



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106051**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 35/14 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

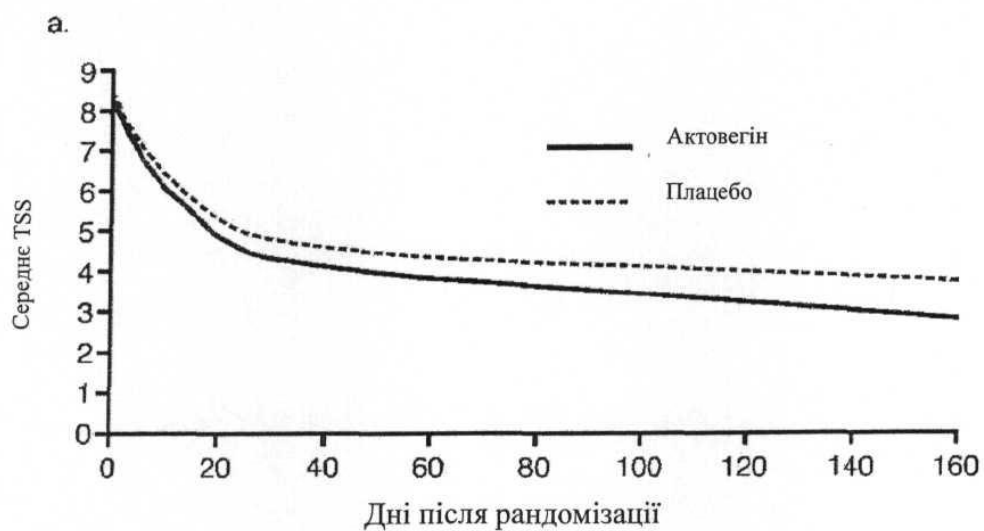
(21) Номер заявки:	а 2011 05414	(72) Винахідник(и):	Моусесьян Лусіне (ДК)
(22) Дата подання заявки:	29.09.2009	(73) Власник(и):	НІКОМЕД АУСТРІА ГМБХ,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2014		St. Peter Strasse 25, A-4020 Linz, Austria (AT)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08165446.9, 09160858.8	(74) Представник:	Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.09.2008, 20.05.2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	RU 2282453 C2, 27.08.2006
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP		DE 1076888 B, 03.03.1960
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2011, Бюл.№ 11		CN 1895274 A, 17.01.2007
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2014, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/DK2009/050251, 29.09.2009		

(54) ДЕПРОТЕЇНІЗОВАНИЙ ПРЕПАРАТ З ТЕЛЯЧОЇ КРОВІ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПРОФІЛАКТИЦІ АБО ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ

(57) Реферат:

Винахід стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять парентерально у дозі приблизно 1000 мг або 2000 мг щодня впродовж періоду щонайменше 10 послідовних днів, і де за парентеральним введенням йде період ентерального введення - приблизно 200 мг, 400 мг або 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові один раз, два рази або три рази на день протягом періоду щонайменше 120 днів.

UA 106051 C2



Фіг. 4
Загальна шкала симптомів (TSS) протягом лікування Актовегін® (n=281)
або плацебо (n=286)

Технічна галузь винаходу

Даний винахід відноситься до депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять парентерально, щонайменше, один раз, і

В переважному варіанті здійснення даного винаходу депротейнізований препарат з телячої крові являє собою лікарський препарат Актотегін®.

Передумови винаходу

Діабетична периферична поліневропатія (DPN) є типом периферичної невропатії, пов'язаної з цукровим діабетом. Периферична поліневропатія (DPN) є медичним висловом, застосовуваним для визначення порушеної функції і структури периферійних рухових, сенсорних і вегетативних нейронів, включаючи або цілий нейрон, або обрані рівні. Периферична поліневропатія (DPN) в основному уражує стопи і ноги і призводить до істотної захворюваності; вона зустрічається більш ніж в одній третині пацієнтів, що страждають діабетом, і пов'язана з підвищеною смертністю в залежності від її тяжкості і складностей, таких як виразки стоп.

DPN пов'язана з болісним невропатичним болем і виразками стоп, що призводить до ампутації (Boulton AJM et al., Diabetes Care 28, 956-962, 2005). Невропатичний біль може уражати до 26 % населення, що страждає діабетом, (Davies M et al., Diabetes Care 29: 1518-1522, 2006) і може значно впливати на якість життя, зокрема, через порушення сну і знижене задоволення від життя (Galer BS et al., Diabetes Res Clin Pract 47: 123-128, 2000). Кілька класів анальгетиків ефективні в лікуванні невропатичного болю, але не більш ніж 40-60 % пацієнтів показують адекватне полегшення болю при монотерапії (Dworkin RH et al., Pain 132: 237-251, 2007). Більш того, ці лікарські засоби найчастіше пов'язані з побічними ефектами центральної нервової системи і не сповільнюють прогресію первісної невропатії (Boulton AJM et al., Diabetes Care 28, 956-962, 2005). На основі патогенетичних механізмів DPN (Cameron NE et al., Diabetologia 44: 1973-1988, 2001) були розроблені кілька терапевтичних підходів (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). Ці лікарські засоби були розроблені для сприятливого впливу на патофізіологію розладу замість простого полегшення болю. Однак, не дивлячись на явний прогрес останнім часом, фармакологічне лікування хронічної симптоматичної DPN залишається проблемою для лікарів (Dworkin RH et al., Pain 132: 237-251, 2007).

Дотепер є недолік в адекватній епідеміологічній інформації про частоту виникнення і плин хвороби периферичної невропатії в пацієнтів, що страждають діабетом, хоча це розповсюджене і клінічно значиме ускладнення (Coppini DV et al. J. Clinical Neuros (2001), 8(6), 520-524). В основному вважають, що утримання близьких до нормоглікемії рівнів є основним підходом для профілактики діабетичної невропатії (Ziegler D et al., Diabetes Care, Vol 22 (8), 1999, p 1296-1301). 12-річне перспективне дослідження довгострокової прогресії діабетичної периферичної невропатії продемонструвало, що підтримка неідеального довгострокового глікемічного контролю призводить до невропатії у приблизно 20 % пацієнтів у порівнянні зі схильною підгрупою пацієнтів (Coppini DV et al. J. Clinical Neuros (2001), 8(6), 520-524).

Актотегін® є депротейнізованим гемопохідним, отриманим з телячої крові ультрафільтрацією, що включає низькомолекулярні сполуки до 5000 дальтон. Абсорбція кисню, споживання кисню і клітинний енергетичний метаболізм описані як такі, що піддаються дії Актотегіну® (Kuninaka T et al. J Cell Physiol 146: 148-155, 1991). Крім того, Актотегін® описаний як такий, що має інсуліноподібну активність, таку як стимуляція транспорту глюкози, піруват дегідрогенази (PDH) і окислювання глюкози (Obermaier-Kusser B et al., Biochem J 261: 699-705, 1989, Jacob S et al. Arzneimittelforschung 46: 269-272, 1996). Через ці властивості Актотегін® раніше застосовували для лікування судинних і дегенеративних розладів мозку (Kanowski S et al., Pharmacopsychiat 28: 125-133, 1995, Herrmann WM et al., Z Geriatrie 5: 46-55, 1992).

Дослідження 70 пацієнтів, що страждають діабетом, які одержували пероральне лікування 600 мг Актотегіну® три рази на день протягом 24 тижнів, виявило оптимальний ефект після 16 тижнів (Jansen W. i Beck E, Die Medizinische Welt, Behandlung der diabetischen Polyneuropathie – eine kontrollierte Doppelblindstudie, medwelt 1986, 37:838-841, 1987).

Розмаїття експериментальних досліджень забезпечило нове уявлення в передбачуваному патогенезі діабетичної невропатії. Запропонували, що ішемія нерва і гіпоксія можуть відігравати першорядну роль у патогенезі DPN. Зниженому кровообігу у нервах в експериментальній DPN можна запобігти і виправити декількома лікарськими засобами, які змінюють хворобу (Cameron NE et al., Diabetologia 44: 1973-1988, 2001). Розробили кілька можливих форм лікування на

основі цих патогенетичних принципів. Припустили, що оксидативний стрес залучений у діабетичну поліневропатію (DPN). Отже, проводили дослідження з антиоксидантом α -ліпоєвою кислотою, яке містить 3 тижневе внутрішньовенне введення, вказуючи на те, що внутрішньовенне лікування з альфа-ліпоєвою кислотою з застосуванням дози 600 мг/день більш

5

3 тижнів краще, ніж плацебо, у зниженні симптомів діабетичної периферичної невропатії (Ziegler D et al., *Diabetologia*, Vol 38 (12), 1995, 1425-33).

Однак ці результати не можуть бути підтверджені у вивченні віддалених результатів на 509 пацієнтах, яким довільно призначали безперервне лікування 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти щодня внутрішньовенно протягом 3 тижнів з наступними 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти три

10

рази на день перорально протягом 6 місяців, 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти щодня внутрішньовенно протягом 3 тижнів з наступним плацебо три рази на день перорально

протягом 6 місяців, і плацебо щодня внутрішньовенно протягом 3 тижнів, з наступним плацебо

три рази на день перорально протягом 6 місяців, показники результатів включали загальну шкалу симптомів (TSS) для невропатичних симптомів у стопах і шкалу невропатичних порушень (NIS). Аналіз даних проводили в залежності від призначеного лікування (ITT). Після 7 місяців зміни в TSS від початку значно не відрізнялися між трьома досліджуваними групами. Автори

15

заклучили, що лікування не мало ефекту на невропатичні симптоми, помітні з плацебо (Ziegler D et al., *Diabetes Care*, Vol 22 (8), 1999, 1296-1301).

Отже, існує термінова необхідність в ефективному лікуванні діабетичної невропатії.

20

Короткий опис винаходу

Метою даного винаходу є забезпечення лікування діабетичної невропатії (DNP), що може значно знизити невропатичні симптоми, про що свідчить загальна шкала симптомів (TSS), і ризик ускладнень, таких як виразки стоп, про що свідчить зниження порога вібраційної чутливості (VPT), показника подальшого ризику утворення виразок на стопах.

25

Ця мета задовольняється даним винаходом, що забезпечує депротейнізований препарат з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять парентерально, щонайменше, один раз, і де за парентеральним введенням йде період ентерального введення. Переважно, депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно один раз на

30

день за час періоду, щонайменше, 10 послідовних днів.

Депротейнізований препарат з телячої крові можна вводити в послідовні дні, наприклад, якщо пацієнт, що страждає цукровим діабетом, госпіталізований. Альтернативно, депротейнізований препарат з телячої крові вводять непослідовним способом, наприклад, тільки в будні дні. Якщо так, переважно, щоб схема лікування продовжувалася, доки пацієнт не

35

одержить загалом 20 доз. Однак варіанти здійснення, де пацієнт одержить загалом 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 або 30 доз або навіть більше за допомогою парентерального введення, знаходяться в обсязі даного винаходу. Парентеральне введення може бути з наступним періодом ентерального введення відповідно до нижченаведеного.

40

Даний винахід забезпечує депротейнізований препарат з телячої крові для застосування в

профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії (DPN), де депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно щодня за час періоду,

щонайменше, 10 послідовних днів, 11-15 днів, 16-20 днів, 21-25 днів, 26-30 днів, 31-35 чи днів

36-38 днів, такого як 10 днів, 14 днів, 20 днів, 25 днів, 30 днів, 36 днів, 37 днів або 38 днів, з

45

наступним періодом ентерального, переважно перорального, введення. У переважних варіантах здійснення пацієнт одержує 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, 36, 37 або 38 доз ентеральним введенням.

Один варіант здійснення даного винаходу забезпечує депротейнізований препарат з телячої

крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії

(DPN), де депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно щодня за час

50

періоду, щонайменше, 10 послідовних днів, такого як 14 днів, 20 днів або 30 днів. Найбільш

переважно депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно щодня

протягом періоду 20 днів. В іншому переважному варіанті здійснення 20 доз депротейнізованого

препарату з телячої крові вводять внутрішньовенно. Його можна вводити один раз, два рази

55

або три рази на день або у якості повільного тривалого вливання.

В основному вводять дозу приблизно 100 моль, 200 моль, 250 моль, 300 моль, 400 моль або

500 моль депротейнізованого препарату з телячої крові. У переважному варіанті здійснення

приблизно 250 моль депротейнізованого препарату з телячої крові, що має вміст активної

речовини приблизно 4 мг/моль або приблизно 8 мг/моль, вводять внутрішньовенно один раз на

60

день, тобто дози приблизно 1000 мг або 2000 мг.

У деяких варіантах здійснення цей період внутрішньовенного введення щодня проходить з наступним періодом перорального введення з метою підтримки і подальшого поліпшення отриманих результатів. Щоденне введення може містити приблизно 200 мг, 400 мг або 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові, який можна вводити один раз, два рази або три рази на день. В одному варіанті здійснення приблизно 400 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день, даючи загалом 1200 мг. У переважному варіанті здійснення приблизно 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день, даючи загалом 1800 мг щодня.

Депротейнізований препарат з телячої крові можна вводити перорально протягом періоду 10-20 днів, 21-30 днів, 31-40 днів, 41-50 днів, 51-60 днів, 61-70 днів, 71-80 днів, 81-90 днів, 91-100 днів, 101-110 днів, 111-120 днів, 121-130 днів, 131-140 днів, 141-150 днів, 151-160 днів або 161-170 днів, такого як 10 днів, 14 днів, 17 днів, 20 днів, 30 днів, 45 днів, 60 днів, 90 днів, 120 днів, 125 днів, 130 днів, 135 днів, 140 днів, 144 днів, 145 днів, 146 днів, 150 днів, 155 днів, 160 днів, 169 днів, 170 днів, 180 днів або навіть довше в якості головним чином тривалого лікування.

У даному переважному варіанті здійснення пацієнт одержує перорально в загальному 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 або 161-170 доз, таких як 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 або навіть більше у якості головним чином тривалого лікування.

Як підтверджено нижче, знайшли, що препарат даного винаходу ефективний у зниженні загальної шкали симптомів при діабетичній периферичній поліневропатії (DPN). Таким чином, переважний варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в зниженні загальної шкали симптомів при діабетичній периферичній поліневропатії (DPN), де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Додатковий варіант здійснення стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в зниженні середнього загальної шкали симптомів при діабетичній периферичній поліневропатії (DPN) у групи пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу. Депротейнізований препарат з телячої крові для застосування відповідно до даного винаходу може бути особливо застосовуваним, якщо пацієнт непитущий, некурящий або і те, і інше.

Важливий варіант здійснення даного винаходу відноситься до депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в зниженні інтенсивності або частоти одного або більше індивідуальних симптомів колючого болю, печучого болю, поколювання (парестезія) або оніміння у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Інший важливий аспект даного винаходу відноситься до депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в зниженні порога вібраційної чутливості у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Додатковий важливий аспект даного винаходу відноситься до депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в поліпшенні психічного здоров'я як оцінюють за допомогою SF36 у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Інші аспекти даного винаходу відносяться до депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в поліпшенні фізичного здоров'я, наприклад, зниженням різних симптомів як описано детально де-небудь. У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в поліпшенні психічного і/або фізичного здоров'я, тобто якості життя (QoL), наприклад, як оцінюють за допомогою оцінки якості життя за опитувальником SF 36.

Ще один аспект даного винаходу забезпечує застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії (DPN), де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити відповідно до даного винаходу.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії (DPN) у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, зазначений спосіб включає введення депротейнізованого препарату з телячої крові відповідно до даного винаходу.

Варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої

крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять парентерально, щонайменше, один раз, і де за парентеральним введенням йде період ентерального введення.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові відповідно до даного винаходу, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно один раз на день за час періоду, щонайменше, 10 послідовних днів.

Ще один варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові відповідно до даного винаходу, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно один раз на день протягом періоду 20 днів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові відповідно до даного винаходу, де 20 доз депротейнізованого препарату з телячої крові вводять внутрішньовенно.

Даний винахід включає варіанти здійснення, де доза депротейнізованого препарату з телячої крові складає приблизно 1000 мг або приблизно 2000 мг. Ці дози переважно вводять парентерально, наприклад, внутрішньовенно.

При введенні перорально переважний варіант здійснення даного винаходу стосується доз приблизно 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові, які потрібно вводити перорально три рази на день.

Переважно, депротейнізований препарат з телячої крові вводять перорально три рази на день протягом 140 днів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії зниженням середнього загальної шкали симптомів при діабетичній периферичній поліневропатії у групи пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Ще один варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії зниженням інтенсивності або частоти одного або більше індивідуальних симптомів колючого болю, пекучого болю, поколювання або оніміння у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Інші варіанти здійснення даного винаходу відносяться до депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії зниженням порога вібраційної чутливості у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Інший додатковий варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії зниженням середнього порога вібраційної чутливості при діабетичній периферичній поліневропатії у групи пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Один варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять внутрішньовенно щодня під час періоду, щонайменше, 10 послідовних днів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити внутрішньовенно щодня під час періоду, щонайменше, 10 послідовних днів.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу депротейнізований препарат з телячої крові застосовують у профілактиці або лікуванні діабетичної периферичної поліневропатії, де період внутрішньовенного введення виконаний з наступним періодом перорального введення.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де період внутрішньовенного введення варто виконувати з наступним періодом перорального введення.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові відповідно до даного винаходу, де приблизно 250 моль препарату вводять внутрішньовенно один раз на день.

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого

препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де приблизно 250 моль препарату варто вводити внутрішньовенно один раз на день.

5 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові відповідно до даного винаходу, де препарат вводять внутрішньовенно один раз на день протягом періоду 20 днів.

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові згідно даному винаходу для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де препарат варто
10 вводити внутрішньовенно один раз на день протягом періоду 20 днів.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові згідно даного винаходу, де приблизно 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого
15 препарату з телячої крові згідно даного винаходу для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де приблизно 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові варто вводити перорально три рази на день.

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові згідно даного винаходу, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять
20 перорально три рази на день протягом 140 днів.

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові згідно даного винаходу для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити перорально три рази на день протягом 140 днів.

25 Ще один варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії зниженням загальної шкали симптомів при діабетичній периферичній поліневропатії, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити відповідно до даного винаходу.

30 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії зниженням середнього загальної шкали симптомів при діабетичній периферичній поліневропатії у групи пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити відповідно до даного винаходу.
35

У деяких варіантах здійснення даного винаходу пацієнт непитущий. У варіантах здійснення даного винаходу пацієнт некурящий. Очевидно, пацієнт також може бути і непитущий, і некурящий.

40 Один варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії зниженням інтенсивності або частоти одного або більше індивідуальних симптомів колючого болю, пекучого болю, поколювання або оніміння у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити відповідно до даного винаходу.

45 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в зниженні порога вібраційної чутливості у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого
50 препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії зниженням порога вібраційної чутливості у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити відповідно до даного винаходу.

55 Інший важливий варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в зниженні середнього порога вібраційної чутливості при діабетичній периферичній поліневропатії у групи пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

60 Наступний варіант здійснення даного винаходу стосується застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського препарату для профілактики або

лікування діабетичної периферичної поліневропатії зниженням середнього порога вібраційної чутливості при діабетичній периферичній поліневропатії у групи пацієнтів, що страждають цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові варто вводити відповідно до даного винаходу.

5 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується депротейнізованого препарату з телячої крові для застосування в поліпшенні психічного здоров'я як оцінюють за допомогою SF36 у пацієнта, що страждає цукровим діабетом, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять відповідно до даного винаходу.

10 Слід зазначити, що аспекти, варіанти здійснення й ознаки, описані в контексті одного з аспектів або варіантів здійснення даного винаходу, також застосовувані для інших аспектів або варіантів здійснення даного винаходу.

Усі патентні і непатентні посилання, які цитують в даній заявці, тим самим включені в їхній повноті шляхом посилання.

Короткий опис фігур і легенд

15 Фігура 1: Схильність пацієнтів.

Фігура 2: SF36 Дослідження в області охорони здоров'я.

Фігура 3: TSS (стоги).

Фігура 4: Загальна шкала симптомів (TSS) під час лікування Актовегіном® (n=281) або плацебо (n=286).

20 Фігура 5: Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження TSS на X % або більше.

Фігура 6: Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження TSS на X одиниць або більше.

Фігура 7: Схема оцінки VPT.

25 Фігура 8: Поріг вібраційної чутливості (VPT) під час лікування Актовегіном® (n=281) або плацебо (n=286).

Фігура 9: Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження VPT на X % або більше.

Фігура 10: Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження VPT на X одиниць або більше.

Фігура 11: Схема оцінки NIS – LL.

30 Фігура 12: Середні профілі NIS-LL при лікуванні, ITT.

Фігура 13: Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження NIS-LL на X % або більше.

Фігура 14: Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження NIS-LL на X одиниць або більше.

35 Даний винахід тепер буде описано більш детально нижче.

Детальний опис винаходу

Перед обговоренням даного винаходу більш детально, варто спочатку описати і визначити наступні вирази:

40 Парентеральне введення: Вираз парентеральне введення включає будь-яке відповідне парентеральне введення з такого як внутрішньовенне, внутрішньом'язове або підшкірне введення.

Ентеральне введення: Вираз ентеральне введення включає будь-яке відповідне ентеральне введення з такого як пероральне введення у твердій або рідкій формі або введення через відхідниковий канал, наприклад, за допомогою супозиторію.

45 Депротейнізовані препарати з телячої крові добре відомі фахівцю в даній області техніки. Приклади приготування таких препаратів освітлені в прикладах. Переважний препарат з телячої крові комерційно доступний як лікарський препарат Актовегін®. У даній заявці Актовегін® застосовують як синонім депротейнізованому препарату з телячої крові.

50 Вираз "діабетична периферична поліневропатія" у даному документі, також названа як DPN, також добре відомий фахівцю в даній області техніки і додатково описаний в розділі передумови винаходу і посиланнях, які цитуються в даному документі. Це ускладнення може уражати пацієнтів, що страждають діабетом і типу 1, і типу 2, і, таким чином, даний винахід відповідає обом групам пацієнтів. Однак, даний винахід розглядається як частково відповідний пацієнтам, що страждають цукровим діабетом 2 типу.

55 Під виразом "профілактика або лікування діабетичної периферичної поліневропатії (DPN)" у даному контексті розуміють, що один або більше симптомів діабетичної периферичної поліневропатії (DPN), такі як симптоми, освітлені в загальній шкалі симптомів (TSS), або поріг вібраційної чутливості (VPT), знижують лікуванням у порівнянні з лікуванням плацебо в статистично значущому способі. Ці симптоми в основному визнають у даному рівні техніки (Ziegler D et al, Diabetes Care, vol. 22 (8), p 1296-1301 і Abbott CA et al. Diabetes Care 1998, vol. 21

(7), 1071-1075), але також вони описані детально нижче.

Загальна шкала симптомів (TSS)

Загальна шкала симптомів (TSS) включає 4 індивідуальних симптоми: колючий біль, пекучий біль, поколювання (парестезія) і оніміння. Невропатичні симптоми в стопі (колючий біль, пекучий біль, поколювання (парестезія) або оніміння) знаходяться в діапазоні від 0 (0 симптомів) до максимуму 14,64 (усі симптоми строго і [майже] постійно присутні). Таким чином, TSS є двомірним підсумовуванням тяжкості і частоти чотирьох основних позитивних невропатичних сенсорних симптомів (Ziegler D et al., *Diabetologia* 38: 1425-1433, 1995). Схема шкали, де зазначено, чи відчував пацієнт симптоми за минулі 24 години, освітлена в прикладах. Як виходить зі схеми (фігура 4), інтенсивність визначена на шкалі як слабка (1), середня (2) або сильна (3), підсумована до максимуму 12. До цієї шкали додана частота індивідуальних симптомів як зрідка (0), часто (0,33) або тривало (0,66), підсумована до максимуму 2,64. Таким чином максимальне значення шкали 14,64.

Поріг вібраційної чутливості (VPT)

Первинною кінцевою точкою був поріг вібраційної чутливості (VPT). Поріг вібраційної чутливості (VPT) є показником подальшого ризику утворення виразок на стопах. Поріг вібраційної чутливості (VPT) оцінюють у п'ятих різних місцях обох стоп (мед. щиколотка (медіальна щиколотка), med.cap.1. met (медіальна голівка 1-ї плюсневої кістки), пульпа великого пальця (подушечка великого пальця), lat.cap.5.met. (латеральна голівка 5-ї плюсневої кістки) і tub.oss.5 met. (бугристість 5-ї плюсневої кістки) із застосуванням нейротензіометра, який також називають біотензіометр (Biomedical Instrument Company, Newbury, Ohio, USA). Показники п'яти вимірів привели до середнього для кожної стопи. Два показники обробили як повторні виміри в статистичній моделі.

Інші виміри оцінили в клінічному іспиті, як описано нижче:

Комбінована шкала симптомів невропатії для нижніх кінцівок (NIS-LL)

Шкалу симптомів невропатії для нижніх кінцівок (NIS-LL) застосовують для оцінки ефекту депротеїнізованого препарату з телячої крові на невропатичний дефіцит (порушення). Стандартну групу м'язів (стегно, коліно, гомілковостопний суглоб, палець на нозі) оцінюють на слабкість і рефлекторну активність (чотириглавий м'яз, гомілковостопний суглоб) і сенсорну активність, таку як тактильна, шпильковий укол, вібраційну і положення суглоба розташовують за ступенями як описано Vera Bril, *European Neurology*, 1999, 41 (suppl. 1) 8-13.

Якість життя (QoL)

Якість життя (QoL) вимірюють, як описано в SF36 опитувальнику в області охорони здоров'я (фіг. 3). SF-36 визначають як опитувальники короткої форми, застосовувані для населення з діабетом 2 типу (Luscombe F.A. *Value in Health*, vol. 3, suppl. 1, 2000, p. 15-28).

Під аббревіатурою "ITT" розуміють як "у залежності від призначеного лікування" і застосовують для пацієнтів, яких піддавали дослідженню лікарським засобом (ITT-популяція).

Під аббревіатурою "PP" розуміють "за протоколом". Таким чином, наприклад, "PP набір аналізу" має на увазі всіх пацієнтів, що закінчили період лікування відповідно до протоколу клінічних досліджень.

Даний винахід заснований на результатах мультицентрових, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих, рандомізованих, рівнобіжної групи клінічних випробувань для оцінки ефективності і безпеки депротеїнізованого препарату з телячої крові Актовегіну® у пацієнтів з діабетом 2 типу із симптоматичною діабетичною периферичною поліневропатією (DPN). Загалом, були притягнуті 26 центрів у Росії, Україні, Казахстані, і загальне число рандомізованих пацієнтів склало 569.

Лікування депротеїнізованим препаратом з телячої крові за допомогою введення 250 моль депротеїнізованого препарату з телячої крові внутрішньовенно один раз на день протягом 20 днів з наступним пероральним лікуванням 600 мг депротеїнізованого препарату з телячої крові три рази на день протягом 140 днів призвело до поліпшених невропатичних симптомів і знаків у пацієнтів, що страждають діабетом, при периферичній поліневропатії (DPN). Додатково, якість життя (психічне здоров'я) показала значне поліпшення в групі лікування в порівнянні з групою плацебо. Профіль безпеки був однаковий у групі лікування і групі плацебо.

Під аббревіатурою "v" розуміють "візит у центр клінічних випробувань, наприклад, "v21" означає візит у центр клінічних випробувань після того, як пацієнт одержав 21 дозу.

Більш специфічно результати клінічних випробувань показали, що загальна шкала симптомів (TSS) зменшилася від 8,3 при скринінгу до 4,4 наприкінці вливання (v21) і до 2,8 наприкінці дослідження (v26) у групі лікування, тоді як у групі плацебо TSS зменшилася від 8,4 при скринінгу до 4,9 при v21 і до 3,7 при v26. Таким чином, TSS зменшилася від 8,3 до 2,8 у групі лікування, що еквівалентно зниженню на 5,5 пунктів або 66 %. Середні зміни від скринінгу

до v21 і v26 були -3,8 і -5,5 для групи лікування і -3,6 і -4,7 для групи плацебо.

Показано, що це поліпшення в загальній шкалі симптомів (TSS) значно більше в групі лікування ($p < 0,0001$) у порівнянні з групою плацебо. TSS_{середнє} (у даному документі також згадується як TSS_{AUC}) була нижче для групи лікування (3,9), ніж для групи плацебо (4,6); більш того, різниця була значною ($p = 0,0005$). TSS_{середнє} визначають як середню TSS за увесь час курсу дослідження. Його розраховують як площу під кривою (AUC), поділену на кількість днів експозиції. Таким чином, її можна назвати TSS_{AUC} і можна використовувати взаємозамінно з TSS_{середнє}.

VTP_{середнє} визначають тим же чином, як і TSS_{середнє}, але беруть логарифм. NIS-LL_{середнє} визначають так само як і TSS_{середнє} й аналізують так само як і первинну кінцеву точку TSS_{середнє}.

Під математичною аббревіатурою "середнє" розуміють вимірювання середньої величини набору даних, як відомо фахівцю в даній області техніки. Воно розраховується як сума всіх окремих величин, поділена на загальне число (n) усіх цих окремих величин.

Під математичною аббревіатурою "SD" розуміють стандартне відхилення. Стандартне відхилення є мірою варіантності або дисперсії набору даних, або розподілу ймовірностей. Низьке стандартне відхилення вказує на те, що точки даних прагнуть бути дуже близькими до тієї ж величини (середнє), у той час як високе стандартне відхилення вказує на те, що дані "розкидано" по великому діапазону величин.

Вважається, що паління і вживання алкоголю впливають на тяжкість DPN. Звички паління і вживання алкоголю в досліджуваного населення були наступними: 13 % пацієнтів були курящі з використанням за тиждень у середньому 73 одиниць. Некурящі ніколи не курили. 44 % пацієнтів ніколи не вживали алкоголь, тоді як 38 % вживали алкоголь максимум раз на місяць, і 15 % вживали алкоголь 2-4 рази на місяць.

З результатів видно, що депротеїнізований препарат з телячої крові порівняно більш ефективний, ніж плацебо, у питущих і набагато більш ефективний, ніж плацебо, у непитущих. Також видно, що депротеїнізований препарат з телячої крові порівняно більш ефективний, ніж плацебо, у курящих і набагато більш ефективний, ніж плацебо, у некурящих. У такий спосіб показано, що депротеїнізований препарат з телячої крові зокрема можна застосовувати в лікуванні непитущих і некурящих, але також має значення в пацієнтів, що п'ють або курять, або і те, і інше.

Для всіх індивідуальних симптомів TSS спостерігалось значне поліпшення в групі лікування в порівнянні з групою плацебо, тобто зниження інтенсивності або частоти одного або більше індивідуальних симптомів колючого болю, пекучого болю, поколювання або оніміння.

Результати щодо порога вібраційної чутливості (VPT) показали, що VPT зменшився від 19,7 при скринінгу до 17,4 при v21 (кінець вливання) і до 16,2 при v26 (кінець дослідження) у групі лікування, тоді як у групі плацебо VPT зменшився від 20,0 при скринінгу до 17,9 при v21 і до 17,2 при v26. Середні зміни від скринінгу до v21 і v26 були -2,4 і -3,6 для групи, яку лікували депротеїнізованим препаратом з телячої крові і -3,2 (-2,2 виходячи з пізніх обчислень) і -2,9 для групи плацебо. Це поліпшення в VPT було значно більше в групі, що лікували депротеїнізованим препаратом з телячої крові ($p = 0,01$, виходячи з пізніх обчислень $p = 0,017$)).

VPT_{середнє} було нижче для групи лікування (2,78), ніж для групи плацебо (2,81), і різниця досягла граничного значення ($p = 0,07$).

Якість життя покращилася в групі, яку лікували депротеїнізованим препаратом з телячої крові. Фізичне здоров'я зросло від 39,8 при скринінгу до 42,9 при v21 і до 44,4 при v26, і психічне здоров'я зросло від 39,8 при скринінгу до 44,5 при v21 і до 45,3 при v26.

У групі плацебо фізичне здоров'я зросло від 39,9 при скринінгу до 42,1 при v21 і до 43,1 при v26, і психічне здоров'я зросло від 39,9 при скринінгу до 43,3 при v21 і до 43,6 при v26.

Ефект лікування депротеїнізованим препаратом з телячої крові на психічне здоров'я був значним ($p = 0,028$).

Отримані результати є вражаючими в порівнянні з результатами, описаними у відомому рівні техніки.

Небажану подію (AE) визначають як будь-яку небажану медичну подію у пацієнта або суб'єкта клінічних досліджень, якому вводять медичний продукт, і дози якого не обов'язково мають причинно-наслідковий зв'язок з цим лікуванням.

Наступне не повинно відзначатися як AE, якщо відзначається при скринінгу:

- Заздалегідь запланована процедура, якщо тільки стан, для якого процедуру планували, не погіршився за час скринінгу.

- Попередньо існувала умова, виявлена як результат процедур скринінгу. Ускладнення до заздалегідь запланованих процедур повинні відзначатися як AE.

Серйозну небажану подію (SAE) визначають як будь-яку небажану медичну подію, що при будь-якій дозі:

- призводить до смерті,
- небезпечна для життя. Погроза для життя у визначенні SAE відноситься до події, за якої суб'єкт знаходиться в ризику смерті під час події. Вона не відноситься до події, що гіпотетично повинна викликати смерть, якщо вона більш тяжка,
- вимагає госпіталізації або продовження існуючої госпіталізації,
- призводить до стійкої або значної непрацездатності/недієздатності,
- є природженою аномалією/природженим дефектом,
- є медично важливою АЕ, що не представляє негайної загрози для життя або не призводить до смерті, або вимагає госпіталізації, але може наразити на небезпеку суб'єкт або може вимагати втручання для запобігання одного з інших наслідків, перерахованих вище.

Несерйозну АЕ визначають як будь-яку АЕ, що не задовольняє критерію SAE.

- Аналіз безпеки не показав ніяких значущих відмінностей у АЕ, що з'явилися під час лікування (TEAE), або серйозних АЕ (SAE) між групами.

Даний винахід тепер буде описано більш детально в наступних необмежуваних прикладах.

Приклади

- Приклади, які вказані нижче, розділені на приклади, що відносяться до приготування різних депротейнізованих препаратів з телячої крові: 1) приготування розчину для внутрішньовенного введення, 2) гранули, 3) застосування гранул для одержання твердих лікарських форм і 4) результати, отримані з клінічних іспитів із застосуванням депротейнізованого препарату з телячої крові Актівегіну®.

Приклад 1

- 1) Приготування розчину для внутрішньовенного введення
 Фармацевтичні препарати, що містять екстрактивні речовини з депротейнізованої телячої крові, комерційно доступні під назвою "Актівегін®" від Hormonchemie, Munich, або під знаком "Actihaemyl" від Solko, Basel.

- Різні способи одержання депротейнізованих препаратів з телячої крові описані в даному рівні техніки. Патент Німеччини № 1076888 описує виробництво ін'єкційних препаратів концентрації 30-60 мг сухої речовини/моль розчину концентрацією розчинів екстрактивних речовин. Способи м'якого сушіння розглядаються для одержання сухої речовини, навіть для виробництва твердих форм лікарських препаратів, через високу термічну нестабільність екстрактивних речовин. Патент Австрії № 330953 розкриває спосіб виробництва сухих препаратів з екстрактів крові телят, де екстрактивні речовини змішують з абсорбентом, наприклад, високодиспергованим діоксидом кремнію, після чого отриманий тиксотропний гель сушать у вакуумі.

- В основному депротейнізовані препарати з телячої крові, такі як Актівегін®, одержують шляхом дії на телячу кров стандартними способами, відомими фахівцю. Невичерпний список придатних способів включає розведення, фільтрацію, таку як ультрафільтрація, осадження, рН регулювання, етапи очищення, такі як адсорбція на активному вуглі і/або теплової обробки. Цей сирий депротейнізований препарат з телячої крові (основна маса розчину), отриманий подібними способами, можна потім застосовувати як основу для подальшого складу, такого як рідкі складу, які підходять для внутрішньовенного введення, і складу, застосовувані для перорального введення.

- Для приготування сполуки, яка підходить для внутрішньовенного введення, основну масу розчину можна додатково піддати розведенню, регулюванню рН і ізотонічності (NaCl), стерильній фільтрації й асептичному наповненню флаконів, і тепловій обробці за необхідності.

Нижче розкрито одержання двох розчинів для внутрішньовенного введення.

А)

- Для приготування 10 % NaCl продукту вливання (4 мг/моль), 250 моль флаконів, що підходять для внутрішньовенного введення, підходящу кількість основної маси розчину змішують з водою для ін'єкції і згодом рН і ізотонічність регулюють застосуванням NaCl, соляної кислоти, фосфатного буфера і солей.

- Отриманий розчин фільтрують, застосовуючи розмір пір 0,45 мкм, з наступним етапом стерильної фільтрації, застосовуючи розмір пір 0,2 мкм. Потім розчин асептично наливають у 250 моль ін'єкційні флакони, закриті стерилізованими гумовими пробками, і обробляють теплом при 112 °C протягом 30 хвилин. Флакони візуально оглядають на наявність забруднень, маркують і упаковують.

В)

- Для приготування 20 % NaCl продукту вливання (8 мг/моль), 250 моль флаконів, що підходять для внутрішньовенного введення, підходящу кількість основної маси розчину

змішують з водою для ін'єкції і згодом рН і ізотонічність регулюють застосуванням NaCl, соляної кислоти, фосфатного буфера і солей.

Отриманий розчин фільтрують, застосовуючи розмір пір 0,45 мкм, з наступним етапом стерильної фільтрації, застосовуючи розмір пір 0,2 мкм. Потім розчин асептично наливають у 250 моль ін'єкційні флакони, закриті стерилізованими гумовими пробками, і обробляють теплом при 112 °C протягом 30 хвилин. Флакони візуально оглядають на наявність забруднень, маркують і упаковують.

Приклад 2

2) Гранули

Для приготування твердої сполуки можна застосовувати спосіб псевдозрідженого шару. Кращим є спосіб для одночасного одержання сухої речовини з водяних розчинів екстрактивних речовин з депротеїнізованої крові телят і виробництва гранул, які можна зжати для одержання твердих форм лікарського препарату, що містять, щонайменше, 50 % по вазі екстрактивних речовин щодо загальної сухої ваги гранул, і для застосування гранул, отриманих цим способом, для виробництва фармацевтичних препаратів, що включають в якості активної речовини екстрактивних речовин з депротеїнізованої крові телят.

Поліпшена альтернатива для абсорбції активних речовин для екстрактів крові на твердих матеріалах відповідно до патенту Австрії № 330953 це одержання сухої речовини сублімаційним сушінням (ліофілізація) приблизно 5-10 % водяних розчинів екстрактивних речовин. Крім того факту, що сублімаційне сушіння щодо великих об'ємів водяних розчинів вимагає багато часу й енергії, сублімаційне сушіння має недолік у тому, що отримані ліофілізати являють собою дуже дрібний і високо гігроскопічний порошок, що не придатний для виробництва твердих форм лікарських препаратів безпосереднім таблетуванням або сухою грануляцією і наступним стискуванням.

Гранули, що підходять для таблетування, до цього часу робили з ліофілізату додатковою вологою грануляцією з полівінілпіролідом в якості сполучної речовини і карбоксиметилкрохмалем у якості наповнювача, але воду не можна застосовувати в якості гранулюючої рідини і, замість цього, потрібно застосовувати органічні розчинники, наприклад, ізопропанол. Через їхню токсичність, однак, органічні розчинники застосовують неохоче для виробництва форм лікарського препарату, які можна вводити перорально. Більш того, гігроскопічний ліофілізат абсорбує вологу з навколишнього повітря під час процесу грануляції, так що необхідно або працювати з кондиціонером повітря при відносно низькій атмосферній вологості, або піддавати отримані гранули процесу сушіння при приблизно 40 °C протягом декількох годин, екстрактивні речовини піддають додатковому температурному стресу, що несприятливо впливає на якість і призводить до знебарвлення отриманих препаратів при збереженні.

З метою поліпшення обох способів одержання сухої речовини з водяних розчинів, що виникають при ізоляції екстрактивних речовин і виробництві гранул, які можна зжати для одержання твердої форми лікарського препарату, при цьому, уникаючи згаданих недоліків, постійне поліпшення якості продукту є необхідною вимогою на додаток до економічних переваг. Зокрема, суху речовину треба отримувати при м'яких умовах під час повного способу виробництва, і гранули, готові для стиску, повинні бути зроблені з високою ваговою часткою екстрактивних речовин, ці гранули є оброблюваними для одержання твердої форми лікарського препарату високої стабільності, що не показує знебарвлення навіть при тривалому збереженні при температурі навколишнього середовища і має більш постійні параметри якості.

Ця мета досягається способом для одночасного одержання сухої речовини з водяних розчинів екстрактивних речовин з депротеїнізованої крові телят і виробництва гранул, які можна зжати для одержання твердих форм лікарського препарату, і включають, щонайменше, 50 % по вазі екстрактивних речовин щодо загальної сухої ваги гранул, зв'язувальна речовина і фармацевтично прийнятні наповнювачі і носії, у безперервному способі, що включає етапи, на яких:

(а) поміщають дану кількість наповнювачів і носіїв у гранулятор з псевдозрідженим шаром і створюють однорідний псевдозріджений шар введенням потоку псевдозрідженого газу,

(б) розпилюють об'єм, що включає бажану кількість екстрактивних речовин, концентрованого водяного розчину екстрактивних речовин, що додатково включає 0,2-2 частини по вазі сполучної речовини в розчиненому стані на 10 частин по вазі екстрактивних речовин, на наповнювачі і носії в псевдозрідженому шарі, регулюють температуру псевдозріджуючого газу, що втікає, і норму розпилення під час розпилення загального об'єму розчину або, щонайменше, під час основної його частини, таким чином, що при температурі псевдозрідженого шару 25 °C-30 °C і при вмісті води 15-20 % по вазі в псевдозрідженому шарі, кількість розпиленої води і тієї,

котра випарувалася, приблизно відповідає одна одній, не утворилося ніяких форм, і матеріал псевдозрідженого шару залишається порошкоподібним, і

(с) збирають і гранулюють змішаний матеріал, отриманий таким чином, збільшенням вмісту води псевдозрідженого шару до 35-45 % по вазі, у той час як розчин екстрактивних речовин дотепер розпилюють або після завершення цього, доки не досягнуть бажаного розміру гранул, і швидко сушать отримані гранули при температурі псевдозрідженого шару 30 °С до максимум 45 °С збільшенням температури псевдозріджуючого газу, що втікає.

Перевагами цього способу з однієї сторони є поліпшення якості продукту отриманих гранул, що після вивантаження з гранулятора з псевдозрідженим шаром можна або зжати безпосередньо при або після додавання додаткових фармацевтично прийнятних допоміжних речовин для одержання твердих форм лікарського препарату високої стабільності, що добре зберігаються, гарної постійної ваги і чудових галенових властивостей. З іншого боку, спосіб уможливорює й одержання сухої речовини за м'яких умов з великих об'ємів водяних розчинів екстрактивних речовин з депротейнізованої крові телят, і виробництво гранул, готових для стиску, в окремому безперервному способі значно більш простим і більш економічним шляхом, ніж у способі, відомому раніше.

Комерційно доступні гранулятори з псевдозрідженим шаром підходять для виконання цього способу. Такі гранулятори з псевдозрідженим шаром містять в основному контейнер для матеріалу, в який втікає псевдозріджений газ збоку або знизу, контролюють і витрату, і температуру псевдозрідженого газу, що втікає. Ці пристрої також мають одну або більше розпилювальну голівку у формі однокомпонентних або двокомпонентних насадок, через які чисті рідини і розчини можна розпилювати в контейнер для матеріалу при регульованій нормі розпилення за допомогою насоса і які розташовані так, щоб рідина, що розпилюється, або розчин втікали безпосередньо в псевдозріджений шар. Механічний збовтувальний або вібраційний пристрій на нижній частині контейнера або струшуючий пристрій призначені забезпечити додаткову змішувальну дію.

Для виконання способу на практиці дана кількість наповнювачів і носіїв, що залежить від бажаного вагового співвідношення цих добавок у кінцевих гранулах і в кожному випадку складає менш ніж 50 % по вазі, переважно 25-45 % по вазі, щодо загальної сухої ваги кінцевих гранул, поміщають у контейнер для матеріалу й однорідний псевдозріджений шар формують введенням потоку псевдозріджуючого газу. Загальновідомі галенові наповнювачі і носії з невеликим розміром часток, що у той же час мають велику площу поверхні і нерозчинні або тільки частково розчинні у воді, обидва підходять для виробництва гранул. В якості прикладів придатних наповнювачів і носіїв, які мають властивості, описані вище, можна згадати мікрокристалічну целюлозу (комерційно доступна, наприклад, під назвою Avicel PH 101), поперечно зшити натрій карбоксиметилцеллюлозу (комерційно доступна, наприклад, під назвою Ac-Di-Sol), поперечно зшитий полівінілпіролідон (комерційно доступний, наприклад, під назвою Поліпласдон) або суміші цих речовин, і співвідношення змішування можна вибрати за бажанням у широкому діапазоні і, знову, суміші еквівалентних частин по вазі цих речовин є переважними. Доведено, що мікрокристалічна целюлоза або поперечно зшита натрій карбоксиметилцелюлоза добре зокрема підходять для цієї мети.

У якості псевдозрідженого газу можна використовувати сухе повітря дуже простим чином без якого-небудь недоліку щодо якості і стабільності екстрактивних речовин. Однак, інші гази, що є інертними стосовно екстрактивних речовин, такі як, наприклад, азот, також, звичайно, підходять для формування псевдозрідженого шару. Загальне вироблення псевдозрідженого газу в годину залежить від розміру гранулятора з псевдозрідженим шаром і складають до, наприклад, 500-3000 м³/годину для номінального об'єму контейнера для матеріалу 60 літрів. Як тільки однорідний псевдозріджений шар сформувався в результаті тиску потоку, розпилення водяного розчину екстрактивних речовин можна починати. Для цієї мети переважно застосовують концентровані водяні розчини, що включають до 50 % по вазі, переважно 15-25 % по вазі, екстрактивних речовин і обсяги яких обчислюються так, щоб загальна кількість розпилених екстрактивних речовин склала, щонайменше, 50 % по вазі, переважно 55-70 % по вазі, щодо загальної сухої ваги отриманих гранул.

Ці розчини додатково містять 0,2-2 частини по вазі водорозчинної сполучної речовини, переважно 0,5-1 частина по вазі на 10 частин по вазі екстрактивних речовин. Вагове співвідношення сполучної речовини в кінцевих гранулах складає потім, наприклад 1-10 % по вазі, переважно 2-6 % по вазі, щодо загальної сухої ваги гранул.

Придатні сполучні речовини для виробництва гранул являють собою загальноприйняті галенові водорозчинні сполучні речовини, такі як пептизований крохмаль, водорозчинна целюлоза, така як метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або

інші водорозчинні високомолекулярні сполуки, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон і подібні. Полімери 1-вініл-2-піролідону, що комерційно доступні, наприклад, за назвою Kollidon K 25 або Kollidon 90, застосовні з особливою перевагою.

Температуру псевдозріджуючого газу, що втікає під час процесу розпилення, і норма розпилення, при яких водяний розчин екстрактивних речовин розпилюють разом з сполучною речовиною на псевдозріджені наповнювачі і носії, залежить від кількості допоміжних речовин, спочатку введених, і від номінального об'єму контейнера матеріалу гранулятора з псевдозрідженим шаром. У цій фазі способу температуру і норму розпилення підбирають так, щоб при температурі псевдозрідженого шару 25 °C-30 °C, незмінний вміст води 15-20 % по вазі щодо загальної ваги був встановлений в матеріалі псевдозрідженого шару і кількість розпиленої води і тієї, котра випарувалася, приблизно відповідала одна одній.

Для цієї мети необхідні температури псевдозріджуючого газу приблизно 30 °C-80 °C у залежності від кількості наповнювачів і носіїв, що вводяться, і від розміру контейнера для матеріалу.

При зазначених умовах формування поки не відбувається. Наповнювачі і носії залишаються здатними абсорбувати екстрактивні речовини, що переважно не піддають будь-якому значному температурному стресу в псевдозрідженому шарі, у той час як основну частину води видаляють, і одержують дрібний текучий змішаний матеріал, що залишається порошкоподібним на цій першій фазі способу і має погану схильність до агломерації.

Агломерація порошкоподібного матеріалу для формування гранул до бажаного розміру отримана в способі збільшенням вмісту води в псевдозрідженому шарі до 35-45 % по вазі, переважно до 38-40 % по вазі. Для цієї мети вміст води може бути збільшено або під час самого процесу розпилення, якщо основна частина бажаної кількості екстрактивних речовин уже була розпилена, або якщо розпилення екстрактивних речовин було завершено. В особливо переважному варіанті здійснення способу основна частина розчину, що включає екстрактивні речовини і сполучну речовину, наприклад, 75-85 % за об'ємом, у залежності від концентрації екстрактивних речовин, загального об'єму розчину, що розпилюється, розпилюють за умов, що зазначені вище і які не призводять до агломерації змішаного матеріалу, у той час як частину об'єму розчину, що залишається, розпилюють, температура псевдозріджуючого газу, що втікає, знижується і/або норма розпилення зростає, так що більша кількість води розпилюється, ніж може випаруватися одночасно і, отже, вміст води псевдозрідженого шару росте до об'єму, необхідного для агломерації і гранулювання.

Також можливо, однак, розпилювати загальний об'єм розчину при умовах, що не призводять до агломерації, і потім збільшити вміст води в псевдозрідженому шарі до об'єму, необхідного для грануляції розпиленням у чистій воді.

Як тільки вміст води в псевдозрідженому шарі перевищує значення приблизно 35 % по вазі, агломерація починається, і навіть одержують однорідні гранули.

Під час всього етапу грануляції вміст води в межах, зазначених вище, підтримують у матеріалі псевдозрідженого шару. У залежності від регулювання вмісту води, гранули, що мають діаметр у діапазоні від 0,03 до 2 мм, переважно 0,05-1 мм, можна одержати відтворено цим способом.

Коли гранули бажаного розміру сформовані, починається фаза сушіння підняттям температури псевдозріджуючого газу. Температуру псевдозріджуючого газу тут переважно вибирають так, щоб для м'якої обробки екстрактивних речовин температура гранули в псевдозрідженому шарі не перевищувала 30 °C-32 °C. Сушіння закінчується, як тільки температура гранули зростає. Для видалення води, що залишилася, температурі гранул можна дозволити зрости за короткий період, наприклад 5-15 хвилин, до 40 °C-45 °C, переважно 40 °C-43 °C, без негативної дії на стабільність екстрактивних речовин і якість гранул. У даному випадку одержують гранули з максимальним вмістом води приблизно 1,5-3 % по вазі щодо загальної ваги.

Цей спосіб ефективний, простий і легко відтворний. Виробництво 58 кг сухих гранул, готових для стиску, з водяного концентрату екстрактивних речовин з депротеїнізованої крові телят займає, наприклад, лише приблизно 7 годин у безперервній операції, тоді як сублімаційне сушіння тієї ж кількості, виконане відповідно до останнього слова техніки, одне займає приблизно 7-9 днів.

Наступний приклад описує виробництво гранул.

А)

3000 г суміші рівних частин по вазі Avicel PH 101 (мікрокристалічна целюлоза) і Поліпласдона (поперечно зшитий полівінілпіролідон) поміщають у контейнер для матеріалу гранулятора з псевдозрідженим шаром, що має номінальний обсяг 7 літрів, і однорідний

псевдозріджений шар формують введенням потоку сухого повітря при витраті 500 м³ на годину і температурі 80 °С.

20 літрів 20 % водяного розчину екстрактивних речовин змішують з 1 літром 20 % водяного Kollidon розчину, поданого за допомогою перистальтичного насоса до двокомпонентної насадки, і розпилюють в псевдозріджений шар. Норму розпилення контролюють так, щоб температура псевдозрідженого шару 28 °С-30 °С і незмінний вміст води матеріалу псевдозрідженого шару приблизно 15 % по вазі встановилися в грануляторі з псевдозріджувачим шаром, кількість розпиленої води і тієї, котра випарувалася, була в балансі і не спостерігалася ніякої агломерації.

Середня норма розпилення для підтримки цих умов складає 70 г розчину в хвилину. Після того як розпилили приблизно 3/4 загального об'єму розчину, температура повітря на вході знижується до 30 °С, і залишок об'єму розчину розпилюють при тій же нормі розпилення. Незмінний вміст води в псевдозрідженому шарі потім росте, і агломерація порошку починається при вмісті води 38-40 % по вазі. Грануляція продовжується при цьому вмісті води, поки не сформуються гранули діаметром від 0,06 мм до 0,8 мм від загальної кількості порошку. Після завершення розпилення температуру повітря на вході підвищують знову до 60 °С-80 °С, і фаза сушіння, таким чином, починається. Температура гранул під час сушіння складає 30 °С-32 °С. Сушіння закінчують, якщо температура гранул росте. Для видалення води, що залишилася, температуру гранул утримують протягом 15 хвилин при 43 °С. Це дає 7350 г гранул, що мають наступні властивості:

Вміст екстрактивних речовин	544,2 мг/г гранул
Kollidon K 25	27,3 мг/г гранул
Avicel PH 101	204,0 мг/г гранул
Поліпласдон	204,0 мг/г гранул
Вміст залишкової води приблизно	20 мг/г гранул, що відповідає приблизно 2 %
Діаметр	від 0,08 до 0,8 мм

В)
Експеримент, Приклад 1 А), повторюють, 3000 г мікрокристалічної целюлози (Avicel PH 101) застосовують у якості наповнювача або носія і 1 літр 20 % водяного розчину Kollidon 90, полімеру 1-вініл-2-піролідону, додають в якості сполучної речовини для розчину екстрактивних речовин.

Це дає гранули, що мають наступні властивості:

Вміст екстрактивних речовин	544,2 мг/г гранул
Kollidon 90	27,3 мг/г гранул
Avicel PH 101	408 мг/г гранул
	приблизно 20 мг/г
Вміст залишкової води	гранул, що відповідає приблизно 2 %
Діаметр	від 0,08 до 0,8 мм

С)
15000 г Avicel PH 101 (мікрокристалічна целюлоза) і 10000 м AC-DI-Sol (поперечно зшита натрій карбоксиметилцелюлоза) помістили в контейнер для матеріалу гранулятора з псевдозрідженим шаром, що має номінальний обсяг 60 літрів. Однорідний псевдозріджений шар підтримують введенням повітря при витраті 800 м³/годину і при температурі 80 °С. 166,6 літрів 20 % водяного розчину екстрактивних речовин змішують з розчином 1660 г Kollidon K 25 у 16,6 літрах води, подаваних усередину за допомогою перистальтичного насоса (3 насадки, що мають 1,2 мм отвір насадки) і розпилили в псевдозріджений шар. При нормі розпилення приблизно 600 г розчину Актовегін®/Kollidon у хвилину незмінний вміст води приблизно 15 % і температура 30 °С-32 °С встановилися в псевдозрідженому шарі.

Після того, як 140 літрів розпилюють за цих умов, температуру повітря на вході знижують до кімнатної температури, і вміст води в таким чином зростає, і фаза агломерації починається. Після завершення розпилення гранули, сформовані в грануляторі з псевдозрідженим шаром, сушать при температурі повітря на вході 80 °С.

Сухі гранули мають наступні властивості:
Об'ємна щільність 0,53 г/см³

Щільність утрушування	0,63 г/см ³
Плинність	12,30 г/см ²
	секунда
Вміст води	1,6 %
Розмір часток	60-500 мкм

D)

22000 г мікрокристалічної целюлози (Avicel PH 101) помістили в контейнер для матеріалу гранулятора з псевдозрідженим шаром, що має номінальний об'єм 60 літрів. Однорідний псевдозріджений шар підтримують введенням повітря при витраті 800 м³/годину і при температурі 70 °С. 166,6 літрів 20 % водяного розчину Актовегіну® (екстрактивні речовини з депротеїнізованої крові телят) змішують з розчином 1660 г Kollidon 90 (полімер 1-вініл-2 піролідону) у 16,6 літрах води, подаваних всередину за допомогою перистальтичного насоса (3 насадки, що мають 1,2 мм отвір насадки) і розпилювали в псевдозріджений шар. При початковій нормі розпилення приблизно 600 г розчину Актовегіну®/Kollidon 90 у хвилину, незмінний вміст води приблизно 15 % і температура 30 °С-32 °С встановилися в псевдозрідженому шарі.

Після 2,5 годин при тій же температурі повітря на вході норма розпилення зростає до 900 г/хвилину і фаза агломерації підсилюється. Після закінчення розпилення, сформовані гранули висушили в грануляторі з псевдозрідженим шаром при температурі повітря на вході 70 °С.

Сухі гранули мають наступні властивості:

Об'ємна щільність	0,53 г/см ³
Щільність утрушування	0,63 г/см ³
Плинність	12,30 г/см ²
	секунда
Зміст води	1,6 %
Розмір частки	60-500 мкм

Приклад 3

3) Застосування гранул для виробництва твердих лікарських форм

Зроблені гранули мають високе вагове співвідношення екстрактивних речовин і, при однорідному розмірі частки, показують чудовий режим потоку, що дозволяє їм бути обробленими у тверді форми лікарського препарату при гарній кінцевій вазі і високій стабільності. Гранули можна використовувати для одержання твердих форм лікарського препарату, що включають екстрактивні речовини з депротеїнізованої крові телят в якості активної речовини. Переважно, роблять стиснуті вироби, такі як таблетки, покриті таблетки, ядра таблеток або інші стиснуті продукти будь-якої бажаної форми і розміру. Гранули можуть бути стиснуті безпосередньо при або після додавання додаткових допоміжних речовин, відомих серед галенових препаратів, таких як сполучні речовини таблеток, наповнювачі, консерванти, засоби, розділяючі таблетки, і подібне. Природа і кількість цих допоміжних речовин залежить від бажаної механічної міцності і ступеня розчинення стиснутого продукту.

Придатними прикладами таких допоміжних речовин для додавання перед стиском є стеарати, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію і подібні, або інші ковзні речовини, звичайно застосовувані у виготовленні таблеток, наприклад, тальк або складний гліцеринний ефір насичених природних жирних кислот, такі як комерційно доступні, наприклад, під назвою Прецирол, у кількості 1-10 % по вазі щодо загальної ваги отриманого препарату.

Кінцеві препарати включають, наприклад, 150-600 мг екстрактивних речовин на одиницю дози.

Тверді форми лікарського препарату, отримані з застосуванням гранул, не показують будь-яке знебарвлення навіть при тривалому збереженні при кімнатній температурі і мають більш постійні параметри якості.

Нижче розкрито застосування гранул для виробництва твердих лікарських форм.

A)

Ядра таблеток

7200 г гранул, отриманих відповідно до приклада 1 A), змішують з 60 г стеарату магнію і 40 г тальку і стискають у ротаційній машині, що пелетує, при зусиллі стиску 78,5-150 Н/мм² для одержання ядер таблеток вагою 365 мг. Це дає ядра таблеток, що мають наступні властивості:

Властивості ядра:		Композиція:	
Діаметр	10,0 мм	Екстрактивні речовини	200 мг
Товщина	5,5 мм	Поліпласдон	75 мг
Міцність	115 Н	Avicel PH 101	75 мг
Тертя (4 хвилини)	20,1 %	Kollidon K 25	10 мг

Поділ	8-10 хвилин	Тальк	2 мг
		Стеарат Mg	3 мг

Ці ядра таблеток мають постійний вміст екстрактивних речовин і не показують погіршення якості або знебарвлення при збереженні протягом 24 місяців при кімнатній температурі.

В)

5 Таблетки

7200 г гранул, отриманих відповідно до приклада 1 А), змішують з 60 г стеарату магнію і 40 г тальку і стискають у ротаційній машині, що пелетує, при зусиллі стиску 98,1-196,2 Н/мм² для одержання таблетки вагою 730 мг. Це дає таблетки, що мають наступні властивості:

Властивості таблетки:		Композиція:	
Продовгувата таблетка			
Довжина	18 мм	Екстрактивні речовини	400 мг
Ширина	7 мм	Поліпласдон	150 мг
Товщина	6,7 мм	Avicel PH 101	150 мг
Міцність	180 Н	Kollidon K 25	20 мг
Тертя (4 хв.)	0,1 %	Тальк	4 мг
Поділ	10 хвилин	Стеарат Mg	6 мг

10 Приклад 4

4) Результати одержали з клінічних випробувань, застосовуючи депротеїнізований препарат з телячої крові Актовегін®

Об'єктом були рандомізовані, регульовані клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки безперервного лікування, застосовуючи внутрішньовенні (IV) вливання Актовегіну® (2000 мг) щодня протягом 20 днів з наступним пероральним введенням (1800 мг/день) протягом 140 днів пацієнтам з діабетичною поліневропатією (DPN).

Загальний висновок дослідження клінічних випробувань

Загальний висновок клінічного випробування був таким, що безперервне IV і пероральне лікування Актовегіном® більш 160 днів поліпшило невропатичні симптоми, VPT, сенсорну функцію і якість життя у пацієнтів з діабетом 2 типу при діабетичній поліневропатії (DPN). Результати представлені нижче.

Повний дослідницький протокол клінічних випробувань

Наступні приклади засновані на результатах дослідження з наступним протоколом дослідження для клінічних випробувань. Протокол дослідження був мультицентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, рівнобіжної групи клінічне випробування, призначене для оцінки ефективності і безпеки депротеїнізованої телячої крові, Актовегін®, у пацієнтів з діабетом 2 типу з симптоматичною діабетичною периферичною поліневропатією (DPN). Загалом 26 центрів у Росії, Україні, Казахстані були залучені, і загальне число рандомізованих пацієнтів спочатку склало 569.

У цьому мультицентровому, рандомізованому, подвійному сліпому випробуванні загалом 567 пацієнтів з діабетом 2 типу одержували IV вливання Актовегіну® (2000 мг/день) (n=281) або плацебо (n=286) один раз на день протягом 20 днів з наступними трьома таблетками Актовегіну® (1800 мг/день) або плацебо три рази на день протягом 140 днів. Загальну шкалу симптомів (TSS) нижніх кінцівок і поріг вібраційної чутливості (VPT) застосовували в якості комбінованих первинних кінцевих вимірів, обчислених як площа під кривою (AUC) з повторюваних оцінок, ділена на тривалість впливу. Вторинні кінцеві точки включали окремі TSS симптоми, комбіновану шкалу симптомів невропатії для нижніх кінцівок (NIS-LL) і якість життя (SF-36).

Повні результати представлені нижче: TSS значно покращилася під час лікування Актовегіном® у порівнянні з плацебо як оцінюють за допомогою AUC (-0,56 значень, 95 % CI: -0,85, -0,27; p=0,0003) і від початку до 160 днів (-0,86 значень, 95 % CI: -1,22, -0,50; p<0,0001). VPT (5 ділянок на стопу) зменшився на 3 % більше з Актовегіном®, ніж з плацебо, як оцінюють за допомогою AUC (95 % CI: 0 %, 6 %; p=0,084) і на 5 % більше після 160 днів (95 % CI: 1 %, 9 %; p=0,017). NIS-LL сенсорна функція, що оцінювалася за допомогою AUC, значно покращилася з Актовегіном® у порівнянні з плацебо після 160 днів (-0,25, 95 % CI: 0,46, -0,04; p=0,021), як в опитувальнику з якості життя SF-36. Не було відмінностей у виникненні небажаних подій між групами.

Дослідницький протокол клінічного випробування в деталях

За пацієнтами спостерігали приблизно 6 місяців від скринінгового візиту до кінця періоду перорального лікування з оцінкою ефективності при скринінгу, при кожному 5-ому візиті

вливання і кожні 4 тижні під час періоду перорального лікування. Небажані події (АЕ) оцінювали при усіх візитах. Одержали схвалення від місцевих комісій з етичних норм поведіння, і всі пацієнти надали письмову інформовану згоду. Після максимального періоду скринінгу 5 днів, загалом 569 пацієнтам з діабетом 2 типу із симптоматичною діабетичною периферичною поліневропатією (DPN) випадково призначили за допомогою сервісу інтерактивної мовної відповіді (IVRS) лікування з або Актівегіном® (Nucomed Austria Gmb), або плацебо. Для забезпечення однорідності популяції, процедуру рандомізації розділили в залежності від ділянки і присутності або відсутності лікування інсуліном. Лікування складалося з 20 IV вливань один раз на день (Актівегіном® 20 % з 8 мг/моль або плацебо в 250 моль хлориду натрію 0,9 %, норма вливання: 2 моль/хвилину) протягом 20-36 днів, з наступними трьома таблетками (200 мг Актівегіну® на покриту таблетку або плацебо) три рази на день протягом 140 днів, з допущеним відхиленням 125-155 днів. В аналізі з призначеним лікуванням (ІТТ) популяції середні (діапазон) періоди IV і пероральне лікування складали 25 (1-38) днів і 146 (17-169) днів для Актівегіну® і 25 (1-37) днів для плацебо, відповідно. Усі флакони, що містять розчин для вливання (активний і плацебо) були однакові і мали непрозоре пластикове покриття, у той час як трубки для вливання були виготовлені в кольоровому пластиковому матеріалі. До затемнення, тобто до нанесення пластикового покриття, флакони зберігали протягом ≥ 3 місяців і розчин перевіряли візуально на наявність сторонніх тел. Покриті таблетки (активні і плацебо) були однаковими за розміром і виглядом. Критерії включення були: вік 18-65 років; діабет 2 типу відповідно до критеріїв Американської асоціації з діабету (American Diabetes Association, Care 32, Suppl 1: S62-S67, 2009); ознаки симптоматичної DPN, тобто загальна шкала симптомів (TSS) ≥ 6 і комбінована шкала симптомів невропатії для нижніх кінцівок (NIS-LL) ≥ 2 ; поріг вібраційної чутливості (VPT) ≤ 30 вольт; відчутний пульс задньої великогомілкової артерії і дорсальної артерії стоп; Hb1c < 10 %; пацієнт, здатний відвідувати центр протягом періоду випробувань; стабільна доза трициклічних антидепресантів, протисудомних засобів, мексилетину або нейролептиків у пацієнтів, що одержують ці лікарські засоби від невропатичного болю протягом останнього місяця; прийнятний спосіб контрацепції (гормональні пігулки, пластири, імпланти, ін'єкції або внутришньоматковий пристрій) у пацієнтів жіночої статі дітородного віку; і негативний тест на вагітність до 1-ої дози досліджуваного медичного препарату. Критерії виключення включали відому алергію на Актівегіном® або подібні препарати; асиметричну невропатію тулуба або найближчих нижніх кінцівок; виразку стоп або інфекцію; гостру серцеву недостатність, набряк легенів, олигурію, анурію або загальний набряк; поліневропатію через причини, відмінні від діабету; госпіталізацію через DPN протягом останнього місяця; попереднє застосування медичних препаратів, таких як ізоніазид, нітрофурантоїн, вінкрисдин і фенітоїн; застосування церебралізіну, α -ліпоевої кислоти, опіатів, черезшкірної електричної стимуляції нерва або голковколівання протягом останнього місяця; психічні, психіатричні або інші умови, що повинні містити сукупність даних і розуміння письмової й усної інформації, даної в випробуванні; нинішнє і/або попереднє зловживання алкоголем; і креатинін сироватки крові > 120 мкмоль/л.

Дослідження клінічних випробувань у деталях:

Нижче розкритий опис схильності пацієнтів, їхні демографічні дані, початкові характеристики щодо їхнього захворювання. У загальному оглянули 661 пацієнта і 569 пацієнтів рандомізували, 567 з них піддали дії досліджуваного лікарського засобу (ІТТ популяція), і 513 з них завершили всі оцінки в дослідженні, даючи рівень виключення 9,8 %. Популяція, що виконала умови протоколу, (PP) складалася з 506 пацієнтів. Потік пацієнтів в дослідженні показаний на діаграмі потоку на фігурі 1. Повні демографічні і клінічні характеристики пацієнтів показані в таблиці 1 з наступними іншими таблицями, що розкривають додаткові деталі демографічних і клінічних характеристик пацієнтів.

Параметри безпеки були:

Фізичне дослідження й оцінку основних показників стану організму і параметри безпеки в лабораторії виконали при скринінгу і після періодів IV і перорального лікування. Рівень глюкози в крові натще вимірювали в ті ж інтервали часу, що і TSS. Hb1c вимірювали при скринінгу, після періоду вливання і після 2 і 5 місяців перорального лікування.

Таблиця 1

Демографічні, лабораторні параметри і параметри ефективності в популяції з призначеним лікуванням на початку

	Актівегіном® (n=281)	Плацебо (n=286)
Вік (років)	55,7 \pm 6,4 (31-65)	55,6 \pm 6,3 (29-65)

Продовження таблиці 1

	Актовегін® (n=281)	Плацебо (n=286)
Стать (% чоловіків)	31	27
Раса (Кавказець/Монгол) (%)	95/5	93/7
BMI (індекс маси тіла) (кг/м ²)	30,6±5,5 (19,5-55,8)	30,7±4,8 (18,7-49,5)
Ріст (см) *	166,8 (149-190)	166,4 (150-189)
Вага (кг) *	85,2 (45-170)	84,9 (51-146)
Систолічний кров'яний тиск (мм. рт. ст.)	134,6±12,5 (100-180)	135,2±12,7 (105-176)
Діастолічний кров'яний тиск (мм.рт.ст.)	81,1±7,3 (60-104)	81,6±7,4 (60-104)
Серцевий ритм (число ударів на хвилину)	74,1±6,4 (55-98)	74,8±6,0 (52-94)
Курящі (%)	10	15
Вживають алкоголь (%)	58	53
Лікування інсуліном (%)	41	41
Тривалість діабету (років)	8,4±6,4 (0-35)	7,9±6,7 (0-36)
Тривалість невропатії (років)	2,9±3,0 (0-18)	2,5±2,8 (0-20)
Ретинопатія (%)	26	19
Нефропатія (%)	5	4
Серцеві розлади (%)	41	33
Захворювання периферичної артерії (%)	11	10
Гіпертензія (%)	79	81
HbA1c (%)	7,9±1,5 (3,5-11,7)	7,7±1,5 (2,9-9,9)
Рівень глюкози в крові натще (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 фізичне здоров'я	39,8±7,7 (17,2-61,2)	39,9±7,5 (15,7-59,7)
SF-36 психічне здоров'я	39,8±11,(7,9-63,8)	39,9±10,3(12,4-67,1)
- Утворення виразок на стопах	6	2
- Інфекції на стопах	0	6
Інше	1	1
Супутні захворювання (SOC, >20 %)		
Усього	98 %	96 %
Васкулярні розлади	84 %	85 %
- Розлади очей	38 %	39 %
-Гепатобіліарні розлади	35 %	29 %
-Метаболічні розлади/ розлади харчування	24 %	23 %
- Розлади нервової системи	28 %	18 %
- Шлунково-кишкові розлади	24 %	20 %

Основні зміни від початку до кінця лікування представлені вище. Таким чином, дані представляють середнє \pm SD, якщо не зазначено інше.

Дослідницький аналіз окремих TSS симптомів, усереднений за тривалість лікування (тобто TSSсереднє або TSS_{AUC} зазначена в дужках для деяких значень.

Схильність пацієнтів

Дослідне лікування	Актовегін®	Плацебо
Рандомізованих по лікуванню	283	286

Одержували вливання	281	286
Одержували таблетки	268	271
Скасованих	30	26
- Небажані події	9	11
- Які відмовилися	11	9
- Які не пройшли	3	3
- Інше	7	3
ITT набір аналізу	281	286
PP набір аналізу	250	256

В якості свідчення однорідності не було зафіксовано ніяких клінічно відповідних початкових розходжень між групами для кожного з приведених параметрів. TSS, усереднена за весь час курсу дослідження, складала на 0,56 пунктів нижче серед пацієнтів у групі Актовегін® у порівнянні з групою плацебо ($p=0,0003$, 95 % CI: 0,27; 0,85). При аналізі від початку до 160 днів TSS покращилася на 0,86 пунктів на Актовегін® у порівнянні з плацебо ($p<0,001$; 95 % CI: 0,50; 1,22). VPT зменшився на 3 % більше у групі Актовегін® у порівнянні з групою плацебо ($p=0,08$, 95 % CI: 0 %, 6 %) при усередненні протягом курсу випробування, і на 5 % більше після 160 днів ($p=0,017$, 95 % CI: 1 %, 9 %).

Середній ефект Актовегіну® на TSS значення варіює по центрах від - 2,93 (95 % CI: -4,27, -1,60) до 1,19 пунктів (95 % CI: -0,67, 3,04) з очевидною взаємодією лікування-на-центр ($p<0,001$). Ефект Актовегіну® на значення VPT також варіює по центрах від зниження на 21 % (95 % CI: 9 %; 31 %) до підвищення на 11 % (95 % CI: -9 %; 35 %) з очевидною взаємодією лікування-на-центр ($p=0,02$). Не було замічено ніяких розходжень у початкових кінцевих точках між пацієнтами з або без лікування інсуліном. Крім того, не було статистично значимої взаємодії ефекту лікування зі звичками паління або вживання алкоголю (дані не наведені).

Середні значення TSS і VPT під час фаз IV і перорального лікування випробування представлені на фігурах 4 і 8. Спостерігали відносно високий ефект плацебо в TSS. Норма відповіді після 160 днів, якщо визначати як клінічно значиме зниження в TSS на ≥ 50 %, складала 73 % у групі Актовегін® і 61 % у групі плацебо. Зміни в окремих показниках результатів від початку до кінця лікування в ITT популяції показані в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Зміни в окремих показниках результатів від початку до кінця лікування в ITT популяції, що лікували Актовегіном® (n=276) або плацебо (n=280)

	Актовегін® (n=276)	Плацебо (n=280)	Різниця (95 % CI)	P-значення
TSS	-5,5±2,6	-4,7±2,9	-0,86 (-1,22, -0,50)	<0,0001
Колючий біль	-1,2±1,2	-1,0±1,2	-0,20 (-0,32, -0,08)	0,002
Пекучий біль	-1,5±1,1	-1,3±1,2	-0,26 (-0,38, -0,14)	<0,0001
Парестезія	-1,3±1,1	-1,2±1,1	-0,21 (-0,33, -0,09)	0,0007
Оніміння	-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 сенсорна функція	-2,1±2,1	-1,7±2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,005
NIS-LL рефлексії	-0,5±1,3	-0,6±1,3	-0,05 (-0,22, 0,12)	0,571
NIS-LL м'язова сила	-1,3±3,1	-1,4±3,3	-0,06 (-0,38, 0,26)	0,731
SF-36, фізичне здоров'я	4,4±7,0	3,6±7,1	0,91 (-0,18, 2,00)	0,101
SF-36, психічне здоров'я	5,5±10,6	3,8±10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

Дані є середнім \pm SD, якщо не зазначено інше.

Перші два стовпчики представляють грубу в межах групи різницю протягом часу. Останні два стовпчики представляють модель - відкоректовані розходження між групою в розвитку протягом часу.

TSS = загальна шкала симптомів, VPT = поріг вібраційної чутливості, NIS-LL = шкала симптомів невротичності для нижніх кінцівок.

TSS і її окремі невропатичні симптоми, а також VPT, були знижені значно більше після 160 днів лікування Актовегіном®, ніж з плацебо (усі $p < 0,05$). NIS-LL мала тенденцію до поліпшення з Актовегіном® у порівнянні з плацебо після 160 днів ($p = 0,08$) через значно поліпшену сенсорну функцію нерва ($p = 0,005$), але не м'язової сили ($p = 0,731$) або м'язових рефлексів ($p = 0,571$). Сфера психічного здоров'я за SF-36 значно покращилася після 160 днів лікування Актовегіном® у порівнянні з плацебо ($p = 0,027$), тоді як зміни в сфері фізичного здоров'я значно не відрізнялися між групами ($p = 0,101$). Після 160 днів Hb1c зменшився на $-0,15 \pm 1,48$ % у групі Актовегіну® і зріс на $0,10 \pm 1,65$ % у групі плацебо ($p = 0,04$ між групами). Рівень глюкози в крові натще зменшився від початку до кінця дослідження на $-0,40 \pm 2,66$ ммоль/л у групі Актовегіну® і на $-0,18 \pm 2,51$ ммоль/л у групі плацебо ($p = 0,19$ між групами).

Аналіз безпеки не показав ніяких значимих розходжень у виниклих після лікування небажаних подіях (TEAE) або серйозних небажаних подіях (SAE) між групами. Було 186 TEAE у 92 пацієнтів у групі Актовегіну®, у той час як 198 TEAE виникло в 100 пацієнтів у групі плацебо. З цих TEAE, 41 (22 %) і 35 (18 %) розглядали як ймовірно або можливо стосовні до Актовегіну® і плацебо, відповідно. Десять SAE відзначалися в 7 пацієнтів під час лікування Актовегіном®, у той час як 11 SAE виникали в 10 пацієнтів, яких лікували плацебо. Найбільш частими SAE були серцеві розлади (7 подій у 6 пацієнтів) і інфекції (5 подій у 5 пацієнтів). Під час дослідження смертей не було.

Детальний висновок дослідження клінічних випробувань

Результати цього мультицентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування показали, що лікування симптоматичної DPN з IV вливаннями Актовегіну® (2000 мг) один раз на день протягом 20 днів з наступним пероральним введенням (1800 мг/день) протягом 140 днів поліпшило невропатичні симптоми як відзначено за допомогою TSS, VPT на обох стопах, складовій частині сенсорної функції нерва NIS-LL і якості життя, про що свідчить сфера психічного здоров'я за SF-36. Це випробування також підтвердило сприятливий профіль безпеки Актовегіну®, що був продемонстрований у попередніх контрольованих клінічних випробуваннях і протягом майже 50 років досвіду продаж.

Значимість ефекту лікування, що спостерігається, у цьому випробуванні заслуговує на коментар. Одноставна група фахівців попередньо припустила, що клінічно значима різниця між активним лікуванням і плацебо для змін у позитивних сенсорних симптомах спочатку складає 0,834 значень на 10-значній шкалі й одне значення на шкалі, подібній TSS, якщо застосовують середнє декількох ознак симптому (Apfel SC et al., J Neurol Sci 189: 3-5, 2001). Як основне розходження для змін у TSS між Актовегіном® і плацебо після 160 днів були 0,86 пунктів, ми думаємо, що лікарський засіб робить клінічно значимий ефект на основні невропатичні симптоми. Однак невід'ємний попередник для ефективного модифікуючого захворювання лікуванням лікарським засобом є сприятливим поштовхом до природної прогресії DPN, що первинно приводиться в рух сенсорними невропатичними дефіцитами (порушеннями) швидше, ніж симптомами. У цьому випробуванні спостерігали поліпшення і для невропатичних симптомів (TSS симптоми) і для сенсорних дефіцитів (VPT), NIS-LL сенсорного компонента. Підвищений VPT є незалежним чинником ризику для розвитку діабетичної виразки стоп. У 1-ий рік потенційного мультицентрового дослідження ризик першої виразки стоп зріс на 5,6 % з підвищенням кожного вольт в VPT на початку (Abbott CA et al., Diabetes Care 21: 1071-1075, 1998). У даному випробуванні поліпшення в VPT від початку до кінця дослідження було значно більше в групі Актовегіну® у порівнянні з групою плацебо (міжгрупова різниця: 5 %, 95 % CI: 1 %, 9 %, $p = 0,017$). Під початковим значенням приблизно 20 вольт мається на увазі, що VPT покращився на один вольт більше в групі Актовегіну®, ніж в групі плацебо, відбиває клінічно відповідне поліпшення. Таким чином, ефект Актовегіну®, що спостерігається, на VPT виникає, щоб відбивати клінічно відповідне поліпшення.

Це дослідження має кілька обмежень. По-перше, можливо не дивно, що загалом з 26 центрів із трьох країн, що беруть участь у цьому випробуванні, виявлений ефект взаємодії центрів лікування. Хоча була виконана інтенсивна підготовка з метою стандартизації всіх необхідних процедур, очікувалися внутрішньоцентрові варіації. Однак було зафіксовано, що ефекти лікування, що спостерігаються, зберігаються після придатного регулювання для центра. По-друге, лікування Актовегіном® пов'язано з легким поліпшенням у рівнях Hb1c, що призводить до середньої різниці в порівнянні з плацебо 0,25 %. При регулюванні для зміни Hb1c, ефект лікування на TSS зменшився від 0,86 до 0,83 пунктів. Таким чином, хоча ефект Актовегіну® на Hb1c був статистично значущим, а також потенційно переважним, ми розглядаємо розмір ефекту малоімовірним для введення систематичної помилки оцінки щодо придатного ефекту Актовегіну® на TSS. По-третє, не застосовували ніяких об'єктивних тестів функції периферійних

нервів, таких як дослідження нервової провідності, що можуть бути більш чутливі до ефекту лікування Актотегіном®, ніж VPT, в якості психологічних вимірювань. По-четверте, був відзначений відносно високий ефект плацебо на TSS. У групі плацебо норма відповіді, якщо визначати як клінічно значиме зниження в TSS ≥ 50 %, досягла 61 %. Незважаючи на такий ефект плацебо, відповідна норма відповіді в групі Актотегіну® 73 % може вважатися клінічно доречною, тому що відносна перевага Актотегіну® відносно плацебо складало приблизно 20 %. Недавній метаналіз показав, що ефект плацебо не досягає сталості навіть після 19 тижнів лікування, але має тенденцію до продовження (Quessy SN i Rowbotham MC, Pain 138: 479-483, 2008). Таким чином, тривале поліпшення симптомів, таких як біль, у групі плацебо з тривалістю, що підвищується, випробування робить складним прояв переваги активного лікарського засобу над плацебо.

Механізм, за яким Актотегіну® виявляє свій ефект на невропатичні симптоми, не ясний, але описаний у наступних посиланнях:

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 i Jarret L, Arch Biochem Biophys 261: 175-185, 1988; Fox JA et al., Proc Natl Acad Sci USA 84: 2663-2667, 1987. Не будучи зв'язаними будь-якою теорією, припускають, що Актотегіну® виявляє інсуліноподібний ефект, що призводить до поліпшення використання глюкози прямим впливом на клітинний метаболізм і енергетичний баланс в окремих клітинних системах.

На закінчення, лікування Актотегіном® IV протягом 20 днів і наступне пероральне лікування протягом 140 днів було безпечним і ефективним для поліпшення невропатичних і симптомів, VPT, сенсорної функції нервів і психічного здоров'я в пацієнтів з діабетом 2 типу із симптоматичною поліневропатією (DPN). Механізм, за яким Актотегіну® виявляє ці сприятливі ефекти на функцію нервів, необхідно з'ясувати.

Дві комбіновані первинні кінцеві точки були TSS і VPT. TSS оцінювали при скринінгу, після 5, 10, 15, і 20 вливання і кожні 4 тижня (± 5 днів) під час періоду перорального лікування.

Нижче наведені додаткові деталі результатів загальної шкали симптомів (TSS), і схема оцінки TSS також освітлена на фігурі 3.

Короткий опис TSS значень.

	Актотегіну®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Початок	281	8,3	6,0	14,6	286	8,4	6,0	14,0
Кінець вливань	276	4,4	0,0	10,7	280	4,9	0,0	11,7
Кінець дослідження	276	2,8	0,0	9,7	280	3,7	0,0	11,0

Профіль середньої TSS представлений на фігурі 4.
Первинний аналіз TSS середнє (N=556).

	95 % CI				Р-значення
	Середнє	Більш низьке	Більш високе		
Актотегіну®	3,77	3,52	4,01		
Плацебо	4,33	4,08	4,57		
Актотегіну® - Плацебо	-0,56	-0,85	-0,27		0,0003

Короткий опис зміни в TSS наприкінці вливань і кінці дослідження.

	Актотегіну®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Кінець вливань	276	-3,8	-11,6	2,0	280	-3,6	-12,3	1,7
Кінець випробування	276	-5,5	-13,6	0,3	280	-4,7	-13,0	2,3

Досліджувальний аналіз основної зміни TSS (N=556) від початку.

		95 % CI		
	Середня оцінка лікування	Більш низьке	Більш високе	Р-значення
Кінець випробування - Початок	-0,86	-1,22	-0,50	<,0001
Кінець впливання - Початок	-0,34	-0,66	-0,02	0,0380

Досліджувальний аналіз TSS середнє лікування при взаємодії паління/вживання алкоголю.

		95 % CI		
	Актовегін® / Плацебо	Більш низьке	Більш високе	Р-значення
Ефект лікування в питущих/непитущих				
Непитущі (n=458)	-,645	-0,96	-0,33	
Питущі (n=98)	-,147	-0,84	0,55	
Лікування x Взаємодія з алкоголем				0,205
Ефект лікування в курящих/некурящих				
Некурящих (n=486)	-,614	-0,92	-0,30	
Курящі (n=70)	-,218	-1,07	0,63	
Лікування x Взаємодія з палінням				0,395

- 5 Фігура 5 показує кількісне співвідношення пацієнтів, що досягали зниження TSS на X % або більше, тоді як Фігура 6 показує кількісне співвідношення пацієнтів, які досягали зниження TSS на X одиниць або більше.

Дослідницький аналіз окремої TSS, усередненої протягом впливу (N=556). Таким чином, дані в цій таблиці відповідають TSS_{AUC}. Значення, представлені в таблиці 2 відповідають середнім результатам TSS.

10

			95 % CI		
Симптом	Ефект	Середнє	Більш низьке	Більш високе	Р-значення
Колючий біль	Актовегін®	0,68	0,60	0,76	
	Плацебо	0,84	0,77	0,92	
	Актовегін® - Плацебо	-0,16	-0,25	-0,07	0,0005
Пекучий біль	Актовегін®	0,81	0,72	0,89	
	Плацебо	0,99	0,91	1,07	
	Актовегін® - Плацебо	-0,18	-0,28	-0,09	0,0002
Поколювання	Актовегін®	0,95	0,87	1,03	
	Плацебо	1,07	0,99	1,15	
	Актовегін® - Плацебо	-0,12	-0,22	-0,02	0,0146
Оніміння	Актовегін®	1,29	1,19	1,38	
	Плацебо	1,41	1,32	1,51	
	Актовегін® - Плацебо	-0,12	-0,24	-0,01	0,0268

У наступних прикладах детально представлені результати порога вібраційної чутливості (VPT). Схема оцінки VPT показана на фігурі 7. VPT оцінювали при скринінгу після 5, 10, 15 і 20 впливання і кожні 4 тижні (± 5 днів) під час зазначеного періоду перорального лікування.

15

Короткий опис VPT значень.

	Актовегін®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Початок	281	19,7	7,2	30,0	286	20,0	7,5	30,2
Кінець вливань	276	17,4	5,0	33,5	280	17,9	5,7	29,9
Кінець випробування	276	16,2	3,9	30,3	280	17,2	4,2	31,6

Профілі середнього VPT представлені на фігурі 8.
Первинний аналіз VPTсередній* (N=556).

5

		95 % CI		
	Гео. Середнє	Більш низьке	Більш високе	P-значення
Актовегін®	16,24	15,83	16,66	
Плацебо	16,68	16,26	17,11	
Актовегін® / Плацебо	0,97	0,94	1,00	0,084

* = логарифмічно перетворений в аналізі

Короткий опис зміни в VPT наприкінці вливань і кінці випробування.

	Актовегін®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Кінець вливань	276	-2,4	-15,8	6,1	280	-2,2	-12,3	6,2
Кінець випробування	276	-3,6	-20,6	9,5	280	-2,9	-20,2	13,4

10

Досліджувальний аналіз середньої зміни VPT* (N=556) від початку.

		95 % CI		
	Актовегін® / Плацебо	Більш низьке	Більш високе	P-значення
Кінець випробування – Початок (N=556)	0,95	0,91	0,99	0,017
Кінець вливання – Початок (N=556)	0,98	0,96	1,01	0,232

* = логарифмічно перетворений в аналізі

Досліджувальний аналіз VPTсередній* лікування і взаємодії паління/вживання алкоголю, ІТТ

		95 % CI		
	Актовегін® / Плацебо	Більш низьке	Більш високе	P-значення
Ефект лікування в питущих/непитущих				
Непитущі (n=458)	0,97	0,94	1,00	
Питущі (n=98)	1,00	0,93	1,07	
Лікування x Взаємодія з алкоголем				0,489
Ефект лікування в курящих / некурящих				
Некурящі (n=486)	0,97	0,94	1,01	
Курящі (n=70)	0,98	0,90	1,07	
Лікування x Взаємодія з палінням				0,878

* = логарифмічно перетворений в аналізі

15

Фігура 9 показує кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження VPT на X % або більше, і фігура 10 показує кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження VPT на X

одиниць або більше.

Досліджувальний аналіз подушечки великого пальця VPT*, усереднений протягом впливу (N=556).

		95 % CI		
	Гео. Середнє	Більш низьке	Більш високе	P-значення
Актовегін®	16,01	15,54	16,51	
Плацебо	16,58	16,08	17,09	
Актовегін® / Плацебо	0,97	0,93	1,00	0,059

* = логарифмічно перетворений

5

Нижче розкрито вторинне вимірювання результату:

10 NIS-LL оцінили в ті ж дні, як і первинні кінцеві точки, і обчислили як суму значень стандартної групи досліджень м'язової сили (0 = нормальний до 4 = паралізований), рефлексів (0 = нормальний до 2 = відсутній зі зміцненням), і тактильної, вібраційної, чутливості положення суглоба і руху, і чутливості до шпилькового уколу (0 = нормальна до 2 = відсутня для кожної методики) великого пальця на нозі і була обчислена для обох сторін тіла (Dyck PJ et al., Neurology 42:1164-1170, 1992). Таким чином, NIS-LL оцінили при скринінгу після 5, 10, 15 і 20 вливання і кожні 4 тижня (\pm 5 днів) під час зазначеного періоду перорального лікування. Усі центри, що брали участь, знаходилися під керівництвом старшого невролога (IS) для адекватного виконання NIS-LL. Якість життя оцінили за опитувальником SF-36, друга версія, погоджена з місцевими мовами (McHorney CA et al., Med Care 32: 40-66, 1994), і було довершено пацієнтами при рандомізації і після періодів IV і перорального лікування. Додаткові досліджуючі аналізи включали значення чотирьох окремих TSS симптомів і трьох окремих компонентів NIS-LL. До того ж оцінювали ефекти від звичок вживання алкоголю (розділені на 20 категорії: ніколи, раз на місяць або менше, 2-4 рази на місяць, 2-3 рази в тиждень і 4 або більше разів на тиждень) і паління на лікування.

Нижче, результати, отримані при вимірюванні шкали невропатичних порушень нижніх кінцівок (NIS-LL), представлені детально разом зі схемою оцінки NIS-LL. Фігура 11 показує схему оцінки NIS – LL.

25

Короткий опис значень NIS-LL на початку, кінці вливань і кінці випробування, ITT

	Актовегін®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Початок	281	8,4	2,0	41,0	286	8,8	0,0	54,0
Кінець вливань	276	5,8	0,0	51,0	280	6,4	0,0	52,0
Кінець випробування	276	4,4	0,0	50,0	280	5,2	0,0	42,0

Фігура 12 показує середні профілі NIS-LL при лікуванні, ITT.

Вторинний аналіз кінцевих точок NIS-LL середнє (N=556)

30

		95 % CI		
	Середнє	Більш низьке	Більш високе	P-значення
Актовегін®	5,80	5,42	6,18	
Плацебо	6,06	5,68	6,45	
Актовегін® / Плацебо	-0,26	-0,72	0,19	0,253

Короткий опис зміни в NIS-LL наприкінці вливань і кінці випробування

	Актовегін®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Кінець вливань	276	-2,5	-29,0	11,0	280	-2,5	-22,0	5,0
Кінець випробування	276	-3,9	-34,0	10,0	280	-3,7	-32,0	4,0

35

Досліджувальний аналіз NIS-LL - середньої зміни від початку (N=556).

		95 % CI		
	Середнє	Більш низьке	Більш високе	Р-значення
Початок - Кінець випробування	-0,48	-1,01	0,06	0,008
Початок - Кінець вливання	-0,21	-0,67	0,26	0,387

Досліджувальний NIS-LL аналіз м'язової слабості, рефлекторної і сенсорної активності окремо - середня зміна від початку.

5

		95 % CI		
	Середнє	Більш низьке	Більш високе	Р-значення
М'язова слабкість: Початок - Кінець випробування	-0,06	-0,38	0,26	0,731
Рефлекторна активність: Початок - Кінець випробування	-0,05	-0,22	0,12	0,571
Сенсорна активність: Початок - Кінець випробування	-0,38	-0,64	-0,12	0,005

Фігура 13 показує кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження NIS-LL на X % або більше, тоді як фігура 14 показує кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зниження NIS-LL на X одиниць або більше.

10

Нижче представлені результати, отримані вимірюванням якості життя (QoL).
Короткий опис значень QoL (SF-36) при візиті і лікуванні.

	Актовегін®				Плацебо			
	N	Середнє	Мінімум	Максимум	N	Середнє	Мінімум	Максимум
Фізичне здоров'я								
Початок	274	39,8	17,2	61,2	270	39,9	15,7	59,7
Візит 21	255	42,9	23,8	61,8	254	42,1	25,0	65,3
Візит 26	254	44,4	24,3	61,9	263	43,1	17,0	60,8
Психічне здоров'я								
Початок	274	39,8	7,9	63,8	270	39,9	12,4	67,1
Візит 21	255	44,5	18,7	65,0	254	43,3	13,3	67,5
Візит 26	254	45,3	15,7	68,7	263	43,6	12,6	67,9

QoL аналіз (SF-36) наприкінці дослідження (візит 26).

15

		95 % CI		
	Актовегін® ÷ Плацебо	Більш низьке	Більш високе	Р-значення
Фізичне здоров'я	0,91	-0,18	2,00	0,1013
Психічне здоров'я	1,53	0,17	2,88	0,0271

Нижче представлені несприятливі ефекти (АЕ) і клінічна безпека.

Несприятливі ефекти/клінічна безпека

20

Загалом було зафіксовано 384 несприятливих ефектів (Актовегін®: 186, плацебо: 198) у 192 пацієнтів.

Найбільш частим був головний біль (41; Актовегін®: 22, плацебо: 19), гіпоглікемія (40; 21, 19), гіпертензія (23; 10, 13), гіперглікемія (22; 6, 16), підвищений кров'яний тиск (18; 7, 11) і захворювання дихальних шляхів (13; 8, 5).

25

Було зафіксовано 21 SAE: 10 у 7 пацієнтів, що одержують Актовегін®, і 11 у 10 пацієнтів, що одержують плацебо.

Вважається, що причинний зв'язок можливий для одного SAE (Актовегін®: серцевий приступ) і можливо для одного (плацебо: гіперчутливість).

Жоден пацієнт не вмер.

Нижче представлений статистичний аналіз:

30

Два первинних показники результатів (TSS і VPT) обчислили як AUC, усереднену за час впливу. AUC обчислення виконували способом трапецій. Проміжні відсутні значення лінійно інтерполювали при обчисленнях. VPT логарифмічно трансформували. Якщо пацієнт

передчасно вибував, обчислювали середнє для періоду впливу. Первинний аналіз включав популяцію з призначеним лікуванням (ITT). Для підтримки первинного аналізу обчислили порівняння середньої зміни в окремих показниках результатів від початку до кінця дослідження в двох групах лікування. ANCOVA з лікуванням, центр і лікування інсуліном нашаровувалися як побічні ефекти (VPT додатково регулюють для віку) і застосовували початок виміру результату як незалежну перемінну. Ґрунтуючись на лінійній моделі, застосовували F-тест для дослідження ефекту лікування. Середня різниця між лікуваннями була оцінена з 95 % довірчим інтервалом (CI) на основі моделі. Тому що було дві первинні кінцеві точки, процедуру Хохберґа застосовували для численного регулювання (Hochberg Y, *Biometrika* 75: 800-802, 1988), забезпечуючи повний достовірний рівень $\leq 5\%$. Як наслідок чисельного регулювання достовірний результат (після регулювання) для будь-яких первинних кінцевих точок вказував на позитивний результат дослідження для заданої кінцевої точки. Можливу взаємодію центра вивчали включенням часу взаємодії в модель ANCOVA в якості аналізу чутливості. Додаткові допоміжні аналізи включали паління і вживання алкоголю в якості окремих незалежних перемінних в ANCOVA. Статистична потужність випробування повинна бути 90 %. Розгляд розміру вибірки проводили на основі гіпотези t-тесту з двома вибірками щодо відсутності середньої різниці між лікуваннями. Розрахунок розміру вибірки проводили на основі TSS, для якого середнє одного пункту розглядали як мінімальну різницю клінічно значимого лікування (Apfel SC et al., *J Neurol Sci* 189: 3-5, 2001). Розмір вибірки на основі TSS установили в 480 пацієнтів з допущеним стандартним відхиленням 3,1. Для компенсації можливих виключень кінцевий необхідний розмір вибірки склав 550 пацієнтів. Протягом статистичних аналізів застосовували двосторонні тести при достовірному рівні $\alpha=0,05$.

Посилання

- 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 Medizinische 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 ВИНАХОДУ

5

1. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії, де приблизно 1000 мг або 2000 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять внутрішньовенно щодня впродовж періоду щонайменше 10 послідовних днів і де за внутрішньовенним введенням йде період перорального введення приблизно 200 мг, 400 мг або 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові один раз, два рази або три рази на день протягом періоду щонайменше 120 днів.

10

2. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії за п. 1, де приблизно 250 мл депротейнізованого препарату з телячої крові з вмістом активних речовин приблизно 8 мг/мл вводять внутрішньовенно один раз на день.

15

3. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії за п. 1 або п. 2, де 200 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

20

4. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії за п. 1 або п. 2, де 400 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

5. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії за будь-яким з п. 1 або 2, де 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

25

6. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії за будь-яким з пп. 1-5, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять перорально три рази на день протягом 140 днів.

30

7. Застосування депротейнізованого препарату з телячої крові для приготування лікарського засобу для профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії за будь-яким з пп. 1-6, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять перорально три рази на день протягом щонайменше 150 днів.

35

8. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, що включає етапи, на яких вводять приблизно 1000 мг або приблизно 2000 мг депротейнізованого препарату з телячої крові внутрішньовенно щоденно впродовж періоду щонайменше 10 послідовних днів і де за внутрішньовенним введенням йде період перорального введення приблизно 200 мг, 400 мг або 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові один раз, два рази або три рази на день впродовж періоду щонайменше 120 днів.

40

9. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, за п. 8, де приблизно 250 мл депротейнізованого препарату з телячої крові з вмістом активних речовин приблизно 8 мг/мл вводять внутрішньовенно один раз на день.

45

10. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, за п. 9, де 200 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

11. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, за п. 8 або 9, де 400 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

50

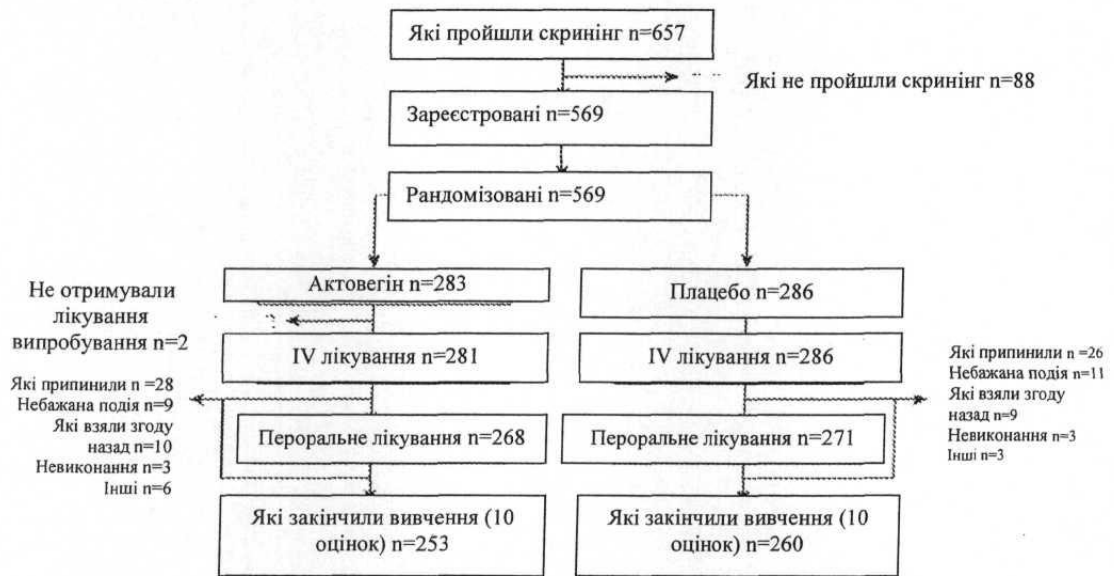
12. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, за п. 8 або 9, де 600 мг депротейнізованого препарату з телячої крові вводять перорально три рази на день.

13. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, за будь-яким з пп. 8-12, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять перорально три рази на день протягом 140 днів.

55

14. Спосіб профілактики або лікування діабетичної периферичної поліневропатії у пацієнта, що страждає на цукровий діабет, за будь-яким з пп. 8-13, де депротейнізований препарат з телячої крові вводять перорально три рази на день протягом щонайменше 150 днів.

60



Фіг. 1

Схильність пацієнтів

Інструкції: Цей набір питань стосується Ваших поглядів на своє здоров'я. Ця інформація допоможе стежити за Вашим самопочуттям і здатністю займатися звичними діями. Дайте відповідь на кожне питання, позначаючи відповідь як зазначено. Якщо Ви не впевнені у відповіді на питання, будь ласка, дайте найбільше близьку відповідь на Вашу думку.

1. В цілому Ви б оцінили стан Вашого здоров'я (поставте оцінку в одному квадраті)

Відмінне..... ☐
 Дуже гарне..... ☐
 Гарне..... ☐
 Посереднє..... ☐
 Погане..... ☐

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я зараз у порівнянні з тим, що було рік назад (поставте оцінку в одному квадраті)

Значно краще, ніж рік назад..... ☐
 Трохи краще, ніж рік назад..... ☐
 Приблизно так само, як рік назад..... ☐
 Трохи гірше, ніж рік назад..... ☐
 Набагато гірше, ніж рік назад..... ☐

Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, зіштовхуєтесь протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то в якій мірі? (обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Так, значно обмежує	Так, небагато обмежує	Ні, зовсім не обмежує
3 (a)	Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття ваг, заняття силовими видами спорту.	1	2	3
3 (b)	Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пиломососом, збирати гриби або ягоди	1	2	3
3 (c)	Підняти або нести сумку з продуктами	1	2	3
3 (d)	Піднятися пішки по сходам на кілька прольотів	1	2	3
3 (e)	Піднятися пішки по сходам на один проліт	1	2	3
3 (f)	Нахилитися, встати на коліна, присісти навпочіпки	1	2	3
3 (g)	Пройти відстань більш одного кілометра	1	2	3
3 (h)	Пройти відстань у кілька кварталів	1	2	3
3 (i)	Пройти відстань в один квартал	1	2	3
3 (j)	Самостійно вимитися, одягтися	1	2	3

Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав утруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого: (обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Немає	Так
4 (a)	Довелося скоротити кількість часу, затрачуваного на роботу або інші справи	1	2
4 (b)	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
4 (c)	Ви були обмежені у виконанні будь-якого визначеного виду робіт або іншої діяльності	1	2
4 (d)	Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль)	1	2

Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав утруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого: (обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Так	Немає
5 (a)	Довелося скоротити кількість часу, затрачуваного на роботу або інші справи	1	2

5 (b)	Виконали менше, ніж хотіли	1	2
5 (c)	Виконували свою роботу або інші справи не так акуратно, як звичайно	1	2

Наскільки Ваш фізичний і емоційний стан протягом *останніх 4 тижнів* заважав Вам проводити час з родиною, друзями, сусідами або в колективі? (поставте оцінку в одному квадраті)

Зовсім не заважав ☐

Небагато ☐

Помірно ☐

Сильно ☐

Дуже сильно ☐

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні? (поставте оцінку в одному квадраті)

Зовсім не відчував(ла) ☐

Дуже слабкий ☐

Слабкий ☐

Помірний ☐

Сильний ☐

Дуже сильний ☐

У якій мірі біль протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою нормальною роботою (включаючи роботу поза будинком або у будинку)? (поставте оцінку в одному квадраті)

Зовсім не заважав..... ☐

Небагато ☐

Помірно ☐

Сильно ☐

Дуже сильно ☐

Наступні питання стосуються того, як Ви себе почували і яким був Ваш настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, що найбільше відповідає Вашим відчуттям. (обведіть одну цифру)

	Увесь час	Більшу частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Жодного разу
Ви почували себе бадьорим (ою)?	1	2	3	4	5	6
Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе таким(ою) подавленим(ою) що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе спокійним(ою) і утихомиреним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе повним (ою) сил і енергії?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе ослабленим(ою) духом і сумним(ою)?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе змученим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе щасливим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Ви почували себе втомленим(ою)?	1	2	3	4	5	6

Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів і т.п.)? (поставте оцінку в одному квадраті)

Увесь час ☐

Більшу частину часу ☐

Іноді ☐

Рідко... ☐

Жодного разу..... ☐

11. Наскільки ВІРНИМ або НЕВІРНИМ представляються стосовно Вас кожне з нижче перерахованих тверджень? (обведіть одну цифру в кожному рядку)

		Безумовно вірно	В основному вірно	Не знаю	В основному невірно	Безумовно невірно
11 (a)	Мені здається, що я більш схильний до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
11 (b)	Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
11 (c)	Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
11 (d)	У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

Спасибі!

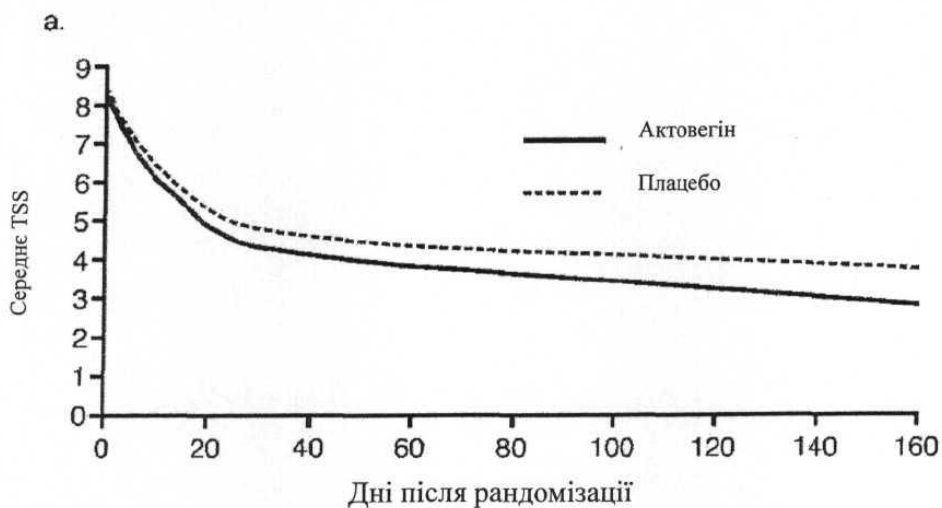
Фіг. 2

SF36 опитувальник

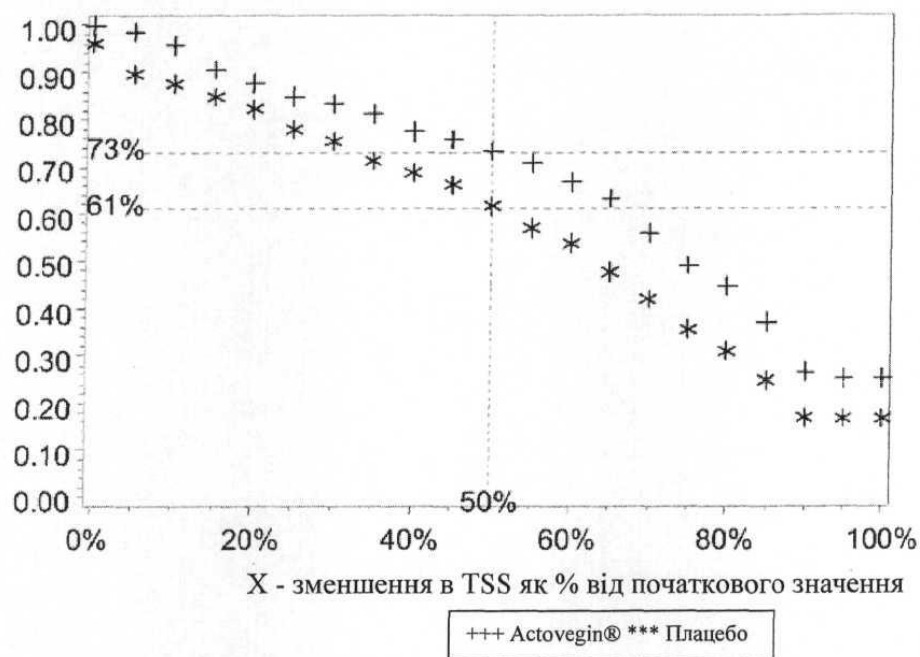
Чи було у пацієнта протягом останніх 24 годин:

Симптом	Інтенсивність				Частота			Поточне значення
	Відсутність	Слабка	Середня	Сильна	Зрідка	Часто	Постійно	
Різь	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.33	<input type="checkbox"/> 0.66	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Печіння	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.33	<input type="checkbox"/> 0.66	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Поколювання	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.33	<input type="checkbox"/> 0.66	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Онїміння	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0.33	<input type="checkbox"/> 0.66	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Загальне значення симптомів								<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Фіг. 3
TSS (стоги)

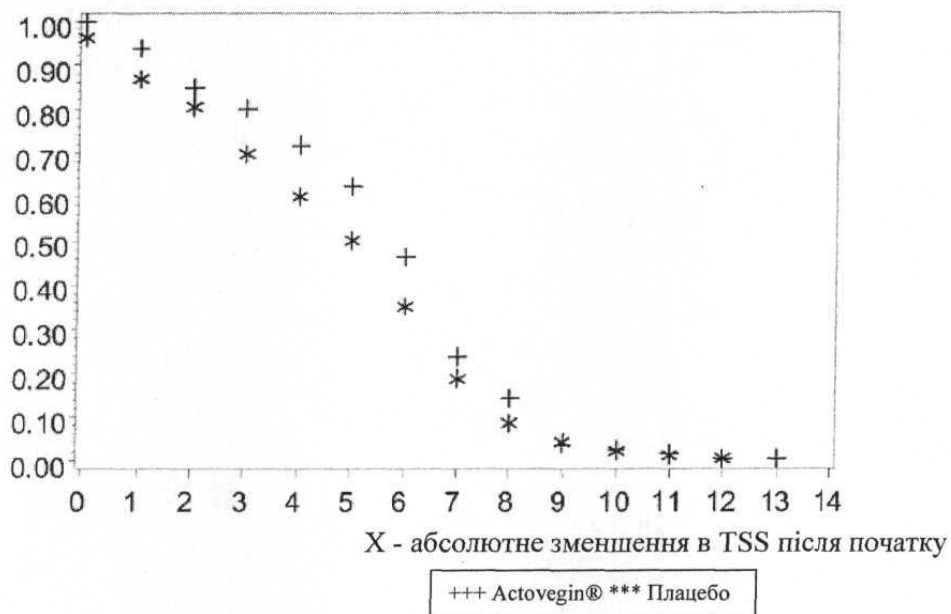


Фіг. 4
Загальна шкала симптомів (TSS) протягом лікування Актовегін® (n=281)
або плацебо (n=286)



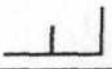
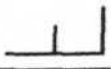
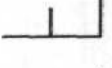
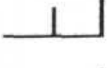
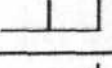
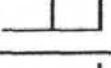
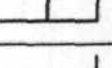
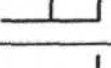
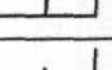
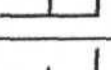
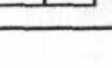
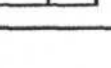
Фіг. 5

Кількісне співвідношення пацієнтів, у яких спостерігалось зниження TSS на x % або більше

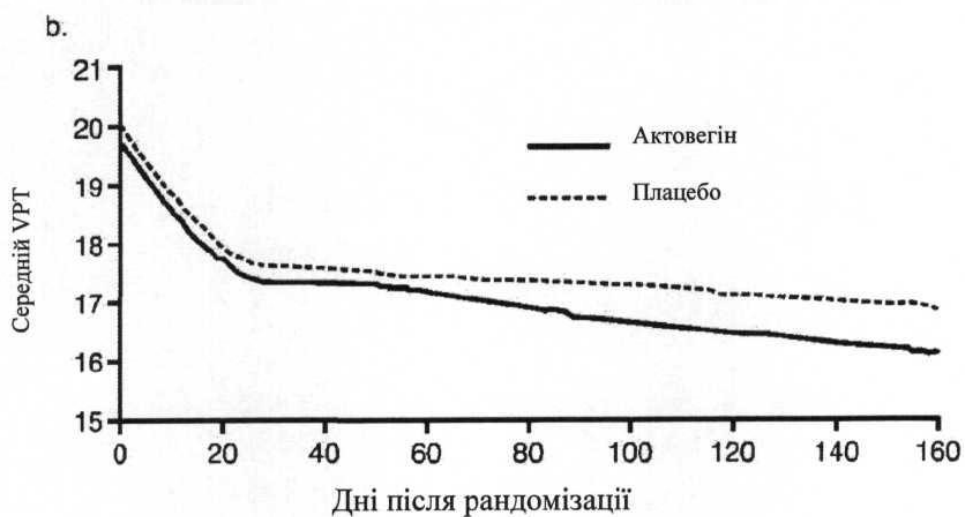


Фіг. 6

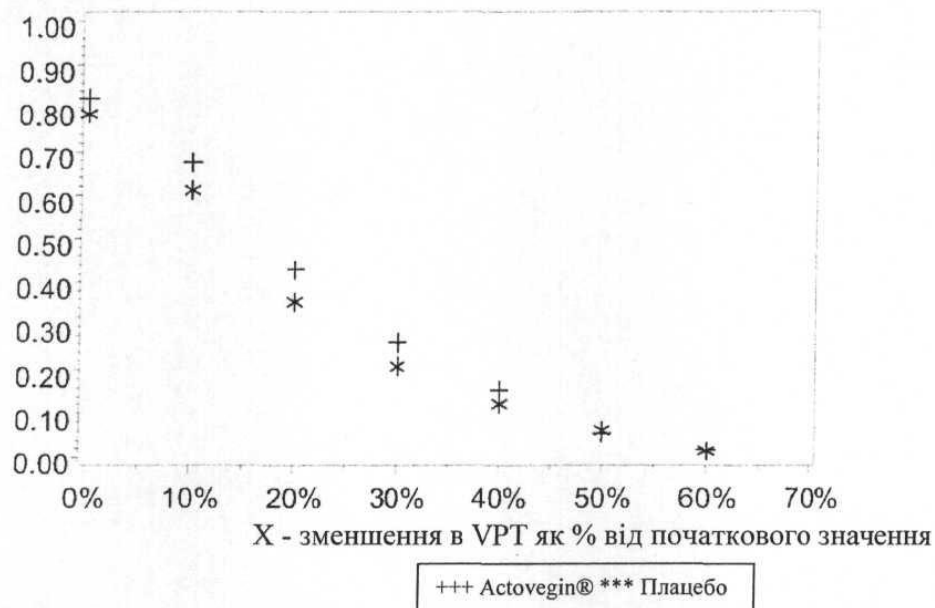
Кількісне співвідношення пацієнтів, у яких спостерігалось зменшення TSS на X одиниць або більше

Положення	Праве	Ліве
Медіальна щиколотка		
Медіальна голівка 1-ї плюсневої кістки		
Подушечка великого пальця		
Латеральна голівка 5-ї плюсневої кістки		
Бугристість 5-ї плюсневої кістки		
Середнє		

Фіг. 7
Схема оцінки VPT

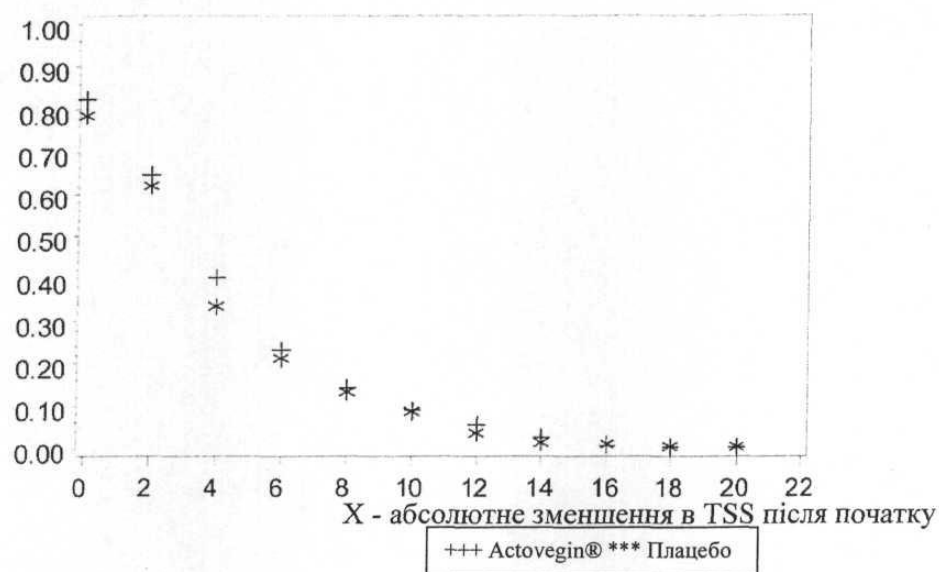


Фіг. 8
Поріг вібраційної чутливості VPT протягом лікування Актовегін® (n=281) або плацебо (n=286)



Фіг. 9

Кількісне співвідношення пацієнтів, у яких спостерігалось зменшення VPT на X % або більше



Фіг. 10

Кількісне співвідношення пацієнтів, у яких спостерігалось зменшення VPT на X одиниць або більше

NIS-LL

М'язова слабкість	Значення (0-4)		Загальне
	Права	Ліва	
Згинання стегна	1.	1.	1.
Розгинання стегна	.	.	.
Згинання коліна	1.	1.	1.
Розгинання коліна	.	.	.
Згинання назад щиколотки	.	.	.
Розгинання щиколотки	1.	1.	1.
Розгинання великого пальця	.	.	.
Згинання великого пальця	.	.	.
Загальна м'язова слабкість			.

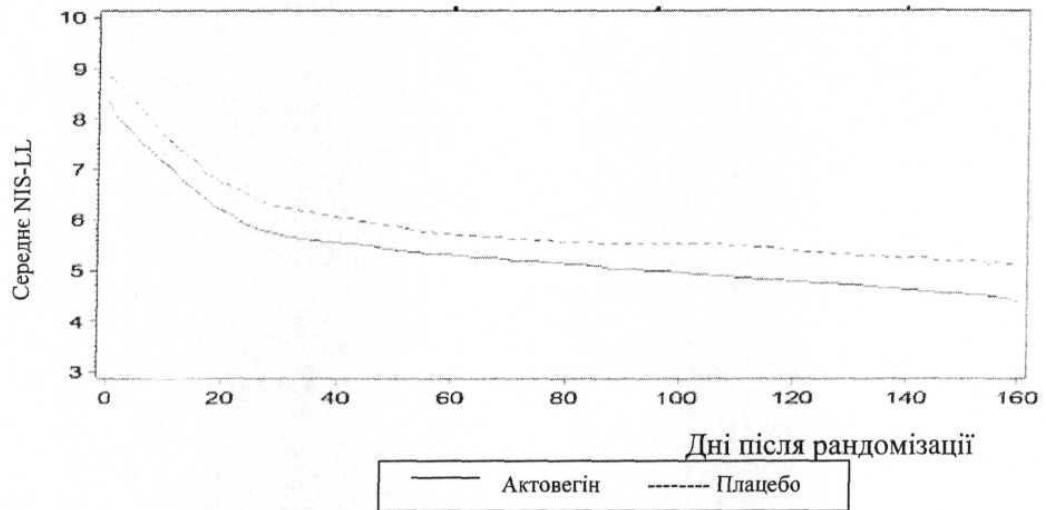
Рефлекторна активність	Значення (0-2)		
	Права	Ліва	
Чотирьохглавий м'яз			.
Щиколотка			1.
Загальна рефлекторна активність			.

Сенсорна активність	Значення (0-2)		
	Права	Ліва	
Тиск доторканням (Neuropen)			.
шпильковий укол (Neuropen)			.
Вібрація (64 Гц генератор частоти)			.
Позиція з'єднання			.
Загальна сенсорна активність			.

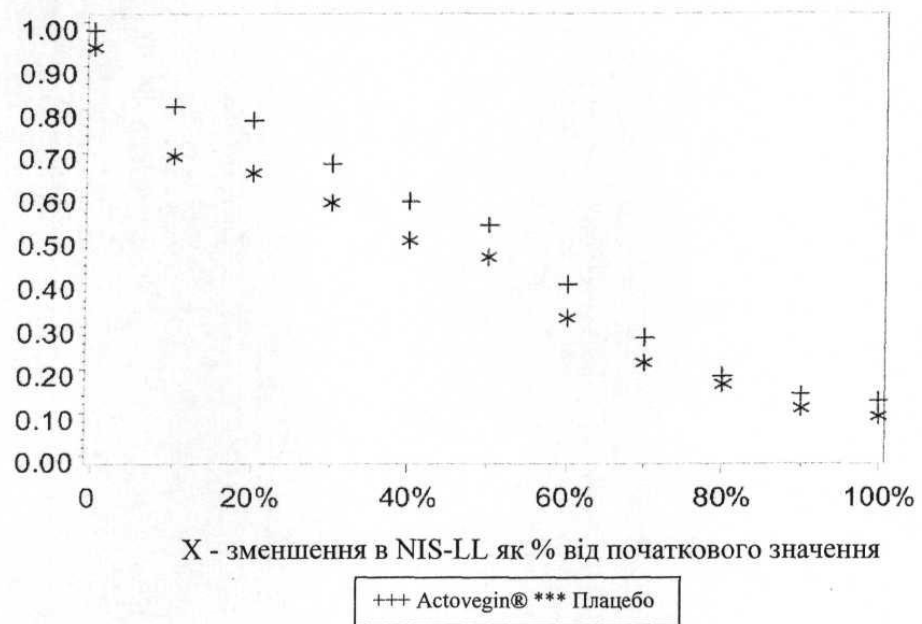
Оцінка проведена (підпис/ініціали) _____

Загальна NIS-LL | 1. | |

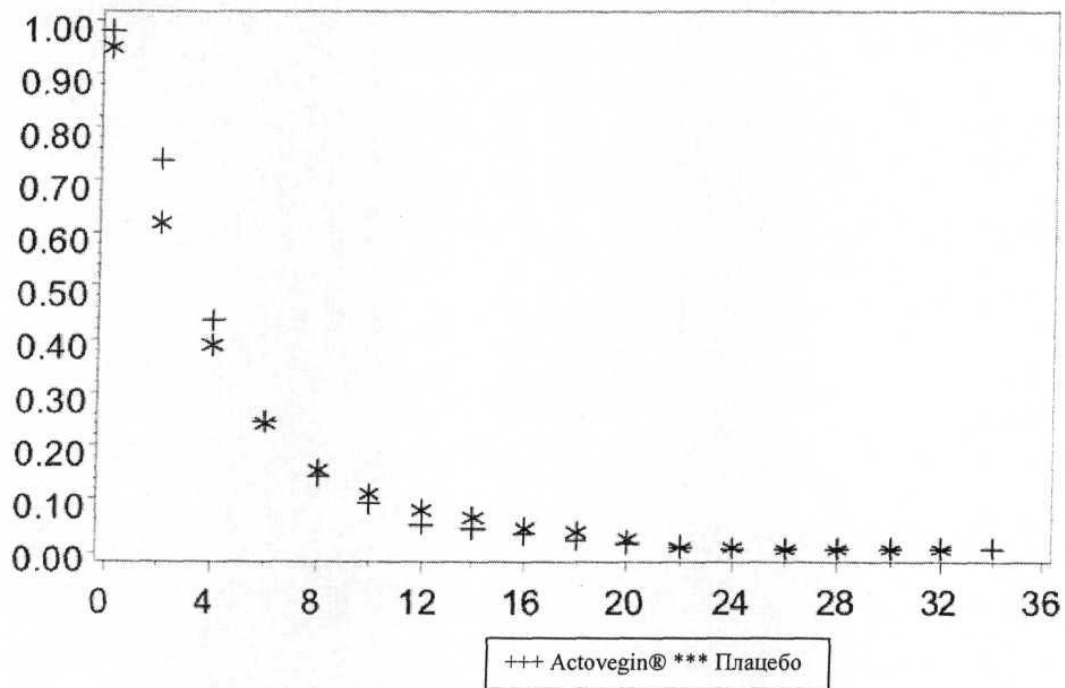
Фіг. 11
Схема оцінки NIS-LL



Фіг. 12
Основні NIS-LL профілі при лікуванні, ITT



Фіг. 13
Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зменшення NIS-LL на X % або більше



X - абсолютне зменшення в NIS-LL від початкового значення

Фіг. 14

Кількісне співвідношення пацієнтів, які досягли зменшення NIS-LL на X одиниць або більше