



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.04.26

(21) Номер заявки  
201490793

(22) Дата подачи заявки  
2012.10.15

(51) Int. Cl. *A61K 35/14* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)

(54) ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ КРОВИ ТЕЛЯТ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ  
В ПРОФИЛАКТИКЕ ИЛИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ

(31) 11185282.8; 12182814.9

(32) 2011.10.14; 2012.09.03

(33) EP

(43) 2014.07.30

(86) PCT/EP2012/070375

(87) WO 2013/053937 2013.04.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ТАКЕДА АВСТРИЯ ГМБХ (АТ)

(72) Изобретатель:  
Вигониус Улф (SE)

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

(56) E. A. DEREVYANNYKH ET AL.: "Experience in the use of actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke", NEUROSCIENCE AND BEHAVIORAL PHYSIOLOGY, vol. 38, no. 8, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 873-875, XP055014357, ISSN: 0097-0549, DOI: 10.1007/S11055-008-9051-0, cited in the application, the whole document

MARTIN W. ELMLINGER ET AL.: "Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro", NEUROMOLECULAR MEDICINE, HUMANA PRESS INC, NEW YORK, vol. 13, no. 4, 9 October 2011 (2011-10-09), pages 266-274, XP019980870, ISSN: 1559-1174, DOI: 10.1007/S12017-011-8157-7, cited in the application, the whole document

D. ZIEGLER ET AL.: "Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients", DIABETES CARE, vol. 32, no. 8, 26 May 2009 (2009-05-26), pages 1479-1484, XP055014375, ISSN: 0149-5992, DOI: 10.2337/dc09-0545, the whole document

HOYER S. ET AL.: "Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin(R))", ARCHIVES OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 9, no. 2, 1 September 1989 (1989-09-01), pages 181-192, XP025221887, ISSN: 0167-4943, DOI: 10.1016/0167-4943(89)90038-1 [retrieved on 1989-09-01], the whole document

ANTIPENKO E. A. ET AL.: "Metabolic therapy and functional condition of the brain in chronic cerebral ischemia", INTERNATIONAL JOURNAL OF

PSYCHOPHYSIOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 69, no. 3, 1 September 2008 (2008-09-01), page 251, XP022930809, ISSN: 0167-8760, DOI: 10.1016/J.IJPSYCHO.2008.05.157 [retrieved on 2008-07-16, the whole document

DATABASE BIOSIS [Online], BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2011, ERSHOV V. I.: "Comparative aspects of using neuroprotectors in the management of patients with ischemic stroke", XP002665416, Database accession no. PREV201100697023 abstract & ZHURNAL NEVROLOGII I PSIKHIATRII IMENI S. KORSAKOVA, vol. 111, no. 8, Sp. Iss. 2, 2011, pages 41-44, ISSN: 1997-7298(print)

DATABASE BIOSIS [Online], BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; January 2011 (2011-01), LIU BO ET AL.: "Effect of Deproteinized Calf Blood Serum Injection on Cerebrovascular Chemistry Reserve of Rats with Focal Cerebral Ischemia", XP002665417, Database accession no. PREV201100118899 the whole document & CHINESE JOURNAL OF BIOLOGICALS, vol. 24, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 61-63, ISSN: 1004-5503

DATABASE BIOSIS [Online], BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2010, SHAMALOV N. A. ET AL.: "Efficacy and safety of the combined therapy with citicholine and actovegin in the acute period of ischemic stroke", XP002665418, Database accession no. PREV201100039280, abstract & ZHURNAL NEVROLOGII I PSIKHIATRII IMENI S. S. KORSAKOVA, vol. 110, no. 9, Sp. Iss. 2, 2010, pages 13-17, ISSN: 1997-7298

DATABASE BIOSIS [Online], BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2007, SKOROMETS A. A. ET AL.: "Drug rehabilitation in stroke patients", XP002665419, Database accession no. PREV200700291221, abstract & ZHURNAL NEVROLOGII I PSIKHIATRII IMENI S. S. KORSAKOVA, vol. 107, no. 2, 2007, pages 21-24, ISSN: 0044-4588

Anonymous: "NCT01582854 on 2012\_07\_31", 31 July 2012 (2012-07-31), pages 1-3, XP002686110, Retrieved from the Internet: URL: [http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01582854/2012\\_07\\_31](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01582854/2012_07_31) [retrieved on 2012-10-29], the whole document

INGMAR SKOOG ET AL.: "Neuroprotection in vascular dementia: A future path", JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 322, no. 1-2, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 232-236, XP55042479, ISSN: 0022-510X, DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.013, the whole document

- 
- (57) Изобретение относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротенинизированный препарат из крови телят вводится парентерально через 0-10 дней после возникновения инсульта по меньшей мере один раз и где за парентеральным введением следует период энтерального введения. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения депротенинизированный препарат из крови телят вводится внутривенно после возникновения инсульта один раз в день на протяжении не более 20 дней и за внутривенным введением следует период перорального введения приблизительно 200 мг депротенинизированного препарата из крови телят три раза в день на протяжении приблизительно 6 месяцев или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения депротенинизированный препарат из крови телят является лекарственным средством Актовегин®.

В1

037642

037642

В1

### **Область техники изобретения**

Настоящее изобретение относится к депротеинизированному препарату из крови телят для профилактики или лечения постинсультных когнитивных нарушений после возникновения инсульта, где депротеинизированный препарат из крови телят вводят парентерально по меньшей мере один раз и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения депротеинизированный препарат из крови телят является лекарственным средством Актовегин®.

### **Предпосылки изобретения**

Инсульт представляет собой распространенное состояние, чаще встречающееся у пожилых людей (600-800 инсультов на 100000 человек в год у людей в возрасте 65-74 г.). Инсульты можно распределить на две основные категории: ишемические (вызванные нарушением кровоснабжения) и геморрагические. Подавляющее большинство (80-85%) инсультов вызвано ишемией. Ткань головного мозга прекращает функционировать при дефиците кислорода в течение более 60-90 с и приблизительно через 3 ч будет претерпевать необратимые повреждения, ведущие к гибели клеток. Поскольку в случае ишемического инсульта кровеносные сосуды в головном мозге подвергаются окклюзии, уровень энергии и кислорода в головном мозге будет низким. По мере того как в ишемизированной ткани головного мозга истощаются кислород и/или глюкоза, нарушается выработка таких соединений, как аденозинтрифосфат (АТФ), что приводит к нарушению энергозависимых процессов, необходимых для существования клеток. Ткань головного мозга, пораженная ишемией, будет переключаться на анаэробный метаболизм. При таком типе дыхания вырабатывается меньше АТФ за счет выработки молочной кислоты, которая потенциально может разрушать нервные клетки, вызывая немедленные и долгосрочные эффекты инсульта, например постинсультные когнитивные нарушения (PSCI).

Многие соматические и психиатрические заболевания связаны с когнитивными нарушениями в виде или временного, или постоянного, или прогрессирующего явления. Ухудшение когнитивной деятельности также является частью естественного процесса старения. Когнитивные нарушения являются выраженным признаком при синдроме деменции, которая также подразумевает ухудшение личностных черт (например, эмоционального контроля и мотивации) и социального поведения с нарушениями активности повседневной жизнедеятельности (ADL). Деменция, как правило, имеет прогрессирующее течение. Деменция связана со старением, и существует несколько типов деменции. Наиболее частым синдромом деменции является болезнь Альцгеймера, которая представляет собой первичное дегенеративное нейрональное заболевание неизвестной этиологии. Деменция, известная как сосудистая деменция (VaD), также часто может возникать под воздействием сосудистых факторов.

Сосудистые когнитивные нарушения не всегда охватывают весь синдром деменции, но могут ограничиваться когнитивными нарушениями, не вызывая последствий для личности и социальной функции. Такие состояния определяют как сосудистые когнитивные нарушения - без деменции (VCIND). Когнитивная деятельность представляет собой широкий диапазон различных когнитивных функций, обычно называемых когнитивными доменами. Таким образом, существует множество когнитивных доменов, на которые могут влиять когнитивные нарушения и, в конечном счете, также деменция. Основными критическими когнитивными доменами являются память (кратковременная и долгосрочная соответственно), внимание, скорость обработки информации, зрительно-пространственная функция, язык, праксис, исполнительная функция и абстракция. В случае VaD особенно нарушаются когнитивные домены скорости, внимания и исполнительной деятельности. Принимая во внимание важную этиологическую роль сосудистых факторов в некоторых синдромах деменции, не удивительно, что пациенты, недавно перенесшие инсульт без какой-либо предшествующей деменции, часто демонстрируют признаки когнитивных нарушений (постинсультные когнитивные нарушения), которые могут закончиться VaD. Так, в исследовании Helsinki Stroke Ageing Study сообщалось, что 62 и 35% пациентов имели нарушения в одном когнитивном домене и двух когнитивных доменах, соответственно, через три месяца после ишемического инсульта. Когнитивные домены, поражаемые наиболее часто, охватывали довольно широкий диапазон (конструктивные и зрительно-пространственные функции у 37% пациентов, кратковременная память у 31%, исполнительные функции у 25%, долгосрочная память у 23% и афазия у 14%). Также в этом исследовании сообщалось о деменции у 25% пациентов через три месяца после инсульта, что хорошо согласуется с диапазоном 12-32%, о котором сообщалось в литературе, спустя три месяца - 12 месяцев после эпизода инсульта. Таким образом, постинсультная деменция (PSD) и постинсультные когнитивные нарушения (PSCI) являются распространенными последствиями инсульта. PSCI обычно являются временными, но также могут быть хроническими и даже прогрессирующими, в частности, у пациентов, страдающих от повторного инсульта или у пациентов с поражением белого вещества. Таким образом, прогноз по PSCI отражает лежащие в основе сосудистые факторы риска и то, как они контролируются, объемом пораженной инсультом мозговой ткани и локализацию инсульта в головном мозге. В связи с зачастую временным характером когнитивных нарушений после инсульта, и поскольку постинсультные нарушения ADL могут быть обусловлены потерей когнитивных функций, но также возникать в результате неврологических некогнитивных расстройств (например, пареза и выпадения поля зрения), возможный ди-

агноз деменция следует отсрочить на 3-6 месяцев после зарегистрированного инсульта.

Лечение направлено на лежащее в основе инсультное состояние и его факторы риска. В отдельных случаях острого ишемического инсульта применяются тромболитики, но их следует применять в течение нескольких часов после начала приступа, после того как компьютерно-томографическое сканирование (СТ) или магнитно-резонансно-томографическое сканирование (MRI) указывают на отсутствие кровотечения. Другая цель лечения направлена на профилактику дальнейшего прогрессирования (повторный инсульт и/или ухудшение в поражении белого вещества) путем контроля факторов риска, таких как гипертония, курение, ожирение, гиперлипидемия и гипергликемия. В случаях ишемического инсульта в связи с фибрилляцией предсердий часто применяются антитромбоцитарные средства и применяются антикоагулянты. При каротидном стенозе высокой степени при ишемическом инсульте возможным способом лечения является хирургическое вмешательство. Во многих случаях инсульта предусматривается реабилитационная терапия (ADL, физиотерапия и нейропсихологический тренинг).

Механизмы, посредством которых Актовегин® может инициировать нейропротекцию, изучались в исследовании с помощью набора клеточных *in vitro* тест-систем (Martin W. Elmlinger, Martin Kriebel, Dan Ziegler, 2011. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin® on primary rat neurons *in vitro*. *Neuromol Med*). Первичные нейроны крыс культивировали в течение 10 дней в присутствии возрастающих доз Актовегин®. Количество нервных клеток и общее количество синапсов при культивировании в присутствии Актовегин® дозозависимо повышалось по сравнению с необработанными клетками. Кроме того, Актовегин® снижал окислительный стресс в нервных клетках.

Пилотное исследование по применению актовегина в лечении пациентов с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта (E.A. Derev'yannykhin, G.N.Bel'skaya, E.A.Knoll, L.G.Krylova and D.V.Popov., 2007, Experience in the use of Actovegin in the treatment of patients with cognitive disorders in the acute period of stroke, *Zhurnal Nevrologii*, Vol. 20, pp. 55-57) показало благоприятные показатели когнитивных результатов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Пациенты получали актовегин в дозе 10,0 мл путем *i.v.* инфузии в течение 10 дней с последующим переходом на *p.o.* дозирование с 200 мг таблетками в течение одного месяца. Дозы *i.v.* инфузии в исследовании не раскрываются. Результаты показали, что актовегин оказывал положительное влияние как на общие мозговые симптомы, так и на очаговые неврологические симптомы во время острого периода инсульта, если их оценивали в конце лечения, в день 30.

До настоящего времени фармакологическое лечение PSCI не продемонстрировало никаких клинических подтверждений или всего лишь предполагаемые клинические подтверждения. Поскольку PSCI является широко распространенным состоянием, оказывающим огромное влияние на качество жизни (QoL) и затраты для общества, существует неудовлетворенная медицинская потребность в уменьшении интенсивности PSCI. Таким образом, существует срочная потребность в эффективном лечении постинсультных когнитивных нарушений.

Согласно международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (ICD-10) или руководству по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) PSCI не являются официальным диагнозом, но представляют собой широко известное клиническое состояние с неудовлетворенной медицинской потребностью, которое привлекает повышенное внимание. Таким образом, PSCI хорошо известны специалистам в данной области.

#### **Краткое описание изобретения**

Таким образом, цель настоящего изобретения предусматривает лечение постинсультных когнитивных нарушений, при этом лечение может улучшать долгосрочный симптоматический эффект в отношении когнитивных функций у пациента, страдающего от постинсультных когнитивных нарушений.

Эта цель достигается с помощью настоящего изобретения, которое предусматривает депротеинизированный препарат из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится парентерально по меньшей мере один раз не позднее 0-10 дней, например не позднее 5-7 дней, после возникновения инсульта, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят. Предпочтительно депротеинизированный препарат из крови телят вводится внутривенно один раз в день на протяжении не более приблизительно 20 последовательных дней, и за внутривенным введением следует период перорального введения депротеинизированного препарата из крови телят три раза в день на протяжении приблизительно 6 месяцев или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения.

Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к депротеинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится парентерально по меньшей мере один раз не позднее 0-10 дней, например не позднее 5-7 дней, после возникновения инсульта, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению депротеинизированного препа-

рата из крови телят для получения лекарственного средства для профилактики или лечения постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится парентерально по меньшей мере один раз не позднее 0-10 дней, например не позднее 5-7 дней, после возникновения инсульта, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводят парентерально по меньшей мере один раз не позднее 0-10 дней, например не позднее 5-7 дней, после возникновения инсульта, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят.

#### **Подробное описание изобретения**

Перед более подробным обсуждением настоящего изобретения, прежде всего, будут описаны и должным образом определены следующие термины.

Депротеинизированные препараты из крови телят хорошо известны специалисту в данной области. Примеры того, как получить такие препараты, кратко изложены в примерах.

Используемый в данном документе термин "инсульт" (также иногда называемый нарушением мозгового кровообращения (CVA)), как предполагается, обозначает быструю утрату функции(й) головного мозга вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга. Инсульт, например, может приводить к неспособности двигать одной или обеими конечностями на одной стороне тела, неспособности понимать речь или формулировать свою речь, или неспособности видеть одну сторону поля зрения. Термин "инсульт" также охватывает ишемический инсульт (например, супратенториальный ишемический инсульт), геморрагический инсульт и субарахноидальное кровоизлияние.

Термин "ишемический инсульт" означает, что инсульт вызван блокировкой тока крови к головному мозгу, например вызван тромбозом или эмболией артерий, что приводит к инфарктам. Термин "супратенториальный ишемический инсульт" означает, что инфаркт расположен в полушариях мозга и, таким образом, не затрагивает ни мозжечок, ни ствол головного мозга.

Термин "постинсультные когнитивные нарушения" или "PSCI" также хорошо известен специалисту в данной области и подробно описан в разделе Предпосылки изобретения и в ссылках, приведенных там. В одном варианте осуществления настоящего изобретения PSCI вызваны ишемическим инсультом или супратенториальным ишемическим инсультом.

Под термином "профилактика или лечение постинсультных когнитивных нарушений" в данном контексте подразумевается, что один или несколько симптомов постинсультных когнитивных нарушений, таких как симптомы, отраженные в тесте ADAS-cog+, в результате лечения уменьшаются по сравнению с лечением плацебо.

Термин "парентеральное введение" включает любую соответствующую форму парентерального введения, такую как внутривенное, внутримышечное или подкожное введение.

Термин "энтеральное введение" включает любую соответствующую форму энтерального введения, такую как пероральное введение в твердой или жидкой форме или введение через анальный канал, например, с помощью суппозитория.

#### **ADAS-cog+**

Шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера, подшкала оценки когнитивных функций и 3 дополнительных пункта.

Раздел оценки когнитивного поведения шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (ADAS-cog) широко применялся в качестве первичного результата эффективности во многих клинических испытаниях с болезнью Альцгеймера. ADAS-cog измеряет когнитивную деятельность путем объединения оценок по 11 пунктам (воспроизведение слов, распознавание слов, конструктивный праксис, ориентация, называние объектов и пальцев, команды, идеаторный праксис, запоминание тестовых инструкций, устная речь, подбор слов и понимание). Когнитивные домены, на которые в основном направлен ADAS-cog, представляют собой память (кратковременную), язык, способность ориентироваться (отражает память), построение/планирование простых конструкций и деятельность.

Для дополнительного усиления ADAS-cog и тестирования дополнительных когнитивных доменов к ADAS-cog было добавлено 3 пункта. Эти три дополнительных пункта представляют собой тест на вычеркивание двух чисел (для тестирования внимания), тест на отсроченное припоминание (для тестирования долгосрочной памяти) и тест-лабиринт на исполнительную деятельность. Эта увеличенная версия ADAS-cog называется расширенной версией ADAS-cog или ADAS-cog+. ADAS-cog+ разработана для повышения чувствительности обнаружения субъектов с легкими сосудистыми когнитивными нарушениями, и может быть особенно применимой при сосудистых когнитивных нарушениях, поскольку на ранних стадиях этого состояния особенно поражаются внимание и исполнительная деятельность. ADAS-cog+, следовательно, выбирают в качестве измерения первичного результате в этом клиническом испытании.

#### **NIHSS**

Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) представляет собой

систематизированный инструмент оценки, который дает количественное измерение неврологических расстройств, связанных с инсультом. NIHSS изначально разрабатывали как исследовательский инструмент для измерения данных исходного уровня у пациентов в клинических испытаниях с острым инсультом. В настоящее время шкала также широко используется как инструмент клинической оценки, чтобы оценить результаты различных вмешательств при инсульте как в клинической практике, так и в клинических испытаниях. NIHSS уделяет больше внимания физическим неврологическим расстройствам, сопровождающим инсульт, а не когнитивным нарушениям.

#### **Индекс Бартела**

Шкала Бартела или индекс ADL Бартела является шкалой, применяемой для измерения деятельности в основной активности повседневной жизнедеятельности. Она использует десять пунктов, описывающих активность повседневной жизнедеятельности (ADL) и мобильность. Более высокая оценка сочетается с большей вероятностью к способности жить дома с определенной степенью независимости после выписки из стационара. В рамках большинства пунктов для установления присваиваемого значения данного пункта применяется физическая помощь, требуемая для выполнения пункта. Индекс Бартела, как и NIHSS, представляет собой стандартный критерием эффективности в клинических исследованиях в отношении инсульта.

#### **Качество жизни (QoL) по EQ-5D**

EQ-5D представляет собой оценку здоровья на основании собственных общих заявлений, разработанную EuroQol Group. Инструмент можно применять для широкого спектра нарушений здоровья и, как было показано, он является валидным для них. EQ-5D была применена во многих исследованиях как способ сбора данных о связанном со здоровьем качестве жизни пациентов, участников испытаний и большей части населения. Однако ее рассматривают скорее как меру состояния здоровья, а не связанное со здоровьем качество жизни.

#### **MoCa**

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) применяется для помощи медицинским работникам в выявлении когнитивных нарушений. MoCA оценивает несколько когнитивных доменов, включая задачи на исполнительную деятельность и внимание. Следовательно, она обладает большей чувствительностью, чем краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) в выявлении когнитивных расстройств, возникающих в результате инсульта, и сосудистых когнитивных нарушений, в частности, в случае легких когнитивных нарушений. Подобно MMSE MoCA также изначально разрабатывали как инструмент для скрининга, но впоследствии также использовали для измерения результатов в клинических испытаниях.

#### **BDI-II**

Шкала депрессии Бека (BDI) представляет собой тест на депрессию для измерения тяжести и глубины симптомов депрессии, которые перечислены в шкале депрессии Бека II (BDI-II), в пересмотренном варианте, содержащем некоторые новые пункты, которые приводят BDI-II в соответствие с четвертым изданием руководства по диагностике и статистике психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV; 1994) у пациентов с клинической депрессией.

Вопросы BDI-II оценивают типичные симптомы депрессии, такие как настроение, пессимизм, сознание неудачи, самонеподовлетворенность, вина, наказание, отвращение к себе, самобичевание, суицидальные идеи, плач, раздражительность, социальная изоляция, телесный образ, трудности в работе, бессонница, усталость, аппетит, потеря веса, забота о физическом состоянии и утрата либидо.

#### **Лечение PSCI с применением депротенинизированного препарата из крови телят**

Следует отметить, что варианты осуществления и отличительные признаки, описанные в контексте одного из аспектов настоящего изобретения, также применимы к другим аспектам настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротенинизированный препарат из крови телят вводится парентерально по меньшей мере один раз после возникновения инсульта, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротенинизированного препарата из крови телят. Преимущественным является начало парентерального введения депротенинизированного препарата из крови телят в период не позднее 0-10 дней после возникновения инсульта (например, в период не позднее 0-7 дней после возникновения инсульта), за которым затем следует период энтерального введения депротенинизированного препарата из крови телят.

Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротенинизированный препарат из крови телят вводится парентерально по меньшей мере один раз не позднее 0-10 дней (под термином "не позднее" подразумевается, что парентеральное лечение начинают не позднее определенного периода времени, т.е. в данном случае парентеральное лечение начинают не позднее 0-10 дней после инсульта), например, не позднее 1-10, 2-10, 3-10, 4-10, 5-10, 6-10, 7-10, 8-10, 9-10 или 10 дней после возникновения инсульта, и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротенинизированного препарата из крови телят. Например, один вариант

осуществления настоящего изобретения относится к депротеинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится парентерально не позднее 5-7 дней после возникновения инсульта. В качестве другого примера, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротеинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится парентерально по меньшей мере один раз не позднее 0-7 дней, 1-7, 2-7, 3-7, 4-7, 5-7, 6-7, 7, 0-8, 1-8, 2-8, 3-8, 4-8, 5-8, 6-8, 7-8, 0-9, 1-9, 2-9, 3-9, 4-9, 5-9, 6-9, 7-9, 8-9 или 9 дней после возникновения инсульта и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят.

Примером подходящей концентрации депротеинизированного препарата из крови телят для парентерального введения является 8 мг/мл.

Предпочтительно, что депротеинизированный препарат из крови телят вводится в парентеральной дозировке приблизительно 2000 мг, такой как дозировка 2000 мг, например, вводимая пациенту дозировка 2000 мг при концентрации 8 мг/мл.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения парентеральное введение представляет собой внутривенное введение. Например, парентеральное введение может являться внутривенным введением, которое проводится со скоростью внутривенной инфузии приблизительно 2 мл в минуту.

Период времени применения парентерального введения, как правило, продолжается на протяжении 1-30 дней, однако может быть более продолжительным в случае прерывистого ежедневного дозирования депротеинизированного препарата из крови телят (под которым подразумевается, что пациент берет несколько "выходных" в схеме дозировки, например, каждые субботу и воскресенье, или каждую субботу, или каждое воскресенье). В предпочтительных вариантах осуществления парентеральное введение является либо непрерывным или последовательным (т.е. пациент, получает ежедневную дозу), либо прерывистым, и осуществляется на протяжении 1-30 дней, например, 1-25 дней, например, 15-25 дней или 1-20 дней, к примеру, на протяжении 15-20 дней, или приблизительно 20 дней, или трех недель. В контексте настоящего изобретения введение дозировки в течение "последовательных дней" означает, что пациент не берет несколько "выходных" в схеме дозировки, но следует схеме дозировки "непрерывно ежедневно".

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения парентеральное введение применяют один раз в день на протяжении всего парентерального периода лечения. В другом варианте осуществления настоящего изобретения парентеральное введение применяют один раз в день в прерывистом режиме во время периода парентерального введения. Один пример варианта осуществления настоящего изобретения относится к депротеинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится внутривенно один раз в день на протяжении по меньшей мере 1 день, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, предпочтительно, например, 20 дней, 21 или 22 дня.

Как обсуждалось выше, депротеинизированный препарат из крови телят можно вводить в последовательные дни, например, если пациент, страдающий от постинсультных когнитивных нарушений, госпитализирован. Альтернативно, депротеинизированный препарат из крови телят вводится прерывистым образом, например, только во время будних дней. В таком случае предпочтительно, чтобы схема лечения продолжалась до тех пор, пока пациент не получит определенного совокупного количества доз, как описано в данном документе, например в общей сложности 20 или 21 парентеральную дозу. Однако варианты осуществления, где пациент получил путем парентерального введения в общей сложности 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 доз или даже больше (например, 10-30 ежедневных доз, например, 15-25 ежедневных доз), также входят в объем настоящего изобретения. За парентеральным введением может следовать период энтерального введения, как кратко описано ниже.

В одном варианте осуществления депротеинизированный препарат из крови телят вводится внутривенно один раз в день на протяжении по меньшей мере 14-20 дней.

В другом варианте осуществления пациент получает 0-20, 5-20, 10-20 или 15-20 доз путем парентерального введения.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротеинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротеинизированный препарат из крови телят вводится внутривенно один раз в день на протяжении не более 20 дней. Предпочтительно пациент получает 0-20, 5-20, 10-20 или 15-20 доз путем парентерального введения, одну дозу один раз в день.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротеинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где 0-22 доз, предпочтительно 1-20 доз депротеинизированного препарата из крови те-

лят вводятся внутривенно, например 5-20, 10-20, 14-20, 15-20 доз.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где внутривенная доза депротенинизированного препарата из крови телят составляет приблизительно 500, 1000, 1500 мг, предпочтительно, например, приблизительно 2000 мг, например приблизительно 2500 мг, например приблизительно 3000 мг.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где парентеральная доза депротенинизированного препарата из крови телят предпочтительно составляет приблизительно 200 мл 8 мг/мл раствора для инфузий, например, приблизительно 250 мл, например, приблизительно 300 мл, или где доза депротенинизированного препарата из крови телят составляет приблизительно 400 мл 4 мг/мл раствора для инфузии, например приблизительно 500 мл, например приблизительно 600 мл.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где приблизительно 250 мл депротенинизированного препарата из крови телят с содержанием действующих веществ приблизительно 6 мг/мл, предпочтительно, например, приблизительно 8 мг/мл, например, приблизительно 10 мг/мл, вводится внутривенно один раз в день.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения энтеральное введение депротенинизированного препарата из крови телят представляет собой пероральное введение, и оно осуществляется, как правило, один, два или три раза в день во время периода энтерального введения. Предпочтительно энтеральное введение осуществляется три раза в день. Дозировка депротенинизированного препарата из крови телят для каждого энтерального введения составляет 200-400 мг, например приблизительно 200 мг или приблизительно 400 мг, например в виде одной или двух таблеток по 200 мг или в виде другой пероральной лекарственной формы. В особенно предпочтительном варианте осуществления дозировка депротенинизированного препарата из крови телят для энтерального введения составляет две таблетки по 200 мг, которые вводятся три раза в день.

Период энтерального введения может составлять 2-6 месяцев или даже дольше после возникновения инсульта, более предпочтительно, депротенинизированный препарат из крови телят вводится на протяжении 6 месяцев или даже дольше после возникновения инсульта, например, депротенинизированный препарат из крови телят может вводиться на протяжении 26 недель или даже дольше после возникновения инсульта.

Таким образом, в одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения депротенинизированный препарат из крови телят вводится путем внутривенного введения в виде однократной ежедневной дозы приблизительно 2000 мг на протяжении 1-25 дней (например, до 20 дней), причем указанный период внутривенного введения начинается не позднее 0-10 дней после возникновения инсульта, за которым следует период перорального введения с ежедневной дозой три раза в день по 200-400 мг на протяжении приблизительно 2-6 месяцев (например, 26 недель) или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения. Таким образом, в другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения депротенинизированный препарат из крови телят вводится два раза в день путем внутривенного введения с дозой приблизительно 2000 мг на протяжении 1-25 дней (например, до 20 дней), причем указанный период внутривенного введения начинается не позднее 0-10 дней после возникновения инсульта, за которым следует период перорального введения с ежедневной дозой три раза в день по 200-400 мг на протяжении приблизительно 2-6 месяцев (например, 26 недель) или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения.

Таким образом, в другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения относится к способу профилактики или лечения постинсультных когнитивных нарушений, где депротенинизированный препарат из крови телят вводят с помощью внутривенного введения с однократной ежедневной дозой приблизительно 2000 мг на протяжении 1-25 дней, причем указанный период внутривенного введения начинается не позднее 0-10 дней после возникновения инсульта, за которым следует период перорального введения с ежедневной дозой три раза в день по 200-400 мг на протяжении приблизительно 2-6 месяцев даже дольше в виде фактически непрерывного лечения.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где приблизительно 100, 200, 300, предпочтительно 400, 500, 600, 700 мг энтерального депротенинизированного препарата из крови телят вводится перорально три раза в день.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротенинизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где энтеральный депротенинизированный препарат из крови телят вводится перорально три раза в день в течение 1-32, 33-50, 50-100, 100-150, 150-162, 162-168, предпочтительно 162-183, 183-200 последовательных дней.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротенинизированному препа-

рату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где энтеральный депротейнизированный препарат из крови телят вводится перорально три раза в день на протяжении приблизительно 6 месяцев или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где за внутривенным введением следует период перорального введения приблизительно 200, 400 или 600 мг энтерального депротейнизированного препарата из крови телят один, два или три раза в день на протяжении приблизительно 23 недель, предпочтительно, например, приблизительно 24 недель, например, приблизительно 25 недель, например, приблизительно 26 недель, например, приблизительно 27 недель, например, приблизительно 28 недель или даже дольше, в виде фактически непрерывного лечения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где приблизительно 2000 мг депротейнизированного препарата из крови телят вводится внутривенно ежедневно в течение периода не более приблизительно 20 дней и где за внутривенным введением следует период перорального введения приблизительно 100, 200, 400, 600 или 800 мг энтерального депротейнизированного препарата из крови телят один, два или три раза в день на протяжении приблизительно 162 дней или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения.

В одном варианте осуществления внутривенное введение осуществляется один раз в день, где приблизительно 2000 мг депротейнизированного препарата из крови телят вводится внутривенно, после чего следует период перорального введения приблизительно 100, 200, 400, 600 или 800 мг энтерального депротейнизированного препарата из крови телят один, два или три раза в день на протяжении приблизительно 162 дней или 6 месяцев или даже дольше в виде фактически непрерывного лечения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью снижения исходного уровня ADAS-cog+ на 2,5 пункта на уровне группы в момент времени окончания инфузии, например, через 3 месяца после начала лечения, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения в группе перенесших инсульт пациентов, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью увеличения доли ADAS-cog+ пациентов с лечебным эффектом в 4 или более раз в соответствии со шкалой ADAS-cog+ в момент времени окончания инфузии, например, через 3 месяца после начала лечения, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения в группе перенесших инсульт пациентов, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью улучшения оценки от среднего значения  $\leq 25$  пунктов по монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) в момент времени окончания инфузии, например, через 3 месяца после начала лечения, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения в группе перенесших инсульт пациентов, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью снижения количества пациентов с диагнозом деменция в соответствии с ICD-10 (Классификация психических и поведенческих расстройств, критерии для исследований, WHO, 1993) в момент времени окончания инфузии, например, через 3 месяца после начала лечения, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения в группе перенесших инсульт пациентов, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью относительного изменения оценки по сравнению с исходным уровнем для пациентов, диагностированных с помощью шкалы депрессии Бека, версия II (BDI-II), в момент времени окончания инфузии, например, через 3 месяца после начала лечения, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью относительного изменения оценки по сравнению с исходным уровнем по шкале тяжести

инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) в момент времени окончания инфузии, например, через 3 месяца после начала лечения, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения в группе перенесших инсульт пациентов, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений с помощью относительного улучшения индекса Бартела в группе перенесших инсульт пациентов (где "относительное улучшение" означает относительное улучшение по сравнению с группой перенесших инсульт пациентов, получавших плацебо), где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к депротейнизированному препарату из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений и, тем самым, улучшения собственной оценки здоровья, которая оценивается с помощью EQ5D в момент времени окончания инфузии, например, через 6 месяцев после начала лечения, например, через 12 месяцев после начала лечения у перенесших инсульт пациентов, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии с настоящим изобретением.

В целом, варианты осуществления и отличительные признаки, которые применяются к аспекту, касающемуся депротейнизированного препарата из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии со схемой дозирования, раскрытой в настоящем изобретении, также применяются к аспекту, касающемуся применения депротейнизированного препарата из крови телят для получения лекарственного средства для профилактики или лечения постинсультных когнитивных нарушений, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии со схемой дозирования, раскрытой в настоящем изобретении.

Дополнительно следует отметить, что варианты осуществления и отличительные признаки, которые применяются к аспекту, касающемуся депротейнизированного препарата из крови телят для применения в профилактике или лечении постинсультных когнитивных нарушений, где депротейнизированный препарат из крови телят вводится в соответствии со схемой дозирования, раскрытой в настоящем изобретении, также применяются к аспекту, касающемуся способа профилактики или лечения постинсультных когнитивных нарушений, где депротейнизированный препарат из крови телят вводят в соответствии со схемой дозирования, раскрытой в настоящем изобретении.

Все патентные и непатентные источники, цитируемые в настоящей заявке, настоящим включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Теперь настоящее изобретение будет описано подробнее в следующих неограничивающих примерах.

### Примеры

Настоящее изобретение должно основываться на 12-месячном, международном, рандомизированном многоцентровом, двойном слепом, плацебо контролируемом испытании на параллельных группах для изучения эффекта лечения с помощью депротейнизированного препарата из крови телят Актовегин®, который вводится вначале внутривенно, а впоследствии перорально в течение 6 месяцев, у субъектов с постинсультными когнитивными нарушениями (PSCI).

Теперь настоящее изобретение будет описано подробнее в следующих неограничивающих примерах.

Нижеследующие примеры делятся на примеры, которые относятся к получению различных депротейнизированных препаратов из крови телят: 1) получению раствора для внутривенного введения, 2) гранул, 3) к применению гранул для получения твердых лекарственных форм, а также 4) к результатам, полученным из клинического испытания с применением депротейнизированного препарата из крови телят Актовегин®.

Пример 1.

1) Получение раствора для внутривенного введения

Фармацевтические препараты, которые содержат экстрагированные вещества из депротейнизированной крови телят, доступны в продаже под названием "Актовегин®" от Hormonchemie, Мюнхен, или под маркой "Actihaemyl" от Solko, Базель.

Различные способы получения депротейнизированных препаратов из крови телят описаны в данной области. В патенте Германии № 1076888 описано получение инъекционных препаратов с концентрацией 30-60 мг сухого вещества/мл раствора путем концентрирования растворов экстрагированных веществ. Для получения сухого вещества следует рассматривать способы сушки в мягких условиях, даже в случае получения твердых лекарственных форм из-за нестабильности экстрагированных веществ в условиях высокой температуры. В патенте Австрии № 330953 был раскрыт способ получения сухих препаратов из экстрактов крови телят, где экстрагированные вещества смешивают с адсорбентом, например высокодисперсным диоксидом кремния, после чего полученный тиксотропный гель сушат в вакууме.

В целом, депротеинизированные препараты из крови телят, такие как Актовегин® , получают, подвергая кровь телят воздействию стандартных способов, известных специалистам в данной области. Неисчерпывающий список подходящих способов включает разбавление, фильтрацию, такую как ультрафильтрация, осаждение, регуляцию pH, этапы очистки, такие как адсорбция на активированном угле, и/или термическую обработку. Этот сырой депротеинизированный препарат из крови телят (нерасфасованный раствор), полученный с помощью таких способов, затем можно применять в качестве основы для последующих составов, таких как жидкие составы, подходящие для внутривенного введения, и составы, подходящие для перорального введения.

Для получения состава, подходящего для внутривенного введения, нерасфасованный раствор можно дополнительно подвергать разбавлению, регуляции pH и изотоничности (NaCl), стерильной фильтрации и асептическому розливу во флаконы, а также, при необходимости, термической обработке.

Ниже раскрывается получение двух растворов для внутривенного введения.

A)

Для получения 10%-ного (4 мг/мл) продукта для инфузии с NaCl в 250 мл флаконах, подходящего для внутривенного введения, соответствующее количество нерасфасованного раствора смешивают с водой для инъекций, а затем pH и изотоничность регулируют с помощью NaCl, соляной кислоты, фосфатного буфера и солей.

Полученный раствор фильтруют с использованием размера пор 0,45 мкм, с последующим этапом стерильной фильтрации с использованием размера пор 0,2 мкм. Затем раствор асептически разливают в 250 мл флаконы для инъекций, закрывают стерилизованными резиновыми пробками и подвергают нагреванию при 112°C в течение 30 мин. Флаконы визуально проверяют на примеси, маркируют и упаковывают.

B)

Для получения 20%-ного (8 мг/мл) продукта для инфузии с NaCl в 250 мл флаконах, подходящего для внутривенного введения, соответствующее количество нерасфасованного раствора смешивают с водой для инъекций, а затем pH и изотоничность регулируют с помощью NaCl, соляной кислоты, фосфатного буфера и солей.

Полученный раствор фильтруют с использованием размера пор 0,45 мкм, с последующим этапом стерильной фильтрации с использованием размера пор 0,2 мкм. Затем раствор асептически разливают в 250 мл флаконы для инъекций, закрывают стерилизованными резиновыми пробками и подвергают нагреванию при 112°C в течение 30 мин. Флаконы визуально проверяют на примеси, маркируют и упаковывают.

Пример 2.

2) Гранулы

Для получения твердого состава можно применять способы с псевдооживленным слоем. Предпочтителен способ одновременного получения сухого вещества из водных растворов экстрагированных веществ из депротеинизированной крови телят и получения гранул, которые можно прессовать для образования твердых лекарственных форм, которые содержат по меньшей мере 50 вес.% экстрагированных веществ в пересчете на общий сухой вес гранул, и применения гранул, полученных данным способом, для получения фармацевтических препаратов, которые содержат в качестве действующего вещества экстрагированные вещества из депротеинизированной крови телят.

Улучшенной альтернативой адсорбции действующих веществ на твердых материалах для экстрактов крови является, согласно патенту Австрии № 330953, получение сухого вещества путем сублимационной сушки (лиофилизации) приблизительно 5-10% водных растворов экстрагированных веществ. Кроме того, что сублимационная сушка относительно больших объемов водных растворов потребляет много времени и энергии, сублимационная сушка обладает тем недостатком, что полученные лиофилизаты представляют собой очень мелкий и сильно гигроскопичный порошок, который не подходит для получения твердых лекарственных форм путем прямого таблетирования или сухого гранулирования и последующего прессования.

Гранулы, подходящие для таблетирования, до сих пор получали из лиофилизата путем последующей влажной грануляции с поливинилпирролидоном в качестве связывающего вещества и карбоксиметилкрахмалом в качестве наполнителя, но воду нельзя применять в качестве гранулирующей жидкости, а вместо этого требуется применять органические растворители, например изопропанол. Однако вследствие их токсичности органические растворители очень неохотно применяют для получения лекарственных форм, которые можно вводить перорально. Более того, гигроскопичный лиофилизат поглощает влагу из окружающего воздуха во время процесса грануляции, так что требуется либо работать в условиях кондиционирования воздуха при относительно низкой атмосферной влажности, либо подвергать готовые гранулы процессу сушки при приблизительно 40°C в течение нескольких часов, при этом экстрагированные вещества подвергаются дополнительному тепловому воздействию, который негативно влияет на качество и приводит к обесцвечиванию готовых препаратов при хранении.

Чтобы улучшить как способ получения сухого вещества из водных растворов, полученных при выделении экстрагированных веществ, так и получения гранул, которые можно прессовать для образования

твердых лекарственных форм и избежать при этом вышеуказанных недостатков, важнейшим требованием в дополнение к экономическим преимуществам является постоянное повышение качества продукта. В частности, сухое вещество следует получать в мягких условиях в течение всего процесса производства, а гранулы, готовые для прессования, следует получать с применением высокомолекулярной фракции экстрагированных веществ, при этом такие гранулы являются пригодными для обработки для образования твердых лекарственных форм с высокой стабильностью, которые не обесцвечиваются даже при продолжительном хранении при температурах окружающей среды и обладают более постоянными параметрами качества.

Эту цель достигают с помощью способа одновременного получения сухого вещества из водных растворов экстрагированных веществ из депротеинизированной крови телят и получения гранул, которые можно прессовать для образования твердых лекарственных форм, которые содержат по меньшей мере 50 вес.% экстрагированных веществ в пересчете на общий сухой вес гранул, связывающее вещество и фармацевтически приемлемые наполнители и носители, в ходе непрерывного процесса, включающего этапы:

(а) помещение заданного количества наполнителей и носителей в гранулятор с псевдооживленным слоем и образование однородного псевдооживленного слоя путем введения потока псевдооживляющего газа,

(b) распыление объема, содержащего требуемое количество экстрагированных веществ, концентрированного водного раствора экстрагированных веществ, который дополнительно содержит от 0,2 до 2 вес.ч. связывающего вещества в растворенном состоянии на 10 вес.ч. экстрагированных веществ, на наполнители и носители в псевдооживленном слое, при этом во время распыления совокупного объема раствора или, по меньшей мере, во время распыления большей его части температуру входящего потока псевдооживляющего газа и скорость распыления регулируют таким образом, чтобы при температуре псевдооживленного слоя от 25 до 30°C и при содержании воды 15-20 вес.% в псевдооживленном слое, количество распыляемой воды и испаряемое количество приблизительно соответствовали друг другу, никакие формы не образовывались и материал в псевдооживленном слое оставался порошкообразным, и

(с) агломерация и грануляция смешанного материала, полученного таким образом, с помощью увеличения содержания воды в псевдооживленном слое до 35-45 вес.%, в то время как раствор экстрагированных веществ еще распыляется или после завершения его распыления, до достижения требуемого размера гранул, и недолгой сушки полученных гранул при температуре псевдооживленного слоя от 30 до не более 45°C путем повышения температуры входящего потока псевдооживляющего газа.

Преимуществами этого способа является, с одной стороны, улучшение качества продукта полученных гранул, которые после извлечения из гранулятора с псевдооживленным слоем можно прессовать либо непосредственно, либо после добавления дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, для образования легко хранящихся твердых лекарственных форм с высокой стабильностью, идеальным постоянным весом и отличными свойствами галеновых препаратов. С другой стороны, способ делает возможным как получение сухого вещества в мягких условиях из больших объемов водных растворов экстрагированных веществ из депротеинизированной крови телят, так и получение гранул, готовых для прессования, в одном непрерывном процессе, значительно более простым и экономичным образом, чем в случае известного способа, применявшегося до настоящего времени.

Доступные в продаже грануляторы с псевдооживленным слоем подходят для осуществления данного способа. Такие грануляторы с псевдооживленным слоем фактически состоят из контейнера для материала, в котором поток псевдооживляющего газа проходит сбоку или снизу, при этом контролируются как скорость потока, так и температура входящего потока псевдооживляющего газа. Эти устройства также имеют одну или несколько распылительных головок в виде однокомпонентных или двухкомпонентных форсунок, через которые чистые жидкости и растворы можно распылять в контейнере для материала при регулируемой скорости распыления с помощью насоса и которые расположены таким образом, что поток распыляемой жидкости или раствора попадает непосредственно в псевдооживленный слой. Механическое перемешивающее или вибрирующее устройство на дне контейнера, или встряхивающее устройство предусмотрены для обеспечения, при необходимости, дополнительного эффекта перемешивания.

Для осуществления способа на практике заданное количество наполнителей и носителей, которое зависит от требуемого весового соотношения этих добавок в готовых гранулах и в каждом случае составляет менее 50 вес.%, предпочтительно 25-45 вес.%, в пересчете на общий сухой вес готовых гранул, помещают в контейнер для материала и посредством введения потока псевдооживляющего газа образуется однородный псевдооживленный слой. Для получения гранул, в первую очередь, подходят традиционные для галеновых препаратов наполнители и носители с малым размером частиц, которые в то же время обладают большой площадью поверхности и нерастворимы или лишь минимально растворимы в воде. В качестве примеров подходящих наполнителей и носителей, обладающих вышеописанными свойствами, можно упомянуть микрокристаллическую целлюлозу (доступна в продаже, например, под названием Avicel PH 101), поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (доступна в продаже, например, под названием Ac-Di-Sol), поперечно-сшитый поливинилпирролидон (доступен в продаже, например, под

названием Polypladone) или смеси этих веществ, и соотношения компонентов в смеси можно выбирать по желанию в пределах широкого диапазона, и, в данном случае, предпочтительными являются смеси этих веществ в равных весовых частях. Как было доказано, микрокристаллическая целлюлоза или поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия являются, в частности, особенно подходящими для данной цели.

В качестве псевдоожижающего газа можно применять сухой воздух очень простым способом без какого-либо вреда для качества и стабильности экстрагированных веществ. Однако для формирования псевдоожиженного слоя, конечно, также подходят другие газы, которые инертны по отношению к экстрагированным веществам, такие как, например, азот. Общее количество пропускаемого псевдоожижающего газа в час зависит от размера гранулятора с псевдоожиженным слоем и составляет, например, 500-3000 м<sup>3</sup>/ч для контейнера для материала с номинальным объемом 60 л. Как только благодаря давлению потока сформировался однородный псевдоожиженный слой, можно начинать распыление водного раствора экстрагированных веществ. Для этой цели предпочтительно применяют концентрированные водные растворы, которые содержат до 50 вес.%, предпочтительно 15-25 вес.% экстрагированных веществ и объемы которых рассчитывают таким образом, чтобы общее количество распыляемых экстрагированных веществ, составляло по меньшей мере 50 вес.%, предпочтительно 55-70 вес.%, в пересчете на общий сухой вес готовых гранул.

Эти растворы дополнительно содержат от 0,2 до 2 вес.ч. водорастворимого связывающего вещества, предпочтительно от 0,5 до 1 вес.ч., на 10 вес.ч. экстрагированных веществ. Весовое соотношение связывающего вещества в готовых гранулах в таких случаях составляет, например 1-10 вес.%, предпочтительно 2-6 вес.%, в пересчете на общий сухой вес гранул.

Подходящими связывающими веществами для получения гранул являются обычные для галеновых препаратов водорастворимые связывающие вещества, например предварительно клейстеризованный крахмал, водорастворимая целлюлоза, такая как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или другие водорастворимые высокомолекулярные соединения, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и т.п. Полимеры 1-винил-2-пирролидона, которые доступны в продаже, например, под названием Kollidon K 25 или Kollidon 90, применяются с особым предпочтением.

Температура входящего потока псевдоожижающего газа в процессе распыления и скорость распыления, при которой водный раствор экстрагированных веществ распыляют вместе со связывающим веществом на псевдоожиженные наполнители и носители, зависят от количества первоначально введенных вспомогательных веществ и от номинального объема контейнера для материала гранулятора с псевдоожиженным слоем. На этом этапе способа температуру и скорость распыления подбирают таким образом, что при температуре псевдоожиженного слоя от 25 до 30°C в материале псевдоожиженного слоя устанавливается постоянное содержание воды 15-20 вес.% в пересчете на общий вес, и количество распыляемой воды и испаряющейся воды приблизительно соответствуют друг другу.

Для этого требуется температура псевдоожижающего газа от приблизительно 30 до 80°C, в зависимости от количества введенных наполнителей и носителей, а также от размера контейнера для материала.

При указанных условиях формообразование еще не происходит. Наполнители и носители сохраняют способность поглощать экстрагированные вещества, которые преимущественно не подвергаются какому-либо значительному температурному стрессу в псевдоожиженном слое, в то время как основная часть воды удаляется, в результате чего образуется мелкий текучий смешанный материал, который остается порошкообразным на этом первом этапе способа, и он проявляет крайне незначительную тенденцию к агломерации.

Агломерации порошкообразного материала для наращивания гранул до требуемого размера согласно данному способу добиваются с помощью увеличения содержания воды в псевдоожиженном слое до 35-45 вес.%, предпочтительно до 38-40 вес.%. Для этого содержание воды можно увеличивать либо во время самого процесса распыления, когда основная часть требуемого количества экстрагированных веществ уже распылена, либо когда распыление экстрагированных веществ завершено. В особенно предпочтительном варианте осуществления данного способа основную часть раствора, который содержит экстрагированные вещества и связывающее вещество, например 75-85 об.%, в зависимости от концентрации экстрагированных веществ в общем объеме раствора, который требуется распылить, распыляют в условиях, которые указаны выше и которые не приводят к агломерации смешанного материала, тогда как при распылении оставшейся части объема раствора температуру входящего потока псевдоожижающего газа понижают и/или скорость распыления увеличивают, так что распыляется большее количество воды, чем может одновременно испариться, и, следовательно, содержание воды в псевдоожиженном слое возрастает до значения, требуемого для агломерации и грануляции.

Однако также возможно распылять общий объем раствора при условиях, которые не приводят к агломерации, а затем увеличивать содержание воды в псевдоожиженном слое до значения, требуемого для грануляции, путем распыления чистой воды.

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

В течение всего этапа грануляции в материале псевдооживленного слоя поддерживается содержание воды в пределах, указанных выше. В зависимости от регулирования содержания воды, с помощью данного способа можно воспроизводимо получать гранулы с диаметром в диапазоне от 0,03 до 2 мм, предпочтительно от 0,05 до 1 мм.

Когда гранулы требуемого размера сформированы, начинается этап сушки путем повышения температуры псевдооживляющего газа. В этот момент для обработки экстрагированных веществ в мягких условиях температуру псевдооживляющего газа преимущественно выбирают так, чтобы температура гранул в псевдооживленном слое не превышала 30-32°C. Сушку заканчивают, как только температура гранул повышается. Для удаления остаточной воды можно допустить повышение температуры гранул в течение короткого периода времени, например 5-15 мин, до 40-45°C, преимущественно до 40-43°C, без отрицательного влияния на стабильность экстрагированных веществ и качество гранул. Таким образом, получают гранулы с максимальным содержанием воды приблизительно 1,5-3 вес.% в пересчете на общий вес.

Данный способ является эффективным, простым и легко воспроизводимым. Получение 58 кг готовых для прессования сухих гранул из водного концентрата экстрагированных веществ из депротеинизированной крови телят занимает, например, только приблизительно 7 ч в непрерывном режиме, тогда как только лиофилизация такого же количества, осуществляемая в соответствии с существующим уровнем техники, занимает приблизительно 7-9 дней.

В следующем примере описано производство гранул.

А)

3000 г смеси равных весовых частей Avicel PH 101 (микрористаллическая целлюлоза) и Polyplasdone (поперечно-сшитый поливинилпирролидон) помещали в контейнер для материала гранулятора с псевдооживленным слоем с номинальным объемом 7 л, и однородный псевдооживленный слой получали с помощью введения потока сухого воздуха при скорости потока 500 м<sup>3</sup> в час и температуре 80°C.

20 л 20%-ного водного раствора экстрагированных веществ смешивали с 1 л 20%-ного водного раствора Kollidon, подаваемого с помощью перистальтического насоса в двухкомпонентную форсунку, и распыляли в псевдооживленный слой. Скорость распыления контролируют таким образом, что в грануляторе с псевдооживленным слоем устанавливается температура псевдооживленного слоя 28-30°C и постоянное содержание воды в материале псевдооживленного слоя приблизительно 15 вес.%, при этом количество распыляемой воды и испаряющейся воды находится в равновесии и агломерация не наблюдается.

Средняя скорость распыления для поддержания этих условий составляет 70 г раствора в минуту. После распыления приблизительно 3/4 общего объема раствора температуру воздуха на входе понижали до 30°C и остаток объема раствора распыляли при той же скорости распыления. Затем постоянное содержание воды в псевдооживленном слое повышали, и агломерация порошка начиналась при содержании воды 38-40 вес.%. Грануляцию продолжали при таком содержании воды до формирования из общего количества порошка гранул диаметром от 0,06 до 0,8 мм. После завершения распыления температуру воздуха на входе вновь повышали до 60-80°C и, таким образом, инициировали этап сушки. Температуру гранул во время сушки составляла от 30 до 32°C. Сушку завершали, когда температура гранул повышалась. Для удаления остаточной воды температуру гранул поддерживали в течение 15 мин при 43°C. В результате получили 7350 г гранул, обладающих следующими свойствами:

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

В)

Эксперимент примера 1А) повторяли, при этом в качестве наполнителя или носителя использовали 3000 г микрористаллической целлюлозы (Avicel PH 101) и в качестве связывающего вещества для раствора экстрагированных веществ добавляли 1 л 20%-ного водного раствора Kollidon 90, полимера 1-винил-2-пирролидона.

В результате получили гранулы, обладающие следующими свойствами:

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

С)

15000 г Avicel PH 101 (микрористаллическая целлюлоза) и 10000 г AC-DI-Sol (поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия) помещали в контейнер для материала гранулятора с псевдооживленным слоем с номинальным объемом 60 л. Однородный псевдооживленный слой поддерживали путем введения воздуха при скорости потока 800 м<sup>3</sup>/ч и при температуре 80°C. 166,6 л 20%-ного водного раствора экстрагированных веществ смешивали с раствором 1660 г Kollidon K 25 в 16,6 л воды, подаваемого с помощью перистальтического насоса (3 форсунки с соплами форсунок 1,2 мм), и распыляли в псевдооживленном слое. При скорости распыления приблизительно 600 г раствора Актовегин®/Kollidon в минуту в псевдооживленном слое устанавливалось постоянное содержание воды приблизительно 15% и температура 30-32°C.

После распыления 140 л при таких условиях температуру воздуха на входе понижали до комнатной температуры, и, таким образом, повышали содержание воды и инициировали этап агломерации. После завершения распыления гранулы, сформированные в грануляторе с псевдооживленным слоем, сушили при температуре воздуха на входе 80°C.

Высушенные гранулы обладали следующими свойствами:

Объемная плотность	0,53 г/см <sup>3</sup>
Трамбовочная плотность	0,63 г/см <sup>3</sup>
Текучесть	12,30 г/см <sup>2</sup> /секунду
Содержание воды	1,6%
Размер частиц	60-500 мкм

D)

22000 г Микрористаллической целлюлозы (Avicel PH 101) помещали в контейнер для материала гранулятора с псевдооживленным слоем номинальным объемом 60 л. Однородный псевдооживленный слой поддерживали путем введения воздуха при скорости потока 800 м<sup>3</sup>/ч и при температуре 70°C. 166,6 л 20%-ного водного раствора Актовегин® (экстрагированные вещества из депротеинизированной крови телят) смешивали с раствором 1660 г Kollidon 90 (полимер 1-винил-2-пирролидона) в 16,6 л воды, подаваемого с помощью перистальтического насоса (3 форсунки с соплами форсунки 1,2 мм), и распыляли в псевдооживленном слое. При начальной скорости распыления приблизительно 600 г раствора Актовегин®/Kollidon 90 в минуту в псевдооживленном слое устанавливали постоянное содержание воды приблизительно 15% и температуру 30-32°C.

Через 2,5 ч при той же температуре воздуха на входе скорость распыления увеличивали до 900 г/мин и ускоряли этап агломерации. После окончания распыления сформированные гранулы сушили в грануляторе с псевдооживленным слоем при температуре воздуха на входе 70°C.

Высушенные гранулы обладали следующими свойствами:

Объемная плотность	0,53 г/см <sup>3</sup>
Трамбовочная плотность	0,63 г/см <sup>3</sup>
Текучесть	12,30 г/см <sup>2</sup> /секунду
Содержание воды	1,6%
Размер частиц	60-500 мкм

Пример 3.

3) Применение гранул для производства твердых лекарственных форм

Полученные гранулы обладают высоким весовым соотношением экстрагированных веществ и при однородном размере частиц демонстрируют отличное реологическое поведение, что позволяет перерабатывать их в твердые лекарственные формы с отличным постоянным весом и высокой стабильностью. Гранулы можно применять для получения твердых лекарственных форм, которые содержат экстрагированные вещества из депротеинизированной крови телят в качестве действующего вещества. Предпочтительно получают прессованные формы, такие как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, ядра таблеток или другие прессованные продукты любой требуемой формы и размера. Гранулы можно прессовать непосредственно или после примешивания дополнительных вспомогательных веществ, известных для галеновых препаратов, таких как связывающие вещества таблеток, наполнители, консерванты, вещества для улучшения распадаемости таблеток и т.п. Природа и количество этих вспомогательных веществ зависит от требуемой механической прочности и скорости растворения прессованного продукта.

Подходящими примерами таких вспомогательных веществ для примешивания перед прессованием являются стеараты, такие как стеарат магния, стеарат кальция и т.п., или другие скользящие вещества, традиционно применяемые при изготовлении таблеток, например, тальк или сложные эфиры глицерина и насыщенных природных жирных кислот, такие как доступные в продаже, например, под названием Presi-gol, в количестве 1-10 вес.% в пересчете на общий вес готового препарата.

Готовые препараты содержат, например, 150-600 мг экстрагированных веществ на лекарственную

единицу.

Твердые лекарственные формы, полученные с использованием гранул, не демонстрируют обесцвечивания, даже при долгосрочном хранении при комнатной температуре, и обладают более постоянными показателями качества.

Ниже раскрыто применение гранул для производства твердых лекарственных форм.

#### А) Ядра таблеток

7200 г гранул, полученных в соответствии с примером 1, А), смешивали с 60 г стеарата магния и 40 г талька и прессовали на ротационной таблеточной машине при давлении сжатия 78,5-150 Н/мм<sup>2</sup> для получения ядер таблеток весом 365 мг. В результате получили ядра таблеток, обладающие следующими свойствами:

Свойства ядер:		Состав:	
Диаметр	10,0 мм	Экстрагированные вещества	200 мг
Толщина	5,5 мм	Polyplasdone	75 мг
Прочность при разрушении	115 Н	Avicel PH 101	75 мг
Истираемость (4 мин.)	20,1%	Kollidon K25	10 мг
Распадаемость	8-10 мин.	Тальк	2 мг
		Стеарат Mg	3 мг

Такие ядра таблеток обладают постоянным содержанием экстрагированных веществ и не демонстрируют ухудшение качества или обесцвечивание при хранении в течение 24 месяцев при комнатной температуре.

#### В) Таблетки

7200 г гранул, полученных в соответствии с примером 1, А), смешивали с 60 г стеарата магния и 40 г талька и прессовали на ротационной таблеточной машине при давлении сжатия 98,1-196,2 Н/мм<sup>2</sup> для получения таблеток весом 730 мг. В результате получили таблетки, обладающие следующими свойствами:

Свойства таблеток:		Состав:	
Продолговатые таблетки		Экстрагированные вещества	400 мг
Длина	18 мм	Polyplasdone	150 мг
Ширина	7 мм	Avicel PH 101	150 мг
Толщина	6,7 мм	Kollidon K 25	20 мг
Прочность при разрушении	180 Н	Тальк	4 мг
Истираемость (4 мин.)	0,1%	Стеарат Mg	6 мг
Распадаемость	10 мин.		

#### Пример 4.

4) Следующие примеры представляют собой описание многоцентровых, двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных клинических испытаний на параллельных группах для оценки эффективности и безопасности депротенизированной крови телят, Актовегин®, у пациентов, которые недавно перенесли ишемический супратенториальный инсульт, с оценкой когнитивных нарушений, других последствий инсульта и параметров безопасности.

#### Скрининг и рандомизация

Пациентов, которые перенесли ишемический инсульт слабой - умеренной степени, будут подвергать скринингу на соответствие критериям отбора. Перед скринингом для подтверждения диагноза должно выполняться СТ-сканирование или MRI (в зависимости от выбора центра). Прием лекарственных средств преимущественно нейропротективного или ноотропного действия будет прекращен в момент информированного согласия, в остальном пациенты будут получать лечение в соответствии с национальными стандартами. Рандомизация для получения либо актовегина, либо плацебо будет происходить не позднее 5-7 дней после возникновения инсульта. Ноотропные лекарственные средства представляют собой лекарственные средства, которые, например, улучшают психические функции, такие как познание, память, интеллект, мотивация, внимание и концентрация.

#### Период лечения

Пациентов будут лечить в течение 26 недель, т.е. в общей сложности шесть месяцев, либо актовегином, либо плацебо, и будут подвергать оценке в отношении когнитивных нарушений, физических осложнений инсульта, депрессии, качества жизни (QoL) и безопасности.

#### Последующее наблюдение

Пациентов будут подвергать 6-месячному последующему наблюдению эффективности для оценки их когнитивной деятельности, инвалидности вследствие соматических нарушений, симптомов депрессии и QoL (качества жизни).

Количество субъектов: 500

Размер выборки по 200 в каждой группе будет иметь 90% мощность для выявления различия в среднем по меньшей мере 2,6 для первичной конечной точки по шкале оценки тяжести болезни Альцгеймера (расширенная версия) (ADAS-cog+) через шесть месяцев при условии, что общее стандартное отклонение составляет 8,0 при применении двухгруппового t-критерия с двусторонним уровнем значимости 0,050.

#### **Диагностика и основные критерии включения и исключения**

##### **Критерии включения**

Субъект недавно перенес супратенториальный ишемический инсульт, подтвержденный результатами СТ-сканирования или исследований с помощью MRI (в соответствии с местной практикой).

Субъект предоставил письменное информированное согласие, полученное в соответствии с местными правилами перед какой-либо связанной с испытаниями деятельностью. Связанной с испытаниями деятельностью является любая процедура, которая бы не осуществлялась при традиционном ведении субъекта.

Субъект является мужчиной или женщиной в возрасте по меньшей мере 60 лет или старше.

Если субъект является женщиной, она находится в постклимактерическом периоде (по меньшей мере, 12 месяцев с момента последней менструации) или подверглась стерилизации/гистерэктомии хирургическим путем.

Субъект находится в сознании, но с симптомами или признаками, указывающими на когнитивные нарушения по мнению исследователя.

Субъект имеет оценку по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS) от 3 до 18 (включительно).

Субъект имеет оценку по монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)  $\leq 25$  пунктов с поправкой на уровень образования (4-9 лет школы  $\leq 23$  пунктов, 10-12 лет  $\leq 24$  пунктов,  $>12$  лет  $\leq 25$  пунктов).

##### **Критерии исключения**

У субъекта в анамнезе деменция.

У субъекта в анамнезе большой депрессивный эпизод или психотическое расстройство.

У субъекта в анамнезе присутствуют или злокачественные новообразования, или другие серьезные/опасные для жизни заболевания, которые, вероятно, приведут к смерти субъекта в течение 12 месяцев.

У субъекта повышен риск рецидивного инсульта.

Субъекту требуется лечение тромболитиками, каротидная ангиография или хирургическая операция на сонных артериях в качестве текущего стандартного лечения.

Субъект уже получал лечение тромболитиками в связи с текущим ишемическим инсультом.

##### **Критерии проведения рандомизации**

##### **Критерии включения**

Субъект находится в полном сознании

MoCA, повторно выполненный при визите для определения исходного уровня, показал оценку равную или ниже 25 с поправкой на уровень образования (4-9 лет школы  $\leq 23$  пунктов, 10-12 лет  $\leq 24$  пунктов). Признается оценка MoCA во время скрининга, если скрининг проводится в пределах 36 ч от визита для определения исходного уровня.

Возможность выполнения расширенной версии шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (ADAS-cog+).

##### **Критерии исключения**

С клинической точки зрения существует подозрение на прогрессирующий инсульт.

Субъект удовлетворяет требованиям для каротидной ангиографии, эндалтерэктомии или любого нейрохирургического вмешательства.

Запланирована хирургическая операция или любой другой тип вмешательства, требующий общей анестезии.

Субъект употребляет любое из запрещенных лекарственных средств после подписания IC.

##### **IMP (исследуемое лекарственное средство), доза и способ введения и продолжительность лечения**

##### **Активное IMP**

##### **Актовегин**

Актовегин, 20%-ный раствор для инфузии в 0,9% NaCl (250 мл/2000 мг внутривенно (IV)/день) не более 20 дней. Следовательно, 20%-ный раствор актовегина соответствует концентрации актовегина 8 мг/мл.

Таблетки актовегина (200 мг) - 2 таблетки 3 раза в день в течение остальной части 6-месячного периода лечения.

### Плацебо

0,9%-ный раствор NaCl для инфузии (250 мл/IV/день) не более 20 дней.  
таблетки актовегин-плацебо - 2 таблетки 3 раза в день в течение остальной части 26-недельного периода лечения.

### Критерии оценки

#### Эффективность

Первичная конечная точка

ADAS-cog+ через 6 месяцев (изменение по сравнению с исходным уровнем)

#### Вторичные конечные точки

Вторичные когнитивно-специфичные конечные точки:

ADAS-cog+ в моменты времени 3 и 12 месяцев (изменение по сравнению с исходным уровнем).

MoCA в моменты времени окончания периода инфузии, 3, 6 и 12 месяцев (изменение по сравнению с исходным уровнем).

Пациенты с лечебным эффектом по ADAS-cog+ в моменты времени 3, 6 и 12 месяцев.

Диагноз деменции будет оцениваться через 6 и 12 месяцев, классифицироваться в соответствии с международной классификацией болезней (ICD-10), классификацией психических и поведенческих расстройств, диагностическим критериям для исследований.

Другие вторичные инсульт-специфичные конечные точки:

NIHSS в моменты времени окончания периода инфузии, 3, 6 и 12 месяцев (относительное изменение по сравнению с исходным уровнем).

Индекс Бартела через 6 месяцев.

Другие вторичные конечные точки:

EuroQol EQ-5D (EQ-5D) через шесть и 12 месяцев.

Шкала депрессии Бека, версия II (BDI-II), в моменты времени 6 и 12 месяцев.

#### Безопасность

Показатели безопасности включают

Побочные эффекты (AE).

Лабораторные параметры безопасности.

Стандартная электрокардиограмма в 12 отведениях (ECG).

Объективное обследование.

Основные физиологические показатели, в том числе артериальное давление (BP) и частота сердечных сокращений (HR).

#### Статистические способы

Первичный анализ будет осуществляться на группе для статистического анализа всех рандомизированных пациентов (ITT), включая досрочно выбывших из испытания субъектов.

Первичным анализом изменения ADAS-cog+ по сравнению с исходным уровнем до уровня через 6 месяцев будет являться двусторонний тест различия лечения в модели линейных эффектов, включающий лечение и центр в качестве фиксированных эффектов, а исходный уровень в качестве ковариаты. Различия лечения будут оценивать как средние значения, полученные методом наименьших квадратов, и подавать с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для отсутствующих данных в месяц 6 будут перенесены наблюдения месяца 3.

Анализ будет подкрепляться анализом пациентов с лечебным эффектом, при этом наличие лечебного эффекта определяется как улучшение на 4 или более по шкале ADAS-cog+.

Подобные анализы ADAS-cog+ в другие моменты времени, MoCA и NIHSS будут осуществляться для каждого момента времени. Для NIHSS изменение будет рассчитывать как относительное изменение по сравнению с исходным уровнем.

BDI-II будут анализировать, как в случае первичной конечной точки, хотя и без включения в статистический анализ ковариаты исходного уровня.

Анализ пациентов с лечебным эффектом и анализ диагностированной деменции будут осуществлять как 2×2 точный критерий Фишера для сравнения различия лечения. Частоту встречаемости в двух группах будут рассчитывать исходя из количества пациентов с непропущенными данными в качестве знаменателя. Соответствующие точные 95% доверительные интервалы для частоты встречаемости будут рассчитывать в биномиальном распределении.

#### Описание и обсуждение дизайна клинических испытаний

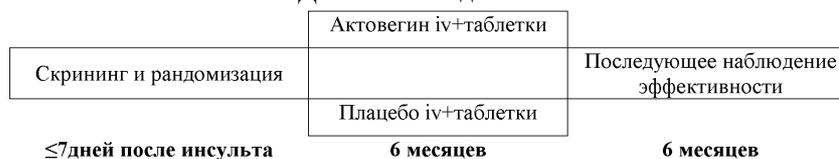
Данное испытание является рандомизированным, многоцентровым, двойным слепым, плацебо-контролируемым испытанием на параллельных группах для изучения эффекта лечения актовегином в течение 6 месяцев, которое начинается через 5-7 дней после ишемического инсульта, у пациентов с PSCI.

Данное испытание будет проходить приблизительно в 25 исследовательских центрах, по меньшей мере в 3 странах, это означает, что в одном исследовательском центре будут включены в среднем 20 субъектов, что позволит исследовать эффект центра. Набор будет осуществляться на конкурсной основе.

Совокупно 500 субъектов, которые недавно перенесли ишемический инсульт, будут рандомизированы для лечения либо актовегином, либо плацебо в соотношении 1:1.

Исследование состоит из периода скрининга (до 6 дней), с последующим периодом рандомизированного лечения (до 20 инфузий, затем таблетки в течение остальной части 6-месячного периода лечения), и в конце 6-месячный период последующего наблюдения эффективности (где субъектам будет решено проходить лечение в соответствии со стандартной клинической практикой).

#### Дизайн исследования



Первичная конечная точка исследования представляет собой

ADAS-cog+ через 6 месяцев (изменение по сравнению с исходным уровнем).

Вторичные когнитивно-специфичные конечные точки представляют собой

ADAS-cog+ в моменты времени 3 и 12 месяцев (изменение по сравнению с исходным уровнем).

MoCA в моменты времени окончания периода инфузии, 3, 6 и 12 месяцев (изменение по сравнению с исходным уровнем).

Доля пациентов с лечебным эффектом по ADAS-cog+ в моменты времени 3, 6 и 12 месяцев.

10. Диагноз деменции, оцениваемый через 6 и 12 месяцев, классифицированный в соответствии с ICD-10.

Другие вторичные инсульт-специфичные конечные точки представляют собой

NIHSS после окончания инфузии, 3, 6 и 12 месяцев (относительное изменение по сравнению с исходным уровнем).

Индекс Бартела через 6 месяцев.

Другие вторичные конечные точки:

EQ-5D через 6 и 12 месяцев.

BDI-II через 3, 6 и 12 месяцев.

Конечные точки безопасности представляют собой:

Оценка типа и частоты побочных эффектов, например, по лабораторным параметрам, ECG и основным физиологическим показателям.

В отличие от VaD и других типов деменции не существует научных рекомендаций по клиническим исследованиям лекарственных средств от PSCI. Однако при выборе соответствующего первичного когнитивного измерения результата могут быть полезны существующие научные рекомендации по исследованию лекарственных средств от деменции, в частности, поскольку очень небольшое количество клинических испытаний, направленных, прежде всего, на PSCI, были только лишь исследовательскими и в них применялись различные первичные когнитивные измерения результата.

Дизайн плацебо-контролируемого испытания в параллельных группах выбрали для данного испытания, чтобы сравнить эффективность и безопасность актовегина у субъектов с PSCI. Важно, что субъекты подвергаются лечению не позднее 7 дней после инсульта либо актовегином, либо плацебо, и всем субъектам, принимающим участие в данном испытании, разрешено получать помощь согласно национальными алгоритмам лечения для субъектов, перенесших инсульт, за исключением ноотропных средств (глицин разрешен).

Отсрочка начала лечения в пределах 5-7 дней после инсульта была выбрана для того, чтобы исследователь имел возможность получить достоверные данные при оценке исходного состояния когнитивных функций (т.е. с применением ADAS-cog+ и MoCA), и все же начинал лечение практически сразу после возникновения инсульта, поскольку раннее начало лечения является важным, учитывая патофизиологические характеристики ишемического инсульта.

В настоящее время рекомендуемая доза для 250 мл i.v. инфузии 20% актовегина (что соответствует 2000 мг актовегина) составляет 1-2 инфузии в день или несколько раз в неделю, с совокупной дозой 0-20 инфузий. Рекомендуемая доза для состава в форме таблетки составляет 1-2 таблетки (при этом каждая таблетка содержит 200 мг актовегина) 3 раза в день.

Первичной конечной точкой эффективности испытания является оценка по ADAS-cog+ через 6 месяцев, учитывающая изменения по сравнению с исходным уровнем. Признается, что тестирование исходного уровня по ADAS-cog+ происходит практически сразу после фактического инсульта, что затрудняет экстраполяцию значимых данных из оценок отдельных субъектов. Однако такое измерение исходного уровня по ADAS-cog+ было включено в дизайн испытания для уменьшения изменчивости. Поскольку постинсультная депрессия является частым состоянием после инсульта, и депрессивные симптомы могут повлиять на когнитивную деятельность, будет применяться инструмент оценки депрессии (шкала депрессии Бека, версия 2 (BDI-II)) в сочетании с измерениями по ADAS-cog+.

Хотя было проведено много терапевтических подтверждающих клинических испытаний у субъектов с острым инсультом, когнитивная деятельность не являлась основной целью этих испытаний. В тех случаях, когда в таких исследованиях проводились измерения когнитивных функций (например, с помо-

стью краткой шкалы оценки психического статуса), как часть вторичных целей, данные инструменты измерений не были идеальными, поскольку они преимущественно признаются инструментами скрининга, а не инструментами оценки результатов.

Плацебо-контролируемый дизайн выбрали для выяснения внутренней валидности, так как состояние PSCI представляет собой состояние, при котором до сих пор никакое фармакологическое лечение не смогло продемонстрировать какой-либо убедительной положительной эффективности. Следовательно, вместо активного препарата сравнения выбрали плацебо-контроль в качестве дополнения к подкрепленной доказательствами клинической практике для ведения пациентов, перенесших ишемический инсульт (за исключением ноотропных средств, кроме глицина). Такая клиническая практика включает терапевтическое лечение сосудистых факторов риска для избежания рецидива инсульта, и в некоторых случаях раннюю реперфузию тромболитиками. Лечение тромболитиками, однако, является критерием исключения в данном испытании, поскольку оно может являться фактором систематической ошибки при неравномерном распределении между группами лечения. Ноотропные средства, кроме глицина, не являются разрешенными сопутствующими лекарственными средствами, так как их установленный механизм действия может ослабить неоспоримость результатов испытания, даже в свете недостатка клинических подтверждений эффективности данной фармакотерапевтической группы в отношении физических и когнитивных функций после инсульта.

Для этого клинического испытания, касающегося PSCI, средняя продолжительность лечения составляет приблизительно 26 недель, т.е. совокупный период лечения актовегином 6 месяцев, в том числе дни, когда актовегин вводят внутривенно. Период лечения 6 месяцев с последующим 6-месячным наблюдением выбрали, поскольку в руководствах было указано, что минимальный срок для исследования при деменции составляет лечение в течение 6 месяцев. Однако данное руководство было разработано не для PSCI и, следовательно, обладает ограниченным применением. Учитывая предполагаемый механизм действия актовегина, раннее вмешательство с помощью актовегина после зарегистрированного инсульта, главную цель, заключающуюся в демонстрации эффектов симптоматического лечения, и вторичные цели, заключающиеся в демонстрации устойчивой эффективности после лечения и профилактики деменции, мнение заказчика клинических исследований таково, что продолжительность лечения в течение шести месяцев с последующим наблюдением эффективности в течение шести месяцев представляет собой адекватный дизайн клинических испытаний.

Из-за когнитивных нарушений у субъектов был сочтен целесообразным сбор информации о побочных эффектах (АЕ) между визитами, после выписки из стационара.

Это также позволит ежемесячно отслеживать состояние субъектов. От момента выписки из стационара (визит окончания инфузии) до конца периода лечения пациенты будут посещать стационар с целью раздачи IMP (и сбора пустых флаконов и неиспользованного IMP), а также для сбора информации по АЕ. Во время таких визитов также будет запрашиваться информация о сопутствующих лекарственных средствах.

Процедуры испытания, в том числе различные измерения результатов в данном клиническом испытании, являются неинвазивными и рассматриваются как неинтрузивные. Таким образом, связанные с процедурами испытания риски для здоровья отсутствуют.

Сопутствующие лекарственные средства, которые потенциально могут повлиять на когнитивную деятельность в положительном направлении, не допускаются (кроме глицина) ни во время скрининга, ни в период лечения во избежание искажения когнитивных результатов первичного анализа через шесть месяцев.

Субъекты, которые нуждаются в таком лечении или у которых такая потребность развивается в ходе исследования, не должны включаться или должны досрочно исключаться в зависимости от обстоятельств.

Все это, вместе с доступными данными об эффективности актовегина при состояниях деменции и общая регистрация его безопасности-переносимости, делает общее соотношение пользы и риска благоприятным для субъекта и служит основанием для выбранного дизайна исследования.

### Распределение, введение и дозирование

Дозы и график введения обобщены в следующей таблице:

Продукт	Дозирование
Актовегин, 20% раствор для инфузии (0,9% раствор NaCl) 250 мл/2000 мг	Одна IV инфузия в день, скорость инфузии приблизительно 2 мл в минуту Не более и включительно 20 дней
<b>или</b> 0,9% раствор NaCl для инфузии 250 мл	Одна IV инфузия в день, скорость инфузии приблизительно 2 мл в минуту Не более и включительно 20 дней
Таблетки с 200 мг актовегина	Две таблетки перорально 3 раза в день (на следующий день после окончания инфузии) в течение остальной части 6-месячного периода лечения
<b>или</b> Таблетки актовегин-плацебо	Две таблетки перорально три раза в день (на следующий день после окончания инфузии) в течение остальной части 6-месячного периода лечения

### Процедура обеспечения анонимности данных

Исследование является двойным слепым. Как исследователь, так и субъект не посвящены в детали лечения.

Все флаконы для инфузии будут маскироваться таким образом, чтобы ни одна часть флакона для инфузии, кроме крышки, не была видна, и будет обеспечен идентичный внешний вид всех флаконов для инфузии во время испытания.

Для достижения "ослепления" при введении инфузии будут предусмотрены тонированные инфузионные системы.

Таблетки актовегина и плацебо одинаковы по внешнему виду.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики постинсультных когнитивных нарушений при остром ишемическом инсульте посредством депротеинизированного препарата из крови телят, где депротеинизированный препарат из крови телят вводят парентерально с дозой по меньшей мере 250 мл раствора для инфузии с концентрацией депротеинизированного препарата из крови телят 8 мг/мл в день по меньшей мере один раз не позднее 7 дней после возникновения инсульта не более 20 дней с совокупной дозой не более 20 инфузий и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят, при этом две таблетки с 200 мг депротеинизированного препарата из крови телят вводят перорально три раза в день, начиная со следующего дня после окончания инфузии и в течение остальной части 6-месячного периода лечения.

2. Способ по п.1, где депротеинизированный препарат из крови телят вводят парентерально по меньшей мере один раз не позднее 5-7 дней после возникновения инсульта и где за парентеральным введением следует период энтерального введения депротеинизированного препарата из крови телят.

3. Способ по п.1 или 2, где депротеинизированный препарат из крови телят вводят внутривенно один раз в день на протяжении не более 20 дней.

4. Способ по любому из пп.1-3, где внутривенная доза депротеинизированного препарата из крови телят составляет 2000 мг.

5. Способ по любому из пп.1-4, где парентеральная доза депротеинизированного препарата из крови телят составляет 300 мл раствора для инфузии с концентрацией депротеинизированного препарата из крови телят 8 мг/мл или где доза депротеинизированного препарата из крови телят составляет 500 мл раствора для инфузии с концентрацией депротеинизированного препарата из крови телят 4 мг/мл или 600 мл.

6. Способ по п.1, где депротеинизированный препарат из крови телят вводят перорально в течение 162-183 последовательных дней.

7. Способ по любому из пп.1-6, где за внутривенным введением следует период перорального введения депротеинизированного препарата из крови телят на протяжении 23, 24, 25 или 26 недель в виде непрерывного лечения.

8. Способ по любому из пп.1-7, где 2000 мг депротеинизированного препарата из крови телят вводят внутривенно ежедневно на протяжении не более 20 дней и где за внутривенным введением следует период перорального введения депротеинизированного препарата из крови телят на протяжении по меньшей мере 162 дней в виде непрерывного лечения.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2