurol Sci 189: 3-5, 2001

Boulton AJM et al., Diabetes Care 28, 956-962, 2005

Cameron NE et al., Diabetologia 44: 1973-1988, 2001

Chalk C et al. Cochrane Database Syst Rev 4: CD004572, 2007

Coppini DV et al. J. Clinical Neuros (2001), 8(6), 520-524

Davies M et al., Diabetes Care 29: 1518-1522, 2006

De Groot et al., Res Comm Chem Path Pharm 68: 125-128, 1990

Dworkin RH et al.,Pain 132: 237-251, 2007

Dyck PJ et al., Neurology 42:1164-1170, 1992

Fox JA et al., Proc Natl Acad Sci USA 84: 2663-2667, 1987

Galer BS et al., Diabetes Res Clin Pract 47: 123-128, 2000

Gottschalk WK and Jarret L, Arch Biochem Biophys 261: 175-185, 1988

Herrmann WM et al., Z Geriatrie 5: 46-55, 1992

Hochberg Y, Biometrika 75: 800-802, 1988

Jacob S et al. Arzneimittelforschung 46: 269-272, 1996

Jansen W. and Beck E, Die Medizinske Welt, Behandlung der diabetischen Polyneuropathie – eine kontrollierte Doppelblindstudie, medwelt 1986, 37:838-841, 1987

Kanowski S et al., Pharmacopsychiat 28: 125-133, 1995

Kuninaka T et al. J Cell Physiol 146: 148-155, 1991

Luscombe F.A. Value in Health, vol. 3, suppl. 1, 2000, 15-28

Machicao F et al., Biochem J 266: 909-916, 1990

McHorney CA et al., Med Care 32: 40-66, 1994

Obermaier-Kusser B et al., Biochem J 261: 699-705, 1989

Quessy SN and Rowbotham MC, Pain 138: 479-483, 2008

Ziegler D et al, Current Diabetes Reports, vol. 7, 6, 2007.

Ziegler D. et al, Diabetes Care. 2009 Aug;32(8):1479-84

Ziegler D et al., Diabetes Care Vol. 31: 464-469, 2008

Ziegler D et al: Diabetes Care, vol 29, 11, 2006.

Ziegler D et al., Diabetes Care, Vol 22 (8), 1999, 1296-1301

Ziegler D et al., Diabetologia 38: 1425-1433, 1995

Ziegler D et al., Diabetologia, Vol 38 (12), 1995, 1425-33

RU 2 282 453

DE 1 076 888
CN 1 895 274

XP 002533167: Simeonov S et al "Therapeutic efficacy of Milgamma in patients with painful diabetic neuropathy".

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ профилактики или лечения диабетической периферической невропатии у пациента, страдающего сахарным диабетом, отличающийся тем, что вводят приблизительно 1000 или приблизительно 2000 мг депротеинизированного гемодеривата из телячьей крови внутривенно ежедневно в течение периода по меньшей мере 10 последовательных дней, и где за внутривенным введением следует период перорального введения приблизительно 200, 400 или 600 мг депротеинизированного гемодеривата один раз, два раза или три раза в день в течение, по меньшей мере, периода 120 дней в качестве основного длительного лечения.

2. Способ профилактики или лечения диабетической периферической невропатии у пациента, страдающего сахарным диабетом, по п.1, где приблизительно 250 мл депротеинизированного гемодеривата, имеющего содержание активного вещества приблизительно 8 мг/мл, вводят внутривенно один раз в день.

3. Способ профилактики или лечения диабетической периферической невропатии у пациента, страдающего сахарным диабетом, по п.1 или 2, где 400 мг депротеинизированного гемодеривата вводят перорально три раза в день.

4. Способ профилактики или лечения диабетической периферической невропатии у пациента, страдающего сахарным диабетом, по любому одному из пп.1-3, где 600 мг депротеинизированного гемодери-

вата вводят перорально три раза в день.

5. Способ профилактики или лечения диабетической периферической невропатии у пациента, страдающего сахарным диабетом, по любому одному из пп.1-4, где депротеинизированный гемодериват вводят перорально три раза в день в течение 140 дней.

6. Способ профилактики или лечения диабетической периферической невропатии у пациента, страдающего сахарным диабетом, по любому одному из пп.1-5, где депротеинизированный гемодериват вводят перорально три раза в день в течение 150 дней и более в качестве основного длительного лечения.




Фиг. 1

Предрасположенность пациентов

**Инструкции:** Этот набор вопросов касается Ваших взглядов на свое здоровье. Эта информация поможет следить за Вашим самочувствием и способностью заниматься обычными действиями. Ответьте на каждый вопрос, помечая ответ как указано. Если Вы не уверены в ответе на вопрос, пожалуйста, дайте наиболее близкий ответ по Вашему мнению.

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (поставьте отметку в одном квадрате)

Отличное ..... ☐
Очень хорошее ..... ☐
Хорошее ..... ☐
Посредственное ..... ☐
Плохое ..... ☐

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад. (поставьте отметку в одном квадрате)

Значительно лучше, чем год назад ..... ☐
Несколько лучше, чем год назад ..... ☐
Примерно так же, как год назад ..... ☐
Несколько хуже, чем год назад ..... ☐
Гораздо хуже, чем год назад ..... ☐

Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

| | | Да, значительно ограничивает | Да, немного ограничивает | Нет, совсем не ограничивает |
|---|---|---|---|---|
| 3 (a) | Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта. | 1 | 2 | 3 |
| 3 (b) | Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды | 1 | 2 | 3 |
| 3 (c) | Поднять или нести сумку с продуктами | 1 | 2 | 3 |
| 3 (d) | Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов | 1 | 2 | 3 |
| 3 (e) | Подняться пешком по лестнице на один пролет | 1 | 2 | 3 |
| 3 (f) | Наклониться, встать на колени, присесть на корточки | 1 | 2 | 3 |
| 3 (g) | Пройти расстояние более одного километра | 1 | 2 | 3 |
| 3 (h) | Пройти расстояние в несколько кварталов | 1 | 2 | 3 |
| 3 (i) | Пройти расстояние в один квартал | 1 | 2 | 3 |
| 3 (j) | Самостоятельно вымыться, одеться | 1 | 2 | 3 |

Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

| | | Нет | Да |
|---|---|---|---|
| 4 (a) | Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела | 1 | 2 |
| 4 (b) | Выполнили меньше, чем хотели | 1 | 2 |
| 4 (c) | Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности | 1 | 2 |
| 4 (d) | Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий) | 1 | 2 |

Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

| | | Да | Нет |
|---|---|---|---|
| 5 (a) | Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела | 1 | 2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 (b) | Выполнили меньше, чем хотели | 1 | 2 |
| 5 (c) | Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно | 1 | 2 |

Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (поставьте отметку в одном квадрате)

Совсем не мешало ☐
Немного ☐
Умеренно ☐
Сильно ☐
Очень сильно ☐

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (поставьте отметку в одном квадрате)

Совсем не испытывал(а) ☐
Очень слабую ☐
Слабую ☐
Умеренную ☐
Сильную ☐
Очень сильную ☐

В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (поставьте отметку в одном квадрате)

Совсем не мешала ☐
Немного ☐
Умеренно ☐
Сильно ☐
Очень сильно ☐

Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. (обведите одну цифру)

| | Все время | Большую часть времени | Часто | Иногда | Редко | Ни разу |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Вы чувствовали себя бодрым (ой)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы сильно нервничали? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя измученным(ой)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя счастливым(ой)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Вы чувствовали себя уставшим(ей)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (поставьте отметку в одном квадрате)

Все время ☐
Большую часть времени ☐
Иногда ☐
Редко ☐
Ни разу ☐

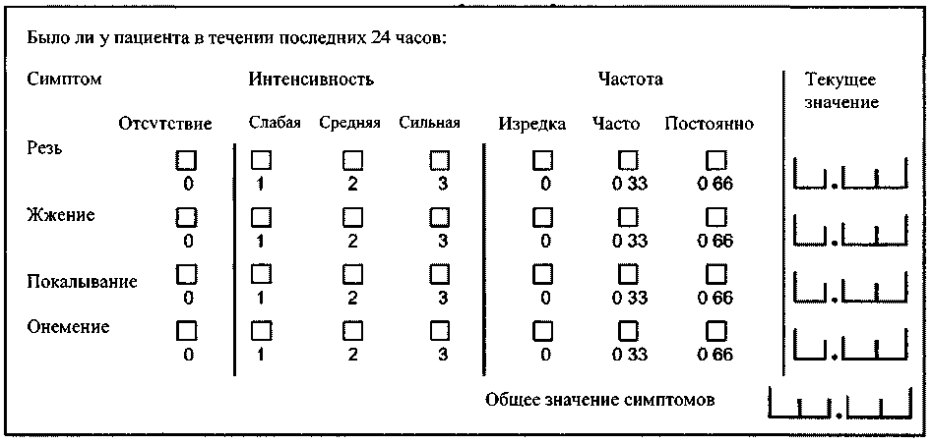
11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

| | | Определенно верно | В основном верно | Не знаю | В основном неверно | Определенно неверно |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 (a) | Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11 (b) | Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11 (c) | Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11 (d) | У меня отличное здоровье | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

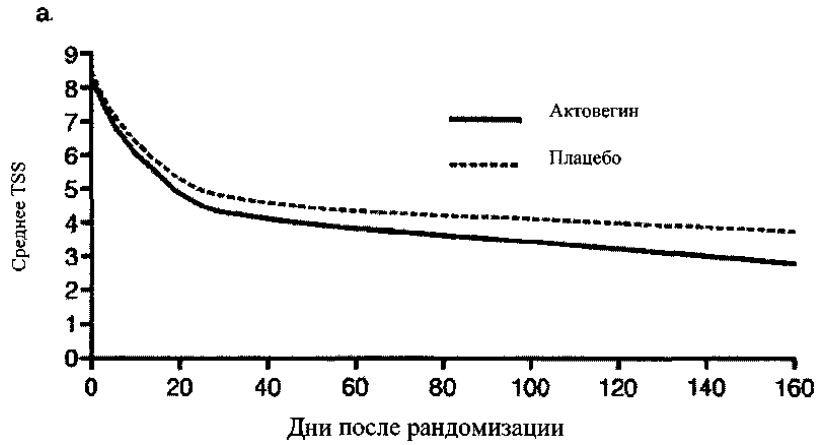
**Спасибо!**

Фиг. 2

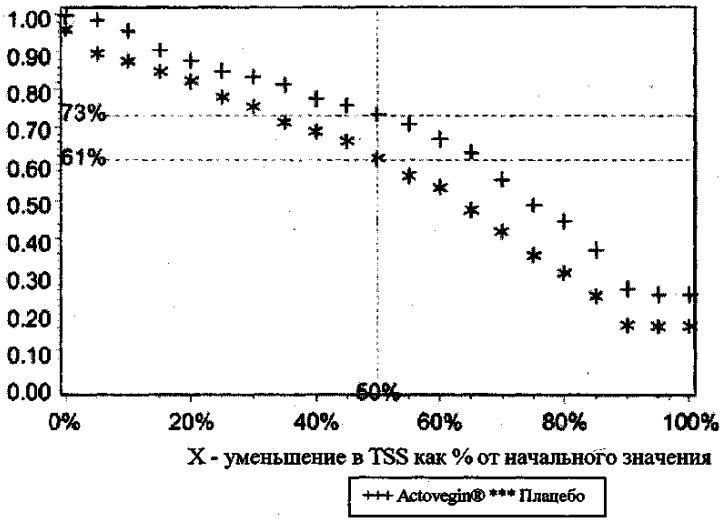
SF36 опросник



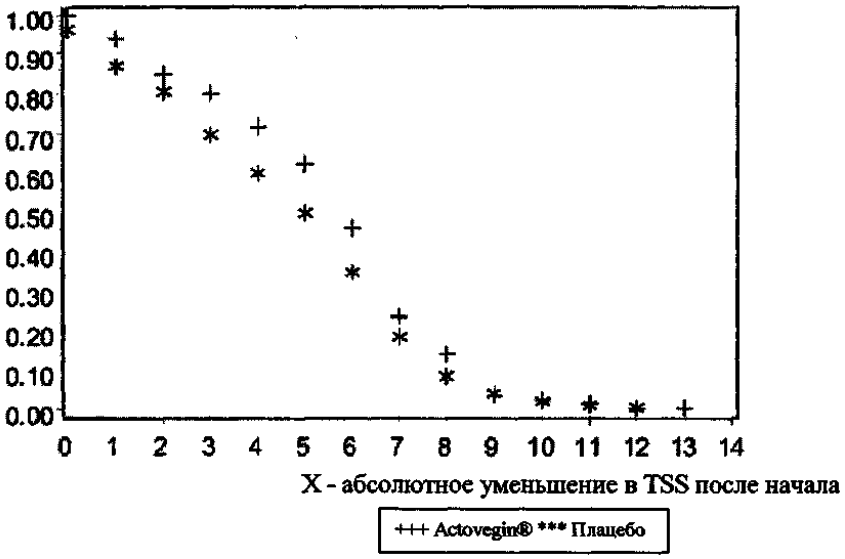

Фиг. 3
TSS (ступни)




Фиг. 4
Общая шкала симптомов (TSS) в течение лечения Actovegin® (n=281) или плацебо (n=286)




Фиг. 5
Количественное соотношение пациентов, у которых наблюдалось снижение TSS на x% или более



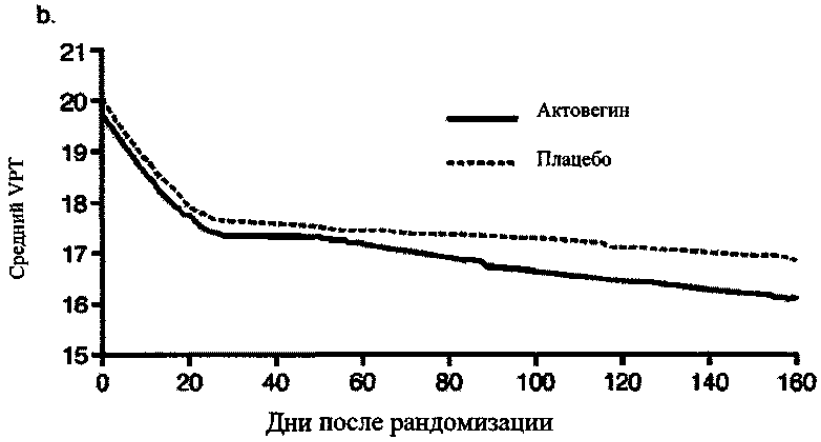

Фиг. 6

Количественное соотношение пациентов, у которых наблюдалось уменьшение TSS на X единиц или более

| Положение | Правое | Левое |
|---|---|---|
| Медиальная лодыжка | | |
| Медиальная головка 1-ой плюсневой кости | | |
| Подушечка большого пальца | | |
| латеральная головка 5-й плюсневой кости | | |
| бугристость 5-й плюсневой кости | | |
| Среднее | | |

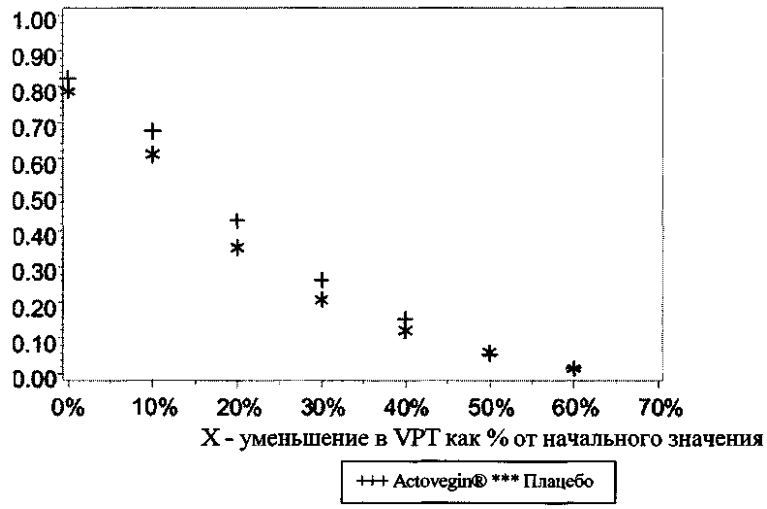
Фиг. 7

Схема оценки VPT



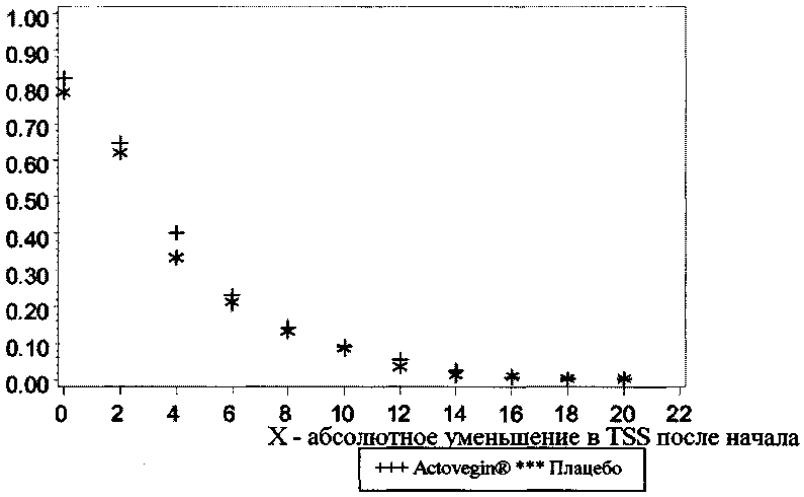

Фиг. 8

Порог вибрационной чувствительности VPT в течение лечения Actovegin® (n=281) или плацебо (n=286)



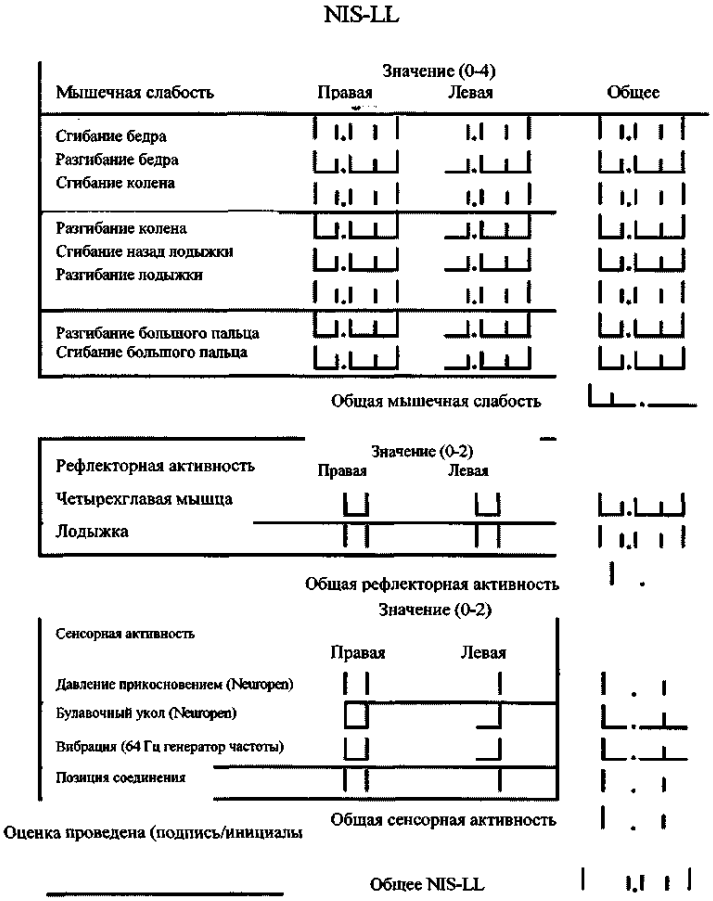

Фиг. 9

Количественное соотношение пациентов, у которых наблюдалось уменьшение VPT на X% или более



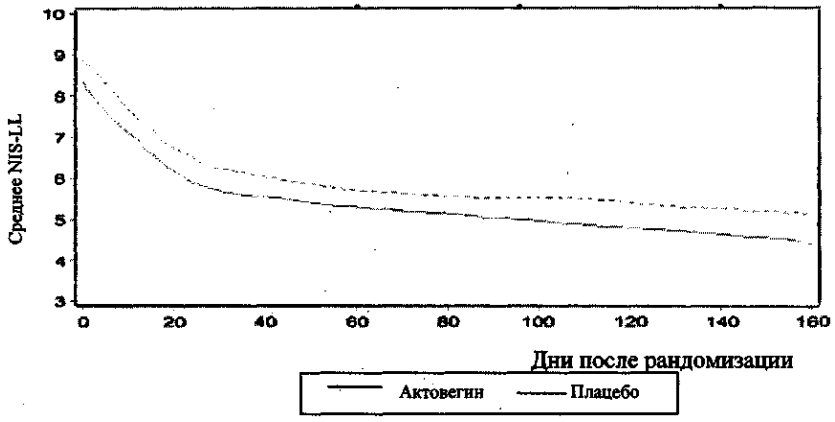

Фиг. 10

Количественное соотношение пациентов, у которых наблюдалось уменьшение VPT на X единиц или более



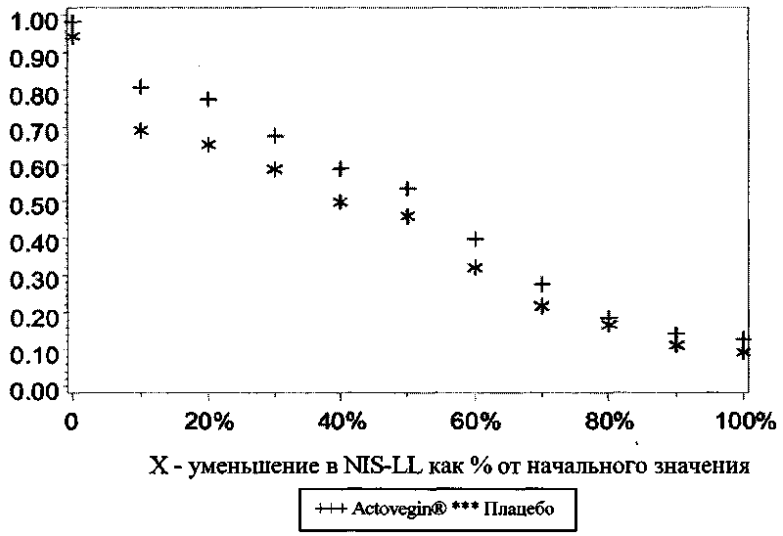

Фиг. 11

Схема оценки NIS-LL



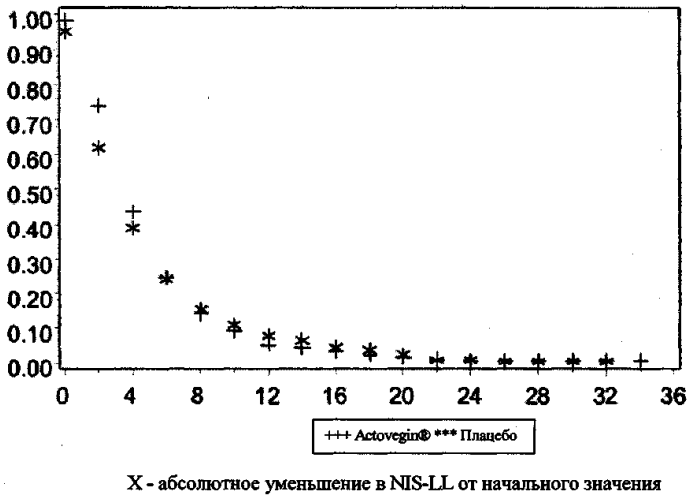

Фиг. 12

Основные NIS-LL профили при лечении, ITT




Фиг. 13

Количественное соотношение пациентов, достигших уменьшения NIS-LL на X% или более




Фиг. 14

Количественное соотношение пациентов, достигших уменьшения NIS-LL на X единиц или более