

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490521** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.07.11

(51) Int. Cl. *A61P 19/02* (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.20

(54) **ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЙ ГИДРОГЕЛЬ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОАРТРИТА**

(31) 21197730.1

(32) 2021.09.20

(33) EP

(86) PCT/EP2022/076016

(87) WO 2023/041790 2023.03.23

(71) Заявитель:

КОНТУРА ИНТЕРНЕСНЛ А/С (DK)

(72) Изобретатель:

Анкорина-Старк Иева (DK)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и(или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у людей, диагностированных как имеющих остеоартрит степени KL 2 и(или) степени KL 3. Следовательно, достигаются долгосрочные профилактика и(или) лечение остеоартрита в подгруппах пациентов.

202490521

A1

A1

202490521

ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЙ ГИДРОГЕЛЬ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОАРТРИТА

Область техники изобретения

5 Данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) остеоартрит степени KL 3.

10 Уровень техники изобретения

Остеоартрит (ОА) представляет собой болезненное, изнуряющее заболевание суставов, для которого неизвестно лечение. Данное заболевание характеризуется жаром, болью, отеком, крепитацией (ощущением хруста, сморщивания или скрежета под кожей) и снижением объема движений в пораженных суставах. У

15 человека оно поражает кисти рук, колени, бедра, позвоночник и другие суставы.

Общими симптомами для всех типов ОА у человека являются различные уровни боли. Болевые симптомы можно лечить противовоспалительными препаратами, такими как НПВП. Другой возможностью является инъекция стероидов

20 непосредственно в пораженный сустав. Конкретное лечение зависит от основной причины ОА. Общим для различных видов существующего лечения является то, что все они имеют свои недостатки, например, кратковременность лечебного эффекта, токсичность и побочные эффекты.

25 Вискоапплементарная терапия представляет собой введение гелеобразного вещества в сустав. Данное вещество рассматривается как добавка к суставной жидкости, смазывающая хрящ и улучшающая суставную подвижность. Однако данный способ лечения требует постоянных инъекций, поскольку польза для здоровья носит лишь временный характер, т. к. используемые в настоящее время

30 вещества разлагаются в течение недель или месяцев. Вещества, используемые в вискоапплементарной терапии, включают в себя гиалуроновую кислоту, или ГК (Legend ®, Hylartin ® и Synacid ®, Synvisc, Synvisc-One, Euflexxa, Supartz и т. д.), и полисульфатированные гликозаминогликаны (ПСГАГ, англ. «PSGAG»), такие как Adequan ®.

35

В WO 02/16453 представлено применение полиакриламидного гидрогеля (ПААГ, англ. «PAAG») для лечения, например, артрита, при этом считается, что лечение основано на смазывающем и амортизирующем эффекте указанного гидрогеля. В WO 2012/123385 представлено применение ПААГ в лечении и (или) профилактике 5 припухлости суставов и (или) отека костей у млекопитающего, страдающего артритом. Ни в WO 02/16453, ни в WO 2012/123385 не раскрыта профилактика и (или) лечение остеоартрита степени KL 2 и (или) KL 3 у млекопитающего. В работе *Abstracts / Osteoarthritis and Cartilage 29 (2021) S10—S432* представлены 10 некоторые результаты из клинического испытания (референсный № H-19031685, выданный органом здравоохранения Дании; зарегистрировано как NCT04179552). В указанной выше работе описаны введение ПААГ посредством внутрисуставной (в/с) инъекции пациентам с ОА колена степени KL 2-4 и наблюдаемые результаты через 4, 12, 26 и 52 недели. Однако в указанной работе не раскрыты профилактика и (или) лечение остеоартрита у конкретных подгрупп 15 млекопитающих, имеющих ОА степени KL 2 и (или) KL 3. Кроме того, в указанной работе не раскрыто долгосрочное лечение (104 недели), и также не раскрыто уменьшение боли на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC.

Общим для различных видов существующего лечения является то, что все они 20 имеют свои недостатки, например, кратковременность лечебного эффекта, токсичность и побочные эффекты.

Следовательно, существует потребность в альтернативном или улучшенном способе профилактики и (или) лечения ОА у человека, предпочтительно – в долгосрочном 25 лечении. Кроме того, существует потребность в альтернативном или улучшенном способе профилактики и (или) лечения боли, связанной с ОА, у млекопитающего, способе, который также, предпочтительно, является способом долгосрочного лечения.

30 **Краткое описание сущности изобретения**

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по 35 меньшей мере 52 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52 недель, у человека, диагностированного как имеющего

5 остеоартрит степени KL 2.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по

10 меньшей мере 52 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 3.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как

15 имеющего остеоартрит степени KL 2.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как

20 имеющего остеоартрит степени KL 3.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как

25 имеющего остеоартрит степени KL 4.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по

30 меньшей мере 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

Следовательно, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как

35 имеющего остеоартрит степени KL 2.

В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на

протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 3.

- Другой предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю
- 5 для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52 недель, более предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 4.
- 10 Еще один предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 4.
- 15 В частности, в таблицах 11B, 12B, 13B, 16 и 17 продемонстрировано уменьшение боли по шкале WOMAC у субъектов, имеющих остеоартрит степени KL 2 или степени KL 3, по сравнению с подгруппой субъектов со степенью KL 4, в моменты времени 26 недель, 52 недели и 104 недели.
- 20 Кроме того, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит
- 25 степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой женщину. В таблице 18B представлены данные, касающиеся боли по шкале WOMAC, для указанных конкретных подгрупп женщин.
- Кроме того, предмет данного изобретения относится к полиакриламидному
- 30 гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит
- 35 степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой мужчину. В таблице 18C представлены данные, касающиеся боли по шкале WOMAC, для указанных конкретных подгрупп мужчин.

В частности, предметом данного изобретения является обеспечение улучшенного или альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, диагностированных как имеющих остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, способа, который решает или уменьшает указанные выше проблемы
5 предшествующего уровня техники, например, отсутствие долгосрочного или устойчивого уменьшения боли у пациентов с остеоартритом степени KL 2 и (или) KL 3. В частности, данные удивительные результаты продемонстрированы в таблицах 11В, 12В, 13В, 16 и 17.

10 Кроме того, дополнительным предметом данного изобретения является обеспечение улучшенного или альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, принадлежащих к определенным подгруппам, таких как пациенты старше 70 лет и (или) имеющие ИМТ, составляющий меньше чем 25, и (или) в частности пациенты-мужчины.

15

Кроме того, дополнительным предметом данного изобретения является обеспечение улучшенного или альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, принадлежащих к определенным подгруппам, таких как пациенты возрастом не больше чем 70 лет и (или) имеющие ИМТ,

20 составляющий меньше чем 25, и (или) в частности пациенты-женщины.

Кроме того, дополнительным предметом данного изобретения является обеспечение улучшенного или альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, принадлежащих к определенным подгруппам,

25 таких как пациенты младше 70 лет и имеющие ИМТ, классифицирующий их как имеющих избыточный вес. В частности, данные удивительные эффекты продемонстрированы в таблице 35.

Также предметом данного изобретения является обеспечение улучшенного или

30 альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, принадлежащих к определенным подгруппам, таких как пациенты старше 70 лет и имеющие ИМТ, классифицирующий их как имеющих избыточный вес. В частности, данные удивительные эффекты продемонстрированы в таблице 36.

35

Другим дополнительным предметом данного изобретения является обеспечение улучшенного или альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, принадлежащих к определенным подгруппам, таких

как пациенты-мужчины старше 70 лет. В частности, данные удивительные эффекты продемонстрированы в таблице 37.

В дополнение к этому, предметом данного изобретения является обеспечение
5 улучшенного или альтернативного способа профилактики и (или) лечения пациентов с остеоартритом, принадлежащих к определенным подгруппам, таких как пациенты-мужчины, имеющие ИМТ, классифицирующий их как имеющих избыточный вес. В частности, данные удивительные эффекты продемонстрированы в таблице 38.

10

В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

15

В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC.

20

В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у около 40% указанных людей достигается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще

25 более предпочтительно – на 104-й неделе. Предпочтительно, у около 41%, например, у 42%, например, у 43%, например, у 44%, например, у 45%, например, у 50%, например, у 55% указанных людей достигается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.

30

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов по подшкале боли WOMAC.

35

В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у около 50% указанных людей достигается уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов по

подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе. Предпочтительно, у около 51%, например, у 52%, например, у 53%, например, у 54%, например, у 55%, например, у 56%, например, у 57%, например, у 58%, например, у 59%, например, у 60% 5 указанных людей достигается уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к 10 полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC.

В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному 15 гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у около 43% указанных людей достигается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе. Предпочтительно, у около 37%, например, у 38%, например, у 39%, например, у 40%, например, у 41%, например, 20 у 42%, например, у 43%, например, у 44%, например, у 45%, например, у 46%, например, у 47%, например, у 48%, например, у 49%, например, у 50% указанных людей достигается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.

25 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале физической функциональности WOMAC.

30 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале тугоподвижности WOMAC.

35 Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по

подшкале физической функциональности WOMAC на около 20 баллов на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.

5 Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале тугоподвижности WOMAC на около 18 баллов на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.

10

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет.

15 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом возраст указанного человека составляет меньше чем 70 лет.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к

20 полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению,

25 при этом ИМТ указанного человека составляет меньше чем 25.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом значение модуля эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля

30 составляет больше чем около 10 Па.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом значение pH указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше

35 чем около 5.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению,

при этом значение модуля эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 10 Па и значение pH указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 5.

- 5 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях.
- 10 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции во внутрисуставную полость.
- 15 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз.
- 20 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом около 6,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз.
- 25 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом около 3,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по
- 30 меньшей мере один раз или два раза.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека,

- 35 диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, 5 при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, 10 диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении 15 остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего избыточный вес.

20 Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего 25 избыточный вес.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, 30 диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего избыточный вес.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к 35 полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3,

при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего ожирение.

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к

- 5 полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего ожирение.

10

Один из вариантов осуществления данного изобретения относится к

- полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3,
15 при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего ожирение.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к

- полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении
20 остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

- 25 В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к

- полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или,
30 предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к

- полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека,
35 диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет.

В дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ и при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ и при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или)

степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ и при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

5 В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

10

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или)

15 степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у

20 человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике

25 и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой женщину.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение

30 относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой женщину.

35 В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у

человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой женщину.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение
5 относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет и при этом
10 указанный человек представляет собой мужчину.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у
15 человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет и при этом указанный человек представляет собой мужчину.

20 В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом
25 возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет и при этом указанный человек представляет собой женщину.

В еще одном дополнительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике
30 и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет и при этом указанный человек представляет собой женщину.

35

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по

меньшей мере 26 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ.

5 В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ.

10 В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ.

15 В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

20 В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

25 В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.
30 лет.

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, при этом указанный человек имеет
35 нормальный ИМТ и при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ и при этом возраст указанного человека составляет не больше 5 чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом указанный человек имеет 10 нормальный ИМТ и при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на 15 протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на 20 протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на 25 протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на 30 протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, при этом указанный человек представляет собой женщину.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на 35 протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом указанный человек представляет собой женщину.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом указанный человек представляет собой женщину.

5

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет, и при этом указанный человек представляет собой мужчину.

10

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет, и при этом указанный человек представляет собой мужчину.

15

В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет, и при этом указанный человек представляет собой мужчину.

20

25

В другом дополнительном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет, и при этом указанный человек представляет собой женщину.

30

В другом дополнительном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека

35

составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет, и при этом указанный человек представляет собой женщину.

5 В другом аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, при этом указанный человек имеет нормальный ИМТ, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет или, предпочтительно, меньше чем 70 лет, и при этом указанный человек представляет собой женщину.

10

В другом дополнительном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении 104 недель, у 15 человека, при этом возраст указанного человека составляет меньше чем 70 лет и указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего избыточный вес.

В еще одном дополнительном аспекте данное изобретение относится к 20 полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении 104 недель, у человека, при этом возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет и указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего избыточный 25 вес.

В еще одном дополнительном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на 30 протяжении 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении 104 недель, у человека, при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего избыточный вес, и при этом указанный человек представляет собой мужчину.

35 В еще одном дополнительном аспекте данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении 104 недель, у

человека, при этом возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет и при этом указанный человек представляет собой мужчину.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к способу
5 лечения остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный способ включает в себя введение
указанному человеку композиции согласно данному изобретению.

10

В еще одном варианте осуществления данное изобретение относится к применению композиции согласно данному изобретению для приготовления медицинского
препарата для профилактики и (или) лечения остеоартрита на протяжении по
меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении 52 недель, или более
15 предпочтительно – на протяжении 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

Далее данное изобретение описано более подробно.

20 **Подробное описание сущности изобретения**

Гидрогель можно получать так, как описано в патентном документе WO 02/16453, который настоящим включен в данный документ посредством ссылки. Далее в
тексте данного документа полиакриламидный гидрогель может быть сокращенно
указан как ПААГ.

25

Полиакриламидный гидрогель (ПААГ) согласно данному изобретению получают так,
как описано в патентном документе WO 02/16453 и дополнительно описано в
патентном документе WO 2012/123385, которые настоящим включены в данный
документ посредством ссылки. Указанный ПААГ может содержать любой из
30 вариантов осуществления гидрогеля, описанных в WO 02/16453 и WO
2012/123385. Получение указанного ПААГ далее описано в разделе «Примеры».
Коммерческой версией ПААГ согласно данному изобретению является
Arthrosamid ® производства Contura.

35 Предпочтительно, указанный гидрогель содержит от 0,5 до 25% по массе
полиакриламида в пересчете на общую массу указанного гидрогеля. Указанный
гидрогель, как правило, дополнительно содержит по меньшей мере 75% по массе

воды или солевого раствора, не содержащих пирогены, предпочтительно – воды, не содержащей пирогены.

Указанный гидрогель можно получить путем объединения акриламида и
5 перекрестно-сшивающих мономеров, инициирования полимеризации путем инициирования радикалов; и промывки водой или солевым раствором, не содержащими пирогены, при этом количества соединений и промывка должны быть такими, чтобы получить от около 0,5 до около 25% по массе полиакриламида в пересчете на общую массу указанного гидрогеля. Полученный таким образом
10 гидрогель является одновременно биостойким и биосовместимым, и не ресорбируется организмом.

Как правило, указанный гидрогель получают путем объединения акриламида и перекрестно-сшивающего агента, такого как N,N'-метилен-бис-акриламид, в
15 молярном соотношении от 150:1 до 1000:1. Перекрестно-сшивающий агент, такой как N,N'-метилен-бис-акриламид, служит для обеспечения перекрестного сшивания полимерных цепей, и молярное соотношение можно варьировать для обеспечения различной плотности перекрестного сшивания указанного гидрогеля. Условия получения указанного гидрогеля можно изменять в соответствии, например, с
20 природой, например, сустава, сухожилия, связки, ткани, в которую предполагается вводить указанный гидрогель. Желаемые реологические свойства, такие как эластичность, можно контролировать, по меньшей мере частично, по содержанию твердых частиц в гидрогеле. Гидрогель согласно данному изобретению содержит от около 0,5% по массе до около 25% по массе полиакриламида в пересчете на
25 общую массу указанного гидрогеля. В подходящих вариантах осуществления данного изобретения указанный гидрогель содержит меньше чем 15% по массе полиакриламида в пересчете на общую массу указанного гидрогеля, предпочтительно – меньше чем 10% по массе, более предпочтительно – меньше чем 7,5% по массе, еще более предпочтительно – меньше чем 5% по массе,
30 наиболее предпочтительно – меньше чем 3,5% по массе полиакриламида в пересчете на общую массу указанного гидрогеля.

В предпочтительном варианте осуществления гидрогель согласно данному изобретению имеет массовое содержание твердых частиц, составляющее от около 0,5 до около 20% по массе полиакриламида в пересчете на общую массу
35 указанного гидрогеля, например, от около 0,5 до около 15% по массе, например, от около 0,5 до около 10% по массе, например, от около 0,5 до около 5% по массе, например, от около 1,0 до около 5% по массе, например, от около 1,5 до около 5% по массе, например, от около 2,0 до около 5% по массе, например, от около 2,5 до

около 5% по массе, например, от около 3,0 до около 5% по массе, например, от
около 3,5 до около 5% по массе, например, от около 4,0 до около 5% по массе,
например, от около 1,0 до около 4,5% по массе, например, от около 1,5 до около
4,5% по массе, например, от около 1,5 до около 4% по массе, например, от около
5 1,5 до около 3,5%, например, от около 2,0 до около 3,5% по массе, например, от
около 2,0 до около 3,0% по массе, например, от около 2,2 до около 2,8% по массе.
В более предпочтительном варианте осуществления гидрогель согласно данному
изобретению имеет массовое содержание твердых частиц, составляющее от около
2,0 до около 3,0% по массе полиакриламида в пересчете на общую массу
10 указанного гидрогеля. В еще более предпочтительном варианте осуществления
гидрогель согласно данному изобретению имеет массовое содержание твердых
частиц, составляющее от около 2,2 до около 2,8% по массе полиакриламида в
пересчете на общую массу указанного гидрогеля. В контексте данного документа
термин «массовое содержание твердых частиц» употребляется взаимозаменяемо с
15 термином «содержание сухого вещества».

Указанное объединение включает в себя объединение составляющих реагентов –
акриламида и перекрестно-сшивающего агента, такого как N,N'-
метиленбисакриламид, как правило, дегазированных и, как правило, так, чтобы
20 свести к минимуму контакт с оператором. Составляющие реагенты необязательно
могут быть предварительно объединены для образования инертной смеси.
Инертная смесь – это смесь, в которой между составляющими реагентами не
протекает химическая реакция. Указанное объединение включает в себя
объединение акриламида, перекрестно-сшивающего агента, такого как N,N'-
25 метиленбисакриламид, и компонента – инициатора радикалов для инициирования
полимеризации. В подходящем варианте осуществления данного изобретения
инертную предварительную смесь акриламида, перекрестно-сшивающего агента,
такого как N,N'-метилен-бис-акриламид и N,N,N',N'-тетраметилен-этилен-диамин
(ТМЭД), смешивают с иницирующим раствором аммония персульфата (АМПС).
30 Однако указанные компоненты можно объединять по отдельности или в виде
альтернативных множественных предварительных смесей.

Акриламид и перекрестно-сшивающий агент, такой как N,N'-метилен-бис-
акриламид, подходящим образом объединяются в молярном соотношении,
35 составляющем от около 150:1 до около 1000:1, как правило – от около 150:1 до
около 900:1, предпочтительно – от около 175:1 до около 800:1, более
предпочтительно – от около 200:1 до около 600:1, наиболее предпочтительно – от
около 250:1 до около 600:1. Как продемонстрировано в таблицах 2 и 3, можно

контролируемым образом получать гидрогели с различным содержанием твердых частиц и различными реологическими свойствами. Гидрогель, обладающий желаемыми реологическими характеристиками, был получен путем объединения акриламида и N,N'-метиленабисакриламида в соотношении около 250:1, около

5 260:1, около 270:1, около 280:1, около 290:1, около 300:1, около 310:1, около 320:1, около 330:1, около 340:1, около 350:1, около 360:1, около 370:1, около 380:1, около 390:1, около 400:1, около 410:1, около 420:1, около 430:1, около 440:1, около 450:1, около 460:1, около 470:1, около 480:1, около 490:1 и около 500:1.

10

В частности, в варианте осуществления, в котором указанный гидрогель вводят путем инъекции в сустав, сухожилие или связку, эластичность указанного гидрогеля имеет большое значение. Специалистам в данной области техники будет известно, как получить гидрогель с подходящей эластичностью для

15 предполагаемого применения. См. также примеры, представленные ниже, в которых описано приготовление гидрогелей с низкой, средней и высокой эластичностью.

Важно, чтобы ПААГ обладал физической и химической стабильностью после его

20 образования. Фактически, содержание продуктов распада в процессе полимеризации (сульфатов) составляет меньше чем 4 ppm, и как только процесс полимеризации подходит к концу, ПААГ остается физически и химически стабильным, в том числе после его введения в ткань.

В тканях указанный гель также остается химически и физически стабильным, и не

25 выделяет продукты, поддающиеся вымыванию, поскольку он вообще не разлагается в тканях – он является постоянным. Гидрогель ПААГ не разлагается с течением времени (т. е. он является постоянным) и обеспечивает врастание волокон и сосудов. Следовательно, гидрогель ПААГ согласно данному изобретению является неразлагаемым, безопасным в использовании и нетоксичным, т. е. он не

30 выделяет токсичные компоненты с течением времени.

Указанный гидрогель содержит по меньшей мере 75% по массе воды или солевого раствора, не содержащих пирогены, предпочтительно – воды, не содержащей пирогены. В подходящем варианте осуществления данного изобретения указанный

35 гидрогель содержит по меньшей мере 80% по массе воды или солевого раствора, не содержащих пирогены, предпочтительно – по меньшей мере 85% по массе, более предпочтительно – по меньшей мере 90% по массе, еще предпочтительно –

по меньшей мере 95% по массе воды или солевого раствора, не содержащих пирогены.

Подходящий солевой раствор обладает осмолярностью, аналогичной осмолярности
5 интерстициальной жидкости. Подходящие солевые растворы включают в себя, но не ограничиваются ими, группу, включающую в себя 0,25-1%-й водный раствор натрия хлорида, раствор Рингера – Локка, раствор Эрла, раствор Хэнкса, среду Игла, 0,25-1%-й раствор глюкозы, раствор калия хлорида и раствор кальция хлорида. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения
10 указанный солевой раствор представляет собой 0,8-1%-й водный раствор натрия хлорида, например, 0,8%-й, 0,9%-й или 1%-й водный раствор натрия хлорида, наиболее предпочтительно – примерно 0,9%-й водный раствор натрия хлорида.

Как будет очевидно специалисту в данной области техники, в варианте
15 осуществления данного изобретения, в котором солевой раствор используют для приготовления ПААГ и (или) для промывки ПААГ, массовое содержание твердых частиц ПААГ будет выше, чем вклад полиакриламида, но, как правило, не больше чем дополнительный 1%.

20 В особенно подходящем варианте осуществления данного изобретения указанный гидрогель содержит около 2,5% по массе полиакриламида в пересчете на общую массу указанного гидрогеля, и около 97,5% по массе воды, не содержащей пирогены.

25 Для промывки гидрогеля в процессе промывки используются вода или солевой раствор, не содержащие пирогены. Процесс промывки частично служит для удаления всех мономеров акриламида и перекрестно-сшивающего агента, такого как N,N'-метилден-бис-акриламид, за исключением следовых количеств. Данные мономеры являются токсичными для пациента, а также отрицательно влияют на
30 стабильность гидрогеля. Процесс промывки предпочтительно проводят так, чтобы концентрации оставшихся мономеров акриламида и перекрестно-сшивающего агента, такого как N,N'-метилден-бис-акриламид, составляли меньше чем 50 ppm, более предпочтительно – меньше чем 40 ppm, например, меньше чем 30 ppm, наиболее предпочтительно – меньше чем 20 ppm, как правило, меньше чем 10
35 ppm, особенно предпочтительно – меньше чем 5 ppm, или даже более предпочтительно – меньше чем 1,5 ppm.

Гидрогель согласно данному изобретению может содержать перекрестно-сшивающий агент, выбранный из группы, состоящей из N,N'-метилден-бис-акриламида, N,N'-этилен-бис-акриламида, этилен-бис-(оксиэтиленнитрил)-тетрауксусного оксида, этилен-бис (оксиэтиленнитрил)-тетрауксусной кислоты и их смесей. В одном из вариантов осуществления данного изобретения указанный перекрестно-сшивающий агент выбран из группы, состоящей из N,N'-метилден-бис-акриламида, N,N'-этилен-бис-акриламида и их смесей. В дополнительном варианте осуществления данного изобретения указанный перекрестно-сшивающий агент представляет собой N,N'-метилден-бис-акриламид.

10

Как указано выше, один из аспектов данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, например, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

Как обсуждалось выше, остеоартрит (ОА) – это болезненное, изнуряющее заболевание суставов, для которого неизвестно лечение. Данное заболевание характеризуется жаром, болью, отеком, крепитацией (ощущением хруста, сморщивания или скрежета под кожей) и снижением объема движений в пораженных суставах. У человека оно поражает кисти рук, колени, бедра, позвоночник и другие суставы. Стадия ОА у пациентов может быть разделена врачами на подгруппы, т. е. степени KL 0-4.

25 Сокращение «KL» означает «классификация остеоартрита Келлгрена – Лоуренса» (англ. «Kellgren – Lawrence Classification of Osteoarthritis»). KL – это хорошо известная шкала оценки, используемая врачами для диагностики тяжести ОА у пациентов на основе рентгенографии. Данная шкала оценки позволяет врачам разделить пациентов на четко определенные подгруппы. Соответственно, у пациента оценивается тяжесть ОА, и пациенты делятся на отдельные группы по степени KL в соответствии со следующей классификационной шкалой:

- Степень KL 0 (норма): отсутствие рентгенографических признаков остеоартрита.
- Степень KL 1 (сомнительно/под вопросом): сомнительное сужение суставной щели и возможное образование остеофитов.
- Степень KL 2 (минимальная): явные остеофиты и возможное сужение суставной щели.

35

- Степень KL 3 (умеренная): умеренные множественные остеофиты, определенное сужение суставной щели и некоторый склероз, и возможная деформация концов костей.
- Степень KL 4 (тяжелая): крупные остеофиты, выраженное сужение суставной щели, сильный склероз и определенная деформация тела.

Следовательно, согласно данному изобретению, например, «степень KL 2 и (или) KL 3» относится к степени KL 2 и (или) KL 3 по классификации остеоартрита Келлгрена – Лоуренса, и, следовательно, относится к подгруппе пациентов, страдающих минимальным или умеренным ОА. Для краткости иногда степень KL 2 просто упоминается как «KL 2», а степень KL 3 – как «KL 3» и так далее. Термин «степень KL 2-3», или «KL 2-3», означает добавленную группу из отдельных подгрупп степени KL 2 и степени KL 3, объединенных в одну.

Удивительно, авторы данного изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (ПААГ) является особенно применимым в профилактике и (или) лечении остеоартрита у отдельных подгрупп людей, страдающих ОА, таких как подгруппы людей, диагностированных как имеющие остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, как явным образом продемонстрировано данными, представленными, например, в таблицах 11-13, 16-17.

Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 52 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3. Данные, ясно демонстрирующие такой эффект на протяжении по меньшей мере 52 недель, представлены, например, в таблицах 11-13, 16-17.

Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

Удивительно, авторы данного изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (ПААГ) является особенно применимым в профилактике и (или) лечении ОА у отдельной подгруппы людей, диагностированных как имеющие ОА степени KL

2, как явным образом продемонстрировано данными, представленными, например, в таблицах 11-13, 16-17.

Удивительно, авторы данного изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (ПААГ) является особенно применимым в профилактике и (или) лечении ОА у отдельной подгруппы людей, диагностированных как имеющие ОА степени KL 3, как явным образом продемонстрировано данными, представленными, например, в таблицах 11-13, 16-17.

10 В варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 4 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, или, например, на протяжении по меньшей мере 12 недель, например, по меньшей мере 78 недель, 15 например, около 1,5 лет, например, на протяжении по меньшей мере 104 недель или около 2 лет, например, вплоть до по меньшей мере около 260 недель или по меньшей мере около 5 лет, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

20 Согласно данному изобретению боль оценивается путем применения Индекса выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC). Это защищенный патентным правом набор стандартизированных опросников, используемых медицинскими работниками для оценки состояния пациентов с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов, охватывающий 25 собой боль, тугоподвижность и физическую функциональность суставов. Следовательно, WOMAC используется для оценки боли в коленном, тазобедренном, локтевом суставах, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кистей и стоп, сесамовидном суставе и (или) височно-нижнечелюстном суставе у человека.

30 В одном из вариантов осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC или, например, уменьшение боли на по меньшей мере 45% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на по меньшей мере 35 35 40% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на по меньшей мере 30% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на по меньшей мере 25% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на по меньшей мере 20% по

- подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на по меньшей мере 15% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на по меньшей мере 10% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на 10-50% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на 20-50% по подшкале боли WOMAC, или
- 5 уменьшение боли на 30-50% по подшкале боли WOMAC, или уменьшение боли на 30-40% по подшкале боли WOMAC. Можно отметить, что снижение боли на по меньшей мере 30-40% по подшкале боли WOMAC считается очень удовлетворительным результатом.
- 10 Следовательно, один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52 недель, или более предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 104 недель, у человека, диагностированного как
- 15 имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC. Данные, демонстрирующие указанные эффекты уменьшения на по меньшей мере 50%, представлены в таблицах 11А и 11В.
- 20 Подшкала боли WOMAC. WOMAC состоит из трех подшкал: боль (пять вопросов), тугоподвижность (два вопроса) и физическая функциональность (17 вопросов). Оценки по подшкале могут варьировать: боль колеблется от 0 до 20 баллов; тугоподвижность – от 0 до 8 баллов; и физическая функциональность – от 0 до 68 баллов. Соответственно, более высокие баллы указывают на усиление боли,
- 25 тугоподвижности и функциональных ограничений.

- В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере
- 30 12 баллов по подшкале боли WOMAC или, например, уменьшение боли на по меньшей мере 5 баллов, например, на по меньшей мере 7 баллов, например, на по меньшей мере 9 баллов, например, на по меньшей мере 11 баллов, например, на по меньшей мере 13 баллов, например, на по меньшей мере 15 баллов, например, на по меньшей мере 17 баллов, например, на по меньшей мере 19 баллов, или,
- 35 например, на 5-20 баллов, например, на 7-20 баллов, например, на 9-20 баллов, например, на 11-20 баллов, например, на 13-20 баллов, например, на 15-20 баллов, например, на 17-20 баллов по подшкале боли WOMAC. Данные,

демонстрирующие указанные по меньшей мере 12-балльные эффекты, представлены в таблицах 11А и 11В.

- В предпочтительном варианте осуществления данное изобретение относится к
- 5 полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC. Данные, демонстрирующие указанные по меньшей мере 20-балльные эффекты, представлены в таблицах 13А и 13В.
- 10 Предпочтительно, достигается уменьшение боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов по подшкале боли WOMAC у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.

- Следовательно, один из вариантов осуществления данного изобретения относится к
- 15 полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель или, предпочтительно, на протяжении по меньшей мере 52 недель, у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, для достижения уменьшения боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов по подшкале боли WOMAC.
- 20

- Следовательно, один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, диагностированного как имеющего остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3,
- 25 для достижения уменьшения боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов по подшкале боли WOMAC.

- Другой вариант осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению,
- 30 при этом у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале физической функциональности WOMAC. Данные, демонстрирующие уменьшение среднего показателя по подшкале физической функциональности WOMAC, представлены, например, в таблице 16.

- 35 Другой вариант осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале тугоподвижности WOMAC. Данные, демонстрирующие уменьшение

среднего показателя по подшкале тугоподвижности WOMAC, представлены, например, в таблице 17.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к

5 полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом возраст указанного человека составляет не больше чем или равно, предпочтительно, 70 лет, например, не больше чем или равно 80 лет, например, не больше чем или равно 65 лет, например, не больше чем или равно 60 лет, например, не больше чем или равно 50 лет, например, не больше чем или равно 45
10 лет, например, не больше чем или равно 40 лет, например, не больше чем или равно 35 лет, например, 50-59 лет, например, 60-69 лет, например, 70-79 лет. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения возраст указанного человека составляет меньше чем 70 лет или больше чем 70 лет.

15 Следовательно, один из вариантов осуществления данного изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26, предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 52, или более предпочтительно – на протяжении по меньшей мере 104 недель, у человека, диагностированного как имеющего
20 остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом возраст указанного человека составляет меньше чем 70 лет или больше чем 70 лет. Данные, демонстрирующие такие эффекты у указанного человека, возраст которого составляет меньше чем 70 лет или больше чем 70 лет, представлены, например, в таблице 32.

25

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный человек имеет ИМТ, составляющий меньше чем 25, например, меньше чем 23, например, меньше чем 21, например, меньше чем 19, например,
30 меньше чем 27, например, меньше чем 29, например, меньше чем 31, предпочтительно, например, от 18,5 до 24,9 (ИМТ, свидетельствующий о нормальном весе), например, от 25 до 29,9 или, например, 30 или больше. В дополнительном варианте осуществления данного изобретения указанный человек имеет ИМТ, свидетельствующий о нормальном весе. Термин «ИМТ,
35 свидетельствующий о нормальном весе» употребляется взаимозаменяемо с термином «нормальный ИМТ» (ИМТ, составляющий от 18,5 до 24,9).

Индекс массы тела (ИМТ) – это величина, рассчитываемая из массы тела (веса) и роста человека. ИМТ определяется как масса тела, деленная на квадрат роста, и выражается в единицах $\text{кг}/\text{м}^2$, полученных из массы тела в килограммах и роста в метрах.

5

ИМТ представляет собой удобное эмпирическое правило, используемое для широкой классификации субъектов как имеющих недостаточный вес, нормальный вес, избыточный вес или ожирение в зависимости от массы тканей (мышц, жира и костей) и роста. Основными классификациями ИМТ взрослого человека являются

10 недостаточный вес (ИМТ составляет меньше чем $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$), нормальный вес (от $18,5$ до $24,9$), избыточный вес (от 25 до $29,9$) и ожирение (30 и больше).

Удивительно, авторы данного изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (ПААГ) является особенно применимым в профилактике и (или) лечении

15 остеоартрита у отдельных подгрупп людей, страдающих ОА, таких как подгруппы людей, диагностированных как имеющие остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек имеет ИМТ, классифицирующий его как имеющего нормальный вес, предпочтительно – как имеющего избыточный вес, или классифицирующий его как имеющего ожирение. Данные, демонстрирующие ИМТ-

20 эффекты у указанного человека, представлены, например, в таблицах 19-20.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом модуль эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля

25 составляет больше чем около 10 Па , например, больше чем около 20 Па , например, больше чем около 30 Па , например, больше чем около 40 Па , например, больше чем около 50 Па , например, больше чем около 60 Па , например, больше чем около 70 Па , например, больше чем около 80 Па , например, больше чем около 90 Па , например, больше чем около 100 Па , например, $40\text{-}70 \text{ Па}$, например, $40\text{-}150 \text{ Па}$,

30 например, $40\text{-}200 \text{ Па}$.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения гидрогель согласно данному изобретению имеет значение модуля эластичности, составляющее от около 10 Па до около 200 Па , например, от около 15 Па до около

35 180 Па , например, от около 20 Па до около 150 Па , например, от 30 Па до 120 Па , например, от 40 Па до 120 Па , например, от 50 Па до 120 Па , или, например, от около 1 Па до около 200 Па , например, от около 2 Па до около 175 Па , как правило – от около 5 Па до около 150 Па , например, от 10 Па до 100 Па , например, от 20 Па

до 100 Па, например, от 30 Па до 100 Па, например, от 40 Па до 100 Па, например, от 50 Па до 100 Па. Специалистам в данной области техники будет известно, как получить гидрогель с подходящей эластичностью для предполагаемого применения. См. также примеры, представленные ниже, в которых описано
5 приготовление гидрогелей с низкой, средней и высокой эластичностью.

В диапазоне от 35 Па и вплоть до по меньшей мере 185 Па указанный перекрестно-сшитый полиакриламидный гидрогель ведет себя как идеальный эластичный материал, тогда как при нижнем значении, составляющем меньше чем 10 Па,
10 указанный гидрогель становится более вязким с недостаточной эластичностью для идеальной возможности введения через шприц.

Модуль эластичности (G') является мерой общего свойства эластичности материала (в отличие от скорости потока материала). Величина модуля эластичности
15 представляет собой сумму различных элементов, влияющих на эластичность, включающих в себя размер частиц, степень поперечного сечения, молекулярные силы между частицами и т. д.

Для измерения модуля эластичности образец строго определенного объема
20 помещают между двумя пластинами, при этом одна пластина неподвижна, а характер движения другой пластины можно контролировать. Во время измерения подвижная пластина перемещается с синусоидальными колебаниями малой амплитуды, одновременно определяя усилие сдвига, необходимое для возникновения данной деформации. Данный эксперимент можно выполнять при
25 разных частотах. Однако для целей установления правильного измерения частота составляет 1 Гц. Когда пластина колеблется, микроструктуры гидрогеля подвергаются напряжению и стремятся ослабить это напряжение, чтобы минимизировать общую энергию гидрогеля. Чем медленнее деформация, тем в
30 большей степени возможно расслабление микроструктур и, следовательно, тем ниже модуль эластичности. Другими словами, если применяется быстрая деформация, то многие микроструктуры гидрогеля не смогут ослабить свои напряжения в течение заданного периода (масштабирование с обратной частотой). Указанный гидрогель, следовательно, будет проявлять большую эластичность при высокой частоте, чем при низкой. Измерения выполняют в контролируемых
35 условиях окружающей среды.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению,

при этом рН указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 4, например, предпочтительно, больше чем около 5, например, больше чем около 6, например, больше чем около 7, например, больше чем около 8, например, больше чем около 9, например, 5-10 или 5,5-9,5, 6,0-9,0, 6,5-8,5, 7,0-8,5, 7,5-8,5, 5 или рН составляет 7,8-8,2.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом значение модуля эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 10 Па и значение рН указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 5.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях.

Инъекционное введение ПААГ можно выполнять под местной анестезией, но местная анестезия не обязательна. Однако данную процедуру предпочтительно выполнять в стерильных условиях. Все волосы, покрывающие область инъекции, обрезают, а кожу тщательно промывают, например, хлоргексидином и этанолом (например, 3 раза попеременно). Затем в полость сустава вводят канюлю и с помощью аспирации проверяют, правильно ли она установлена внутрисуставным образом. Как правило, из сустава аспирируют по меньшей мере то количество жидкости, которое было решено ввести инъекционно, и затем инъекционно вводят желаемое количество ПААГ. В ПААГ может быть включен антибиотик, чтобы предотвратить ятрогенную инфекцию сустава.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции во внутрисуставную полость.

Подходящее количество полиакриламидного гидрогеля будет составлять от 0,1 мл до 20 мл, например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 мл. Предпочтительно, вводят количество, которое составляет 1-2 мл или больше, например, 1-3 мл, например, 1-4 мл, например, 1-5 мл, например, 1-6 мл, например, 2-7 мл, например, 3-6 мл,

например, 4-6 мл, например, 4-7 мл, например, 5-7 мл, например, 5-6 мл, например, 1-7 мл, например, 1-8 мл, например, 1-9 мл, например, 1-10 мл, например, 1-11 мл, например, 1-12 мл, например, 1-13 мл, например, 1-14 мл, например, 1-15 мл, например, 1-16 мл, например, 1-17 мл, например, 1-18 мл, 5 например, 1-19 мл. Однако не рекомендуется вводить столько гидрогеля, чтобы сустав увеличился. Точное количество будет определено лечащим врачом на основе размера сустава и тяжести остеоартрита, но, как правило, инъекционно вводится около 6,0 мл. Соответственно, наиболее предпочтительным является количество, составляющее около 6 мл (одна инъекция) или около 3 мл (вводится 10 один или два раза). В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения указанную вторую инъекцию объемом около 3,0 мл или 6,0 мл выполняют в течение около 14 суток после указанной первой инъекции, например, в течение около 21 суток после указанной первой инъекции, например, в течение около 1 или около 2 месяцев после указанной первой инъекции. Предпочтительно, 15 указанную вторую инъекцию выполняют примерно между 14-ми сутками и 1-м месяцем после указанной первой инъекции или примерно между 14-ми сутками и 2-м месяцем после указанной первой инъекции, или примерно между 14-ми сутками и 3-м месяцем после указанной первой инъекции.

20 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз, например, два раза, например, три раза, например, четыре раза, например, 5 раз, 25 например, 6 раз, например, 7 раз, например, 8 раз, например, 9 раз, например, 10 раз. Указанное введение можно выполнять на протяжении периода времени, составляющего несколько лет, например, на протяжении периода времени, составляющего 1 год, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

30 В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом предпочтительно около 6,0 мл или около 3,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз. Для пациентов 35 может быть полезно получить только одну инъекцию около 6 мл полиакриламидного гидрогеля согласно данному изобретению, чтобы улучшить переносимость пациентом, осуществимость лечения и снизить риск потенциальных побочных эффектов, связанных с повторными инъекциями.

В другом предпочтительном варианте осуществления сустав или суставы указанного человека, которые подлежат лечению, представляют собой коленный, тазобедренный, локтевой, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы кистей и 5 стоп, сесамовидный сустав и (или) височно-нижнечелюстной сустав.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом около 3,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят 10 посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз или два раза. Для пациентов может быть полезно получить только одну инъекцию около 3,0 мл полиакриламидного гидрогеля согласно данному изобретению, чтобы снизить риск потенциальных побочных эффектов, связанных с повторными инъекциями, и снизить стоимость, заплатив только за 15 инъекцию объемом 3,0 мл.

В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения указанную вторую инъекцию объемом около 3,0 мл или 6,0 мл выполняют в течение около 14 20 суток после указанной первой инъекции, например, в течение около 21 суток после указанной первой инъекции, например, в течение около 1 или около 2 месяцев после указанной первой инъекции. Предпочтительно, указанную вторую инъекцию выполняют примерно между 14-ми сутками и 1-м месяцем после указанной первой 25 инъекции или примерно между 14-ми сутками и 2-м месяцем после указанной первой инъекции, или примерно между 14-ми сутками и 3-м месяцем после указанной первой инъекции.

Удивительно, авторы данного изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (ПААГ) является особенно применимым в профилактике и (или) лечении 30 остеоартрита у отдельных подгрупп людей, страдающих ОА, таких как подгруппы людей, диагностированных как имеющие остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой женщину. Данные, демонстрирующие половые эффекты у указанного человека, представлены, например, в таблицах 18А и 18В.

35 Следовательно, в другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный человек представляет собой мужчину.

Удивительно, авторы данного изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (ПААГ) является особенно применимым в профилактике и (или) лечении остеоартрита у отдельных подгрупп людей, страдающих ОА, таких как подгруппы людей, диагностированных как имеющие остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3, при этом указанный человек представляет собой мужчину. Данные, демонстрирующие половые эффекты у указанного человека, представлены, например, в таблицах 18А и 18С.

Следовательно, в другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный человек представляет собой женщину.

В другом варианте осуществления данное изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения согласно данному изобретению, при этом указанный полиакриламидный гидрогель не содержит ионы серебра. Серебро – это химический элемент, обозначаемый символом Ag. Присутствие ионов серебра в полиакриламидном гидрогеле снижает модуль упругости указанного геля, что делает его менее пригодным для внутрисуставной инъекции согласно данному изобретению.

Следует отметить, что варианты осуществления и признаки, описанные в контексте одного аспекта данного изобретения, также применимы к другим аспектам данного изобретения.

Все патентные и не относящиеся к патентам литературные ссылки, указанные в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Далее данное изобретение будет описано более подробно с использованием следующих неограничивающих примеров.

Примеры

Пример 1. Получение гидрогеля (ПААГ)

Получение гидрогеля

ПААГ представляет собой полиакриламидный гель, получаемый путем полимеризации мономеров акриламида (АМ) и N,N'-метилден-бис-акриламида (бисАМ). Готовый продукт может иметь разные модули эластичности.

Данный гидрогель, как правило, содержит около 95% воды. Было показано, что концентрация мономеров акриламида и N,N'-метилден-бис-акриламида составляет меньше чем 10 ppm и является достаточной для достижения желаемой стабильности конечного продукта, часто – меньше чем 5 ppm.

5

Готовый продукт должен соответствовать требованиям по pH, отсутствию тяжелых металлов, показателю преломления, стабильности, отсутствию пирогенов, а также должен быть стерильным, практически инертным и практически не содержать мономеры.

10

Способ получения 1.1

Получение синтетическим путем подходящим образом включает в себя следующие операции:

15 1. Готовят две смеси – С и А2. А1 содержит воду, акриламид, N,N'-метилден-бис-акриламид, N,N,N',N'-тетраметилден-этилен-диамин (ТМЭД). А2 содержит воду и аммония персульфат.

2. Две данные смеси объединяют в следующем соотношении: 1990 мл А1 и 10 мл А2, выдерживают при 45 °С и дегазируют азотом в течение 20 секунд.

20 3. Данную реакционную смесь заливают в несколько лабораторных стаканов объемом 100 мл.

4. Позволяют происходить полимеризации в течение от 0,5 до 1,5 часов.

5. Гель вынимают из формы.

25 6. Остаточные мономеры экстрагируют выдерживанием в воде для инъекций на протяжении 92 часов, меняя воду несколько раз, как правило – 8 раз на протяжении указанных 92 часов.

7. Очищенные гели гомогенизируют путем измельчения с помощью вертикально колеблющейся решетки.

8. Гомогенизированным гелевым материалом наполняют шприц.

30 9. Автоклавирование шприца

Иллюстративный способ получения указанного гидрогеля можно кратко описать следующим образом.

Способ получения 1.2

Краткое описание процесса

Указанный гель получают путем смешивания водного раствора мономеров акриламида (АМ) и N,N'-метилден-бис-акриламида (бисАМ) в качестве перекрестно-сшивающего агента с N,N,N',N'-тетраметилден-этилен-диамином (ТМЭД) в качестве ко-инициирующего раствора и аммония персульфатом (АМПС) в качестве свободно-радикального инициатора (редокс-система). После дегазации раствора азотом начинается полимеризация. После окончательной полимеризации гель переносят в промывочный бак с сетчатыми лотками, на которые помещается гель. Во время промывки водой гель набухает и удаляются остатки мономера. Набухший гель подается и откачивается в устройство для наполнения, где гель подается в шприц, который обрабатывают в автоклаве. Были приготовлены два альтернативных состава: с более низкой и более высокой эластичностью.

Таблица 1 Химический компонент	Меньшая эластичность	Большая эластичность
акриламид	502 г	547 г
N,N'-метилден-бис-акриламид	2,2 г	4,6 г
ТМЭД	3,0 г	2,6 г
АМПС	5,4 г	5,0 г
Апирогенная вода	Добавить 10 литров	Добавить 10 литров

15

Представленные выше способы получения являются иллюстративными способами получения указанного гидрогеля и могут быть скорректированы в определенных диапазонах.

20 Способ получения 1.3

Составы полиакриламида из поточного процесса перекрестного сшивания

Особенно интересный способ получения гидрогелей согласно данному изобретению включает в себя поточный процесс перекрестного сшивания. Два отдельных и, в конечном итоге, дегазированных потока, один из которых представляет собой предварительную смесь акриламида, N,N'-метилден-бис-акриламида (перекрестно-сшивающего агента) и ТМЭД, а другой – иницирующий раствор АМПС, закачиваются в статический смеситель для перемешивания, химического инициирования и последующей экструзии в трубчатый реактор из тефлона или

стали, в котором происходит полимеризация. Промывка геля упрощается благодаря большой площади поверхности геля из реактора.

Подбирая концентрации мономера, перекрестно-сшивающего агента и инициатора, и их относительные молярные соотношения, а также регулируя скорости двух указанных потоков и температуру полимеризации, можно получать гели с различной степенью перекрестной сшивки и содержанием твердых частиц.

Способ получения 1.4

10 Указанные реактивы объединяли в соотношениях, описанных в таблицах 2, 3 и 4, и промывали, как описано в указанных таблицах (водой, не содержащей пирогены, если не указано иное), чтобы получить составы с низкой, средней и высокой эластичностью. Были получены гидрогели с содержанием твердых частиц полиакриламида, составляющим от 0,5 до 25% по массе.

15

Таблица 2. Параметры процесса и признаки получаемого в результате геля: составы низкой эластичности

	lv1	lv2	lv3	lv4	lv5	lv6	lv7 ^d	lv8 ^e
Время промывки (ч)	a)	19,5	73,75	92	94,3	72,8	93,6	93,9
Сухое вещество ⁱ (%)	2,55	2,08 2,36	2,63 2,58 2,09	2,87 2,67	2,89 2,82	3,15 2,90	3,68 3,57	3,17 3,52
Молярное соотношение АМ:бисАМ	b)	976	700	488	366	3239	488	488
Молярное соотношение АМ + бисАМ: ТМЭД	252	252	253	251	252	249	252	252
Молярное соотношение АМ + бисАМ АМПС	298	299	298	298	298	299	298	298
Остаточные мономеры (ppm)	c)	89	5	2,97	2	5	1,4	0,97
Эластичность G' в Па	0,16	5,23	14,3 20,1	26,6	57,0 5	71,7	39,2	28,5
Время гелеобразования (мин)	жидко сть	сильновязкая жидкость	12	2	2	2	2,5	2,5

Таблица 2 (продолжение)

	lv9	lv10	lv11	lv11	lv12
Время промывки (ч)	121	96,4			
Сухое вещество (%)	2,18	(5,10) ^f	(10,2) ^f	(10,1) ^f	(20,2) ^f
Молярное соотношение АМ:бисАМ	701	701	488	488	488
Молярное соотношение АМ + бисАМ: ТМЭД	252	252	252	504	2016
Молярное соотношение АМ + бисАМ АМПС	298	298	298	596	2385
Остаточные мономеры (ppm)	0,97				
Эластичность G' в Па	28,5	11,1	(911) ^g	(1240) ^g	(9460) ^g
Время гелеобразования (мин)		3,17	0,00	1,21	3,5 ^h

- а) материал находился в жидком состоянии, поэтому промывка заключалась в
 5 разбавлении
 б) бесконечное
 с) поскольку промывка представляла собой не экстракцию, а разбавление, содержание остаточных мономеров просто снижалось на коэффициент разбавления (с 508 ppm до 254 ppm).
- 10 д) заливка и промывка выполнялись с использованием 0,9%-го водного раствора NaCl
 е) заливка с водой; промывка выполнялась 0,9%-м водным раствором NaCl
 ф) значения до промывки – промывка, как правило, снижает их на 30-55%
 г) значения до промывки – промывка, как правило, снижает их на 20-40%
- 15 h) высокая чувствительность к зарубкам
 i) различия в значениях могут быть обусловлены различными методиками измерения или расположением образца в партии, из которой был взят данный образец
- 20 Таблица 3. Параметры процесса и признаки получаемого в результате геля: составы средней эластичности

	mv1	mv2	mv3	mv4	mv5
Время промывки (ч)	97	211,5	96	94,8	90,3
Сухое вещество (%)	3,14	2,49	3,25	3,29	3,22

	mv1	mv2	mv3	mv4	mv5
Молярное соотношение АМ:бисАМ	310	310	290	289	289
Молярное соотношение АМ + бисАМ: ТМЭД	252	252	252	251	252
Молярное соотношение АМ + бисАМ: АМПС	299	299	299	299	299
Остаточные мономеры (ppm)	1,6		1,5		
Эластичность G' в Па	108,5		129	133,5	
Время гелеобразования (мин)	2,5	2,5	2,18		

Таблица 4. Параметры процесса и признаки получаемого в результате геля: составы высокой эластичности

	hv1	hv2	hv3	hv4	hv5
Время промывки (ч)	119,5	516	122	95,5	116,7
Сухое вещество (%)	3,47	2,5	3,56	3,83	3,42
Молярное соотношение АМ:бисАМ	260	260	260	260	260
Молярное соотношение АМ + бисАМ: ТМЭД	315	315	604	313	314
Молярное соотношение АМ + бисАМ АМПС	376	376	755	375	376
Остаточные мономеры (ppm)	0,2				
Эластичность G' в Па	343	274		314,5	
Время гелеобразования (мин)	2,18	2,18	7,5		

Пример 2: клиническое исследование и полученные в ходе него результаты

Проводилось многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, дважды
заслепленное клиническое исследование внутрисуставных инъекций
полиакриламидного гидрогеля у субъектов с остеоартритом коленного сустава, с
5 последующим продленным незаслепленным исследованием. Протокол данного
исследования был одобрен и зарегистрирован на www.clinicaltrials.gov
(референсный номер: NCT04179552).

Субъекты, участвовавшие в данном исследовании, страдали от ОА коленного
10 сустава, со степенью тяжести от легкой до тяжелой. Так, субъектов разделяли на
степени KL 2-4 в соответствии со стандартной классификацией Келлгрена –
Лоуренса. Исследовали отдельные подгруппы по степеням KL, а также группы по
степеням KL. Так, группы степени KL 2, степени KL 3, степени KL 4, степени KL 2-3,
степени KL 2-4 исследовали в моменты времени 26, 52 и 104 недели.

15

В момент времени нуль субъектам вводили либо по одной внутрисуставной
инъекции ПААГ-ОА в объеме 6 мл, либо по одной внутрисуставной инъекции
Synvisc-One в объеме 6 мл. ПААГ-ОА (Arthrosamid ®) определен в примере 1 и
представляет собой коммерчески доступный полиакриламидный гидрогель
20 производства Contura, в то время как Synvisc-One (hylan G-F 20) представляет
собой коммерчески доступный гель гиалуроновой кислоты производства Sanofi-
Aventis.

Субъекты, участвовавшие в данном исследовании, находились под наблюдением от
25 момента определения базового уровня до 104-й недели, отвечая на вопросы
опросника WOMAC до инъекции, а также в следующие недели: 4, 12/13, 26, 52 и
104.

Протокол исследования был расширен с течением времени с 52 недель, что
позволило проводить измерения на протяжении 2 лет (104 недели). Сбор данных
30 будет продолжаться вплоть до 5 лет.

WOMAC: Индекс выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и
МакМастера.

Подшкала боли WOMAC представляет собой сумму первых 5 вопросов из опросника
35 WOMAC: боль при ходьбе, боль при подъеме по лестнице, боль в постели, боль в
положении сидя или лежа и боль в положении стоя.

Данная подшкала может принимать значения от 0 до 20, где более высокие баллы указывают на более сильную боль. Данная подшкала трансформируется (нормализуется) в диапазон от 0 до 100 следующим образом:
трансформированная подшкала боли = (подшкала боли*0,5)*10

5

Апостериорный анализ:

- вопрос № 1 из опросника WOMAC («ходьба по плоской поверхности»)
- процентное изменение в конечных точках WOMAC и PGA (Общая оценка пациентом, англ. «Patients Global Assessment») влияния заболевания.

10

Определения, касающиеся плана исследования:

Выборка всех рандомизированных субъектов (ITT): выборка ITT будет состоять из всех рандомизированных субъектов, независимо от того, получал ли субъект исследуемый препарат или соблюдал ли субъект протокол исследования. Будут

15 включены рандомизированные субъекты.

Выборка полного анализа (FAS): выборка FAS будет состоять из всех рандомизированных субъектов, которые получали исследуемое лечение и у которых была проведена оценка боли по шкале WOMAC на момент определения базового уровня и по меньшей мере одна оценка после определения базового уровня. Будут включены рандомизированные субъекты.

20

Выборка субъектов, не нарушавших протокол (PP): выборка PP определяется как все субъекты, включенные в FAS, отвечающие всем критериям включения и не имеющие каких-либо отклонений от протокола, имеющих клиническую или статистическую значимость.

25

Выборка для анализа безопасности: выборка для анализа безопасности определяется как субъекты, получившие исследуемое лечение. Будут включены субъекты, фактически прошедшие лечение.

30

Краткое описание результатов клинического исследования из примера 2

Краткое описание клинических результатов

35 - В таблицах 5-7 представлены некоторые демографические данные из указанного исследования.

- В таблицах 8-10 представлены данные, касающиеся исследованных субъектов (объединенная группа со степенями KL 2-4), на моменты времени ½ года и 1 год, а именно:
 - Таблица 8: уменьшение боли на по меньшей мере 50%.
 - 5 Таблица 9: уменьшение боли на по меньшей 12 баллов.
 - Таблица 10: уменьшение боли на по меньшей 20 баллов.
- В таблицах 11-13 продемонстрированы данные, касающиеся боли у субъектов подгрупп KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 на моменты времени ½ года, 1 год и 2 года, а именно:
 - 10 Таблица 11: уменьшение боли на по меньшей мере 50%.
 - Таблица 12: уменьшение боли на по меньшей 12 баллов.
 - Таблица 13: уменьшение боли на по меньшей 20 баллов.
- В таблицах 14 и 15 представлены дополнительные подробности результатов данного клинического исследования.
- 15 - В таблицах 16-17 представлены данные из подшкал «физическая функциональность» и «тугоподвижность».
- В таблице 18 представлены данные, касающиеся боли в подгруппах KL женщин или мужчин.
- В таблицах 19-20 представлены данные, касающиеся боли в подгруппах
 - 20 субъектов KL, с разделением по ИМТ.
- В таблицах 21-31 представлены данные, касающиеся боли у субъектов, с разделением по возрастным группам.
- В таблице 32 представлены данные, касающиеся боли в подгруппах субъектов по KL, с разделением по возрастным группам «меньше чем 70 лет» и «больше
 - 25 чем 70 лет».
- В таблицах 33-34 представлены данные субъектов, получавших либо ПААГ-ОА, либо Synvisc-One (гиалуроновая кислота).
- В таблице 35 представлены данные, касающиеся боли у субъектов с избыточным весом и возрастом меньше чем 70 лет.
- 30 - В таблице 36 представлены данные, касающиеся боли у субъектов с избыточным весом и возрастом больше чем 70 лет.
- В таблице 37 представлены данные, касающиеся боли у субъектов – мужчин возрастом больше чем 70 лет.
- В таблице 38 представлены данные, касающиеся боли у субъектов – мужчин с
 - 35 избыточным весом.

Выдержка из данных, касающихся ИТТ, представлена в нижеследующем.

Таблица 5. Показатели базового уровня (ИТТ)

	ПААГ-ОА	Synvisc-One
Анализ выборки ИТТ (N)	119	120
Возраст (лет)		
Медиана (минимум-максимум)	67,0 (42 - 90)	68,5 (31 - 85)
Возрастная группа (N,%)		
< 50 лет	8 (6,7)	6 (5,0)
50-60 лет	15 (12,6)	20 (16,7)
60-70 лет	47 (39,5)	42 (35,0)
≥ 70 лет	49 (41,2)	52 (43,3)
Пол (N,%)		
Женский	58 (48,7)	68 (56,7)
Мужской	61 (51,3)	52 (43,3)
Раса (N,%)		
Множественная	0	1 (0,8)
Белые	118 (99,2)	119 (99,2)
Другая ²⁾	1 (0,8)	0
Рост (см)		
Медиана (минимум-максимум)	173,0 (155-201)	172,5 (152-195)
Масса тела (кг)		
Медиана (минимум-максимум)	81,0 (53-129)	80,0 (55-113)
ИМТ (кг/м²)		
Медиана (минимум-максимум)	27,2 (20,4-35,0)	26,8 (20,0-34,9)
Группа ИМТ (N,%)		
Норма ³⁾	26 (21,8)	39 (32,5)
Избыточный вес ⁴⁾	63 (52,9)	53 (44,2)
Ожирение ⁵⁾	30 (25,2)	28 (23,3)
Время после диагностирования ОА (лет)		
Медиана (минимум-максимум)	7,5 (0,0-42,0)	6,0 (0,0-41)

¹⁾ белые/ мать – русская, отец – иранец; ²⁾ отец – китаец, мать – датчанка; ³⁾

⁴⁾ нормальный вес: 18,5-24,9 кг/м²; ⁵⁾ избыточный вес: 25-29,9 кг/м²; ⁵⁾ ожирение: ≥ 30 кг/м²

Таблица 6. Возраст (лет) по степени KL – ИТТ

	ПААГ-ОА	Synvisc-One
Анализ выборки ИТТ (N)	119	120
Степень KL 2		
Медиана (минимум-максимум)	67 (46-88)	67 (31-85)
Степень KL 3		
Медиана (минимум-максимум)	67 (42-79)	70 (55-84)
Степень KL 4		
Медиана (минимум-максимум)	73 (67-90)	70 (49-80)

Таблица 7. Некоторые демографические данные субъектов с нормальной массой

5 тела – ИТТ

	ПААГ-ОА	Synvisc-One
Анализ выборки ИТТ (N)	26	39
Возраст (лет)		
Медиана (минимум-максимум)	65 (42 - 80)	67 (42 - 85)
Пол (N,%)		
Женский	12 (46,2)	26 (66,7)
Мужской	14 (53,8)	13 (33,3)
Время после диагностирования ОА (лет)		
Медиана (минимум-максимум)	6,5 (1,0-42,0)	8 (0,0-30,0)
Степень KL		
Степень 2	15 (57,7)	22 (56,4)
Степень 3	9 (34,6)	13 (3,3)
Степень 4	2 (7,7)	4 (10,3)

Снижение боли по WOMAC – субъекты объединенной группы со степенями KL 2-4 – таблицы 8-10

Целью данного исследования было определение боли по WOMAC в объединенной группе субъектов со степенями KL 2-4.

В нижеследующих таблицах представлены данные, касающиеся подшкалы боли WOMAC. Как упоминалось ранее, WOMAC состоит из трех подшкал:

- боль (пять вопросов)

10 - тугоподвижность (два вопроса)

- физическая функциональность (17 вопросов).

Оценки по подшкале могут варьировать: боль колеблется от 0 до 20 баллов;

тугоподвижность – от 0 до 8 баллов; и физическая функциональность – от 0 до 68 баллов. Соответственно, более высокие баллы указывают на усиление боли,

15 тугоподвижности и функциональных ограничений.

Таблица 8. Апостериорный анализ: субъекты объединенной группы со степенями KL 2-4 с уменьшением боли по подшкале боли WOMAC – ИТТ

	ПААГ-ОА (n/N (%))
Анализ выборки ИТТ (N)	119
Неделя 26 (1/2 года)	
Без отсутствия подшкалы боли	114
Уменьшение по подшкале боли	90/114 (78,9)
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%*	48/90 (53,3)
Уменьшение на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100)	48/114 (42,1)
Неделя 52 (1 год)	
Без отсутствия подшкалы боли	107
Уменьшение по подшкале боли	78/107 (72,9)
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%*	44/78 (56,4)
Уменьшение на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100)	44/107 (41,1)

*: уменьшение на по меньшей 50% относительно числа субъектов с уменьшением

20 P-значение получено из точного критерия независимости Фишера

Вывод к таблице 8

В таблице 8 продемонстрировано, что через ½ года у около 42% субъектов степени KL 2-4 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по

5 трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100). Данный эффект сохраняется на уровне 41% через 1 год и увеличивается до около 48% через два года после лечения (см. таблицу 11B).

Соответственно, у 42-48% от общего числа субъектов степени KL 2-4 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли
10 WOMAC (0-100) на протяжении 2 лет после лечения. Следовательно, наблюдалось явное уменьшение боли в объединенной группе субъектов со степенями KL 2-4.

Таблица 9. Апостериорный анализ: субъекты объединенной группы со степенями KL 2-4 с уменьшением боли по подшкале боли WOMAC на по меньшей 12 баллов –

15 ИТТ

	ПААГ-ОА n/N (%)
Анализ выборки ИТТ (N)	119
Неделя 26 (1/2 года)	
Без отсутствия подшкалы боли	114
Уменьшение по подшкале боли	90/114 (78,9)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов*	63/90 (70,0)
Уменьшение на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100)	63/114 (55,3)
Неделя 52 (1 год)	
Без отсутствия подшкалы боли	107
Уменьшение по подшкале боли	78/107 (72,9)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов*	58/78 (74,4)
Уменьшение на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100)	58/107 (54,2)

*: уменьшение на по меньшей 12 баллов относительно числа субъектов с уменьшением

P-значение получено из точного критерия независимости Фишера

Вывод к таблице 9

В таблице 9 продемонстрировано, что через ½ года у около 55% субъектов степени KL 2-4 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100). Данный эффект сохраняется на уровне 54% через 1 год, но увеличивается до около 59% через два года после лечения (см. таблицу 12B).

Соответственно, у 55-59% от общего числа субъектов степени KL 2-4 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) на протяжении 2 лет после лечения.

10 Следовательно, наблюдалось явное уменьшение боли в объединенной группе субъектов со степенями KL 2-4.

Таблица 10. Апостериорный анализ: субъекты объединенной группы со степенями KL 2-4 с уменьшением боли по подшкале боли WOMAC на по меньшей 20 баллов –

15 ИТТ

	ПААГ-ОА n/N (%)
Анализ выборки ИТТ (N)	119
Неделя 26 (1/2 года)	
Без отсутствия подшкалы боли	114
Уменьшение по подшкале боли	90/114 (78,9)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов*	56/90 (62,2)
Уменьшение на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100)	56/114 (49,1)
Неделя 52 (1 год)	
Без отсутствия подшкалы боли	107
Уменьшение по подшкале боли	78/107 (72,9)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов*	45/78 (57,7)
Уменьшение на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100)	45/107 (42,1)

*: уменьшение на по меньшей 20 баллов относительно числа субъектов с уменьшением

P-значение получено из точного критерия независимости Фишера

Вывод к таблице 10

В таблице 10 продемонстрировано, что через ½ года у около 49% субъектов степени KL 2-4 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100). Данный эффект снижается до 42% через 1 год, но увеличивается вновь до 49% через два года (см. таблицу 13В).

Соответственно, у 42-49% от общего числа субъектов степени KL 2-4 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) на протяжении 2 лет после лечения.

10 Следовательно, наблюдалось явное уменьшение боли в объединенной группе субъектов со степенями KL 2-4.

Общий вывод к таблицам 8-10

В таблицах 8-10 продемонстрировано, что у субъектов объединенной группы со 15 степенями KL 2-4 наблюдается явное уменьшение боли даже через 52 недели, и даже еще большее уменьшение через 104 недели (таблицы 11В, 12В и 13В).

Снижение боли по WOMAC – степени KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4

20 Цель исследования

Целью данного исследования было изучение влияния на боль по WOMAC в подгруппах субъектов степеней KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4.

25 В нижеследующих таблицах представлены результаты, касающиеся боли, после лечения с помощью ПААГ в подгруппах KL.

Таблица 11А. Субъекты с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC – субъекты со степенями KL 2, 3 и 4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

	Степень KL 2 N (%)	Степень KL 3 N (%)	Степень KL 4 N (%)
Анализ выборки ИТТ (N)	67	39	13
Неделя 26 (1/2 года)			
Без отсутствия подшкалы боли по WOMAC (N)	63	38	13
Уменьшение по подшкале боли	50/63 (79,4)	29/38 (76,3)	11/13 (84,6)
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%*	27/50 (54,0)	15/29 (51,7)	6/11 (54,5)
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	27/63 (42,9)	15/38 (39,5)	6/13 (46,2)
Неделя 52 (1 год)			
Без отсутствия подшкалы боли по WOMAC (N)	61	35	11
Уменьшение по подшкале боли	47/61 (77,0)	25/35 (71,4)	6/11 (54,5)
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%*	27/47 (57,4)	14/25 (56,0)	3/6 (50,0)
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	27/61 (44,3)	14/35 (40,0)	3/11 (27,3)

N: число субъектов, %: процент субъектов

5 * Уменьшение на по меньшей 50% относительно числа субъектов с фактическим уменьшением

P-значения получены из точного критерия независимости Фишера

Таблица 11В. Сводные данные по субъектам с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	27/63 (42,9%)	15/38 (39,5%)	6/13 (46,2%)	42/101 (41,6%)	48/114 (42,1%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	27/61 (44,3%)	14/35 (40,0%)	3/11 (27,3%)	41/96 (42,7%)	44/107 (41,1%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	26/47 (55,3%)	14/32 (43,8%)	2/8 (25,0%)	40/79 (50,6%)	42/87 (48,3%)

N: число субъектов, %: процент субъектов

5

Вывод к таблицам 11А и 11В

Сводные результаты представлены в таблице 11А и включены в обзор в таблице 11В. Таблица 11В также включает в себя данные для групп KL 2-3 и 2-4.

В таблице 11В явным образом продемонстрировано, что через 1 год у около 40-10 44% пациентов со степенью KL 2 и (или) степенью KL 3 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой пациентов со степенью KL 4, в которой около 27% пациентов испытывают уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100).

15 Еще более высокий процент субъектов, у которых наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100), наблюдается через 2 года, когда у около 44-55% субъектов со степенью KL 2 и (или) степенью KL 3 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой 20 пациентов со степенью KL 4, в которой около 25% пациентов испытывают

уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100).

Результаты, представленные в таблице 11В, также демонстрируют, что у более высокого процента субъектов со степенью KL 2 наблюдается уменьшение боли по сравнению с субъектами со степенью KL 3. Это наблюдается через ½ года, 1 год и 2 года после лечения.

Следовательно, наблюдалось явное уменьшение боли в объединенной группе субъектов со степенями KL 2-3.

10 Таблица 12А. Субъекты с уменьшением на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) – субъекты со степенями KL 2, 3 и 4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

	Степень KL 2 N (%)	Степень KL 3 N (%)	Степень KL 4 N (%)
Анализ выборки ИТТ (N)	67	39	13
Неделя 26			
Без отсутствия подшкалы боли по WOMAC (N)	63	38	13
Уменьшение по подшкале боли (N)	50/63 (79,4)	29/38 (76,3)	11/13 (84,6)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов*	35/50 (70,0)	23/29 (79,3)	5/11 (45,5)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	35/63 (55,6)	23/38 (60,5)	5/13 (38,5)
Неделя 52			
Без отсутствия подшкалы боли по WOMAC (N)	61	35	11
Уменьшение по подшкале боли (N)	47/61 (77,0)	25/35 (71,4)	6/11 (54,5)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов*	36/47 (76,6)	18/25 (72,0)	4/6 (66,7)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	36/61 (59,0)	18/35 (51,4)	4/11 (36,4)

N: число субъектов, %: процент субъектов

** Уменьшение на по меньшей 12 баллов относительно числа субъектов с*

15 *фактическим уменьшением*

P-значения получены из точного критерия независимости Фишера

Таблица 12В. Сводные данные по субъектам с уменьшением на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	35/63 (55,6%)	23/38 (60,5%)	5/13 (38,5%)	58/101 (57,4%)	63/114 (55,3%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	36/61 (59,0%)	18/35 (51,4%)	4/11 (36,4%)	54/96 (56,3%)	58/107 (54,2%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	28/47 (59,6%)	19/32 (59,4%)	4/8 (50,0%)	47/79 (59,5%)	51/87 (58,6%)

5 N: число субъектов, %: процент субъектов

Вывод к таблицам 12А и 12В

- Сводные результаты представлены в таблице 12А и включены в обзор в таблице 12В. В таблице 12В явным образом продемонстрировано, что через ½ года, 1 год и 10 2 года у большего процента субъектов из групп степени KL 2 и (или) степени KL 3 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой пациентов степени KL 4. Данное улучшение одинаково выражено для субъектов групп KL 2 и 3 после 2 лет.
- 15 Следовательно, наблюдается явное и устойчивое улучшение – уменьшение боли – у субъектов из групп KL 2 и (или) KL 3 по сравнению с группой субъектов KL 4 после по меньшей мере ½ года, 1 года и 2 лет.

Таблица 13А. Субъекты с уменьшением на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) – субъекты со степенями KL 2, 3 и 4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

	Степень KL 2 N (%)	Степень KL 3 N (%)	Степень KL 4 N (%)
Анализ выборки ИТТ (N)	67	39	13
Неделя 26			
Без отсутствия подшкалы боли по WOMAC (N)	63	38	13
Уменьшение по подшкале боли (N)	50/63 (79,4)	29/38 (76,3)	11/13 (84,6)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов*	29/50 (58,0)	22/29 (75,9)	5/11 (45,5)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	29 /63 (46,0)	22/38 (57,9)	5/13 (38,5)
Неделя 52			
Без отсутствия подшкалы боли по WOMAC (N)	61	35	11
Уменьшение по подшкале боли (N)	47/61 (77,0)	25/35 (71,4)	6/11 (54,5)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов*	29/47 (61,7)	13/25 (52,0)	3/6 (50,0)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	29/61 (47,5)	13/35 (37,1)	3/11 (27,3)

5 N: число субъектов, %: процент субъектов

* Уменьшение на по меньшей 20 баллов относительно числа субъектов с фактическим уменьшением. P-значения получены из точного критерия независимости Фишера

Таблица 13В. Субъекты с уменьшением на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	29/63 (46,0%)	22/38 (57,9%)	5/13 (38,5%)	51/101 (50,5%)	56/114 (49,1%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	29/61 (47,5%)	13/35 (37,1%)	3/11 (27,3%)	42/96 (43,8%)	45/107 (42,1%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	26/47 (55,3%)	14/32 (43,8%)	3/8 (37,5%)	40/79 (50,6%)	43/87 (49,4%)

N: число субъектов, %: процент субъектов

5

Вывод к таблицам 13А и 13В

Сводные результаты представлены в таблице 13А и включены в обзор в таблице 13В. В таблице 13В явным образом продемонстрировано, что через ½ года, 1 год и 2 года у большего процента субъектов из групп степени KL 2 и (или) степени KL 3 наблюдается уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой субъектов степени KL 4. Данное улучшение было наиболее выражено у субъектов группы KL 2 через 1 год и 2 года в обеих подгруппах – степени KL 2 и (или) степени KL 3.

15 Следовательно, наблюдается явное улучшение – уменьшение боли – у субъектов из групп KL 2 и (или) KL 3 по сравнению с группой субъектов KL 4 через по меньшей мере ½ года, 1 год и 2 года.

Вывод из данных о боли из таблиц 11-13

Как продемонстрировано в таблицах 11-13, большее число субъектов с диагностированным ОА степени KL 2 и (или) степени KL 3 испытывают меньшую боль по сравнению с субъектами с диагностированным ОА степени KL 4 после лечения с помощью ПААГ. Данный болеутоляющий эффект наблюдался со всеми тремя параметрами боли по WOMAC. Данные удивительно хорошие результаты сохраняются на протяжении по меньшей мере 2 лет, но также демонстрируют впечатляющий эффект уменьшения боли к моменту времени по меньшей мере 10 ½ года и к моменту времени по меньшей мере 1 год.

Уменьшение боли по WOMAC – степени KL 2, 3, 4 – базовый уровень, недели 4, 12, 26 и 52 – подробные значения и изменение от базового уровня.

В таблицах 14 и 15 продемонстрированы дополнительные подробности результатов данного клинического исследования.

Таблица 14. Сводные данные о боли по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по степени тяжести по Келлгрону – Лоуренсу на момент определения базового уровня – заслепленный этап – выборка ИТТ

	Степень KL 2		Степень KL 3		Степень KL 4	
	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня
Анализ выборки ИТТ (N,%)	67 (100,0)		39 (100,0)		13 (100,0)	
Базовый уровень						
N	67		39		13	
Среднее значение (CO)	44,3 (13,2)		47,6 (13,5)		41,9 (14,2)	
Медиана	45,0		45,0		45,0	

	Степень KL 2		Степень KL 3		Степень KL 4	
	Абсолютны е значения	Изменени е от базового уровня	Абсолютны е значения	Изменени е от базового уровня	Абсолютны е значения	Изменени е от базового уровня
Миниму м - максиму м	10 - 75		25 - 70		20 - 60	
Неделя 4						
N	67	67	39	39	13	13
Среднее значени е (CO)	34,5 (18,8)	-9,8 (19,8)	29,6 (16,1)	-17,9 (16,0)	31,9 (20,0)	-10,0 (18,8)
Медиана	30,0	-10,0	30,0	-15,0	30,0	-10,0
Миниму м - максиму м	0 - 100	-65 - 75	0 - 70	-65 - 25	0 - 55	-50 - 20
Неделя 12						
N	65	65	37	37	13	13
Среднее значени е (CO)	26,1 (17,8)	-18,8 (18,0)	26,5 (15,5)	-20,8 (21,6)	23,1 (14,9)	-18,8 (18,9)
Медиана	25,0	-15,0	25,0	-25,0	15,0	-20,0
Миниму м - максиму м	0 - 65	-60 - 25	0 - 60	-65 - 25	5 - 55	-45 - 10
Неделя 26						
N	63	63	38	38	13	13
Среднее значени е (CO)	27,2 (19,0)	-17,3 (18,8)	26,2 (16,8)	-21,2 (20,7)	26,2 (16,5)	-15,8 (14,7)
Медиана	25,0	-15,0	25,0	-20,0	20,0	-10,0

	Степень KL 2		Степень KL 3		Степень KL 4	
	Абсолютны е значения	Изменени е от базового уровня	Абсолютны е значения	Изменени е от базового уровня	Абсолютны е значения	Изменени е от базового уровня
Миниму м - максиму м	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-65 - 10	0 - 60	-40 - 5
Неделя 52						
N	61	61	35	35	11	11
Среднее значени е (CO)	25,0 (20,5)	-18,7 (20,5)	26,7 (18,5)	-20,1 (24,0)	31,8 (17,6)	-9,1 (16,6)
Медиана	20,0	-15,0	35,0	-15,0	30,0	-10,0
Миниму м - максиму м	0 - 75	-60 - 20	0 - 65	-65 - 10	10 - 65	-40 - 15

N: число субъектов, CO: стандартное отклонение

Таблица 15. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в данных о боли по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по степени тяжести по Келлгрону – Лоуренсу на момент определения базового уровня – заслепленный этап – выборка ИТТ.

	Степень KL 2		Степень KL 3		Степень KL 4	
	N	Ср. знач. наименьших квадратов (СЗНК) (95%-й ДИ)	N	СЗНК (95%-й ДИ)	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Неделя 4						
ПААГ-ОА	67	-11,82 (-15,84 ; -7,80)	39	-17,00 (-21,86 ; -12,15)	13	-9,42 (-19,55 ; 0,71)
Неделя 13						
ПААГ-ОА	65	-19,86 (-23,89 ; -15,84)	37	-18,98 (-24,15 ; -13,82)	13	-17,82 (-25,91 ; -9,72)
Неделя 26						
ПААГ-ОА	63	-18,07 (-22,55 ; -13,59)	38	-20,38 (-26,02 ; -14,73)	13	-15,25 (-24,17 ; -6,33)
Неделя 52						
ПААГ-ОА	61	-18,79 (-23,51 ; -14,07)	35	-18,39 (-24,27 ; -12,51)	11	-10,30 (-20,61 ; 0,01)

5 *N*: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ. Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Вывод

В таблицах 14-15 продемонстрировано, что лечение с помощью ПААГ у субъектов с диагностированным ОА степени KL 2 или 3 приводит к большему уменьшению боли по сравнению с субъектами с диагностированным ОА степени KL 4. Это особенно заметно после 26-й недели и еще более заметно после 52-й недели.

Тугоподвижность и физическая функциональность

Цель исследования

Оценить показатели по подшкалам WOMAC «физическая функциональность» и «тугоподвижность» в подгруппах степеней KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4.

5

Следует отметить, что субъекты, испытывающие лучшую физическую функциональность или меньшую тугоподвижность, демонстрируют это, получая более низкие средние величины.

- 10 Таблица 16. Результаты по субъектам, касающиеся подшкалы «физическая функциональность» – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

Физическая функциональность по WOMAC					
	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4)
Неделя 26 (1/2 года)					
N	63	38	13	101	114
Среднее (СО)	-19,0 (20,6)	-21,1 (22,4)	-20,5 (13,9)	-19,8 (21,2)	-19,9 (20,4)
Неделя 52 (1 год)					
N	61	35	11	96	107
Среднее (СО)	-19,7 (21,8)	-21,0 (23,1)	-11,4 (14,8)	-20,2 (22,2)	-19,3 (21,7)
Неделя 104 (2 года)					
N	47	32	8	79	87
Среднее (СО)	-20,8 (19,1)	-18,4 (21,8)	-10,5 (12,6)	-19,8 (20,2)	-19,0 (19,7)

N: число субъектов, СО: стандартное отклонение. Более высокие оценки указывают на худшие функциональные ограничения.

15

Таблица 17. Результаты по субъектам, касающиеся подшкалы «тугоподвижность» WOMAC – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

Подшкала тугоподвижности WOMAC					
	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4)
Неделя 26 (1/2 года)					
N	63	38	13	101	114
Среднее (СО)	-19,0 (26,3)	-21,1 (28,2)	-18,3 (22,6)	-19,8 (26,9)	-19,6 (26,3)
Неделя 52 (1 год)					
N	61	35	11	96	107
Среднее (СО)	-21,5 (27,2)	-22,1 (27,5)	-1,1 (27,1)	-21,7 (27,2)	-19,6 (27,7)
Неделя 104 (2 года)					
N	47	32	8	79	87
Среднее (СО)	-20,7 (25,8)	-18,8 (26,8)	-15,6 (11,1)	-19,9 (26,1)	-19,5 (25,1)

N: число субъектов, *СО*: стандартное отклонение. Более высокие оценки указывают на худшую тугоподвижность.

Результаты из таблиц 16 и 17

- Физическая функциональность. Результаты, представленные в таблице 16, явным образом демонстрируют, что субъекты со степенью KL 2, KL 3 и из группы степеней KL 2-3 проявляют лучшую физическую функциональность (более низкие средние значения), чем субъекты со степенью KL 4, в моменты времени 1 год и 2 года. В дополнение к этому, что удивительно, у субъектов со степенью KL 3 также наблюдается небольшое улучшение всего через ½ года по сравнению с субъектами со степенью KL 4.
- 15 Тугоподвижность. Результаты, представленные в таблице 17, явным образом демонстрируют, что субъекты со степенью KL 2, KL 3 и из группы степеней KL 2-3 проявляют меньшую тугоподвижность (более низкие значения), чем пациенты со степенью KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.

Пол

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение влияния на боль по WOMAC в подгруппах **женщин** или **мужчин** степеней KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4.

5 Результаты – пол

В нижеследующих таблицах 18А-18В представлены результаты, касающиеся боли, после лечения с помощью ПААГ у субъектов определенного возраста в различных подгруппах KL.

Таблица 18А. Апостериорный анализ: анализ изменений от базового уровня к 26-й

10 неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC по полу – ИТТ.

	Неделя 26		Неделя 52	
	Н	СЗНК (95%-й ДИ)	Н	СЗНК (95%-й ДИ)
Женщины				
ПААГ-ОА	55	-18,48 (-23,35 ; -13,60)	51	-16,55 (-21,67 ; -11,43)
Мужчины				
ПААГ-ОА	59	-18,70 (-22,81 ; -14,59)	56	-19,41 (-23,90 ; -14,92)

Н: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ. Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между 15 неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Таблица 18В Субъекты женского пола с уменьшением боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC – или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты женского пола со степенями KL 2, 3, 2-3, 4 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ITT

5

Женщины	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	15/31 (48,4%)	9/21 (42,9%)	2/3 (66,7%)	24/52 (46,9%)	26/55 (47,3%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	20/31 (64,5%)	13/21 (61,9%)	1/3 (33,3%)	33/52 (63,5%)	34/55 (61,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	16/31 (51,6%)	12/21 (57,1%)	1/3 (33,3%)	28/52 (53,8%)	29/55 (52,7%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	13/30 (43,3%)	7/19 (36,8%)	0/2 (0,0%)	20/49 (40,8%)	20/51 (39,2%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	15/30 (50,0%)	9/19 (47,4%)	0/2 (00,0%)	24/49 (49,0%)	24/51 (47,1%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	14/30 (46,7%)	7/19 (36,8%)	0/2 (00,0%)	21/49 (42,9%)	21/51 (41,2%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	12/23 (52,2%)	7/18 (38,9%)	0/2 (0,0%)	19/41 (46,3%)	19/43 (44,2%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	11/23 (47,8%)	10/18 (55,6%)	0/2 (00,0%)	21/41 (51,2%)	21/43 (48,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	10/23 (43,5%)	8/18 (44,4%)	0/2 (00,0%)	18/41 (43,9%)	18/43 (41,9%)

Таблица 18С. Субъекты мужского пола с уменьшением боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC – или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты мужского пола со степенями KL 2, 3, 2-3, 4 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ITT

5

Мужчины	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	12/32 (37,5%)	6/17 (35,3%)	4/10 (40,0%)	18/49 (36,7%)	22/59 (37,3%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	15/32 (46,9%)	10/17 (58,8%)	4/10 (40,0%)	25/49 (51,0%)	29/59 (49,2%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	13/32 (40,6%)	10/17 (58,8%)	4/10 (40,0%)	23/49 (46,9%)	27/59 (45,8%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	14/31 (45,2%)	7/16 (43,8%)	3/9 (33,3%)	21/47 (44,7%)	24/56 (42,9%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	21/31 (67,7%)	9/16 (56,3%)	4/9 (44,4%)	30/47 (63,8%)	34/56 (60,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	15/31 (48,4%)	6/16 (37,5%)	3/9 (33,3%)	21/47 (44,7%)	24/56 (42,9%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	14/24 (58,3%)	7/14 (50,0%)	2/6 (33,3%)	21/38 (55,3%)	23/44 (52,3%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	17/24 (70,8%)	9/14 (64,3%)	4/6 (66,7%)	26/38 (68,4%)	30/44 (68,2%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	16/24 (66,7%)	6/14 (42,9%)	3/6 (50,0%)	22/38 (57,9%)	25/44 (56,8%)

Вывод – пол – таблицы 18А, 18В и 18С

В таблице 18А продемонстрировано, что лечение ОА с помощью ПААГ-ОА является особенно полезным для уменьшения боли у мужчин и женщин с ОА степеней 2-4.

5 *Женщины.* В таблице 18В удивительно продемонстрировано, что через 1 год и 2 года у *большого процента* субъектов **женского пола** со степенями KL 2, 3 и 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой субъектов со степенью KL 4. Кроме того, у *большого процента* субъектов **женского пола** со степенью KL 2
10 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой субъектов со степенью KL 3 через ½ года, 1 год и 2 года.

Эти удивительные результаты подтвердились, когда авторы данного изобретения измерили уровень боли у субъектов, у которых боль уменьшилась на по меньшей
15 мере 12 или 20 баллов. Фактически, через ½, 1 и 2 года у *большого процента* субъектов **женского пола** со степенями KL 2, 3 и 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов по сравнению с подгруппой субъектов со степенью KL 4.

Обобщенные результаты, женщины. В подгруппах субъектов женского пола со
20 степенью KL 2 и (или) KL 3, и (или) KL 2-3 наблюдалось большее уменьшение боли, чем в подгруппе субъектов женского пола со степенью KL 4.

Мужчины. В таблице 18С удивительно продемонстрировано, что через 1 год и 2 года у *большого процента* субъектов **мужского пола** со степенями KL 2, 3 и (или)
25 KL 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по сравнению с подгруппой субъектов мужского пола со степенью KL 4. Кроме того, у *большого процента* субъектов **мужского пола** со степенью KL 2 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по
30 сравнению с подгруппой субъектов со степенью KL 3 через ½ года, 1 год и 2 года. Эти удивительные результаты подтвердились, когда авторы данного изобретения измерили уровень боли у субъектов мужского пола со степенями KL 2, KL 3 и KL 2-3, у которых боль уменьшилась на по меньшей мере 12 или 20 баллов, по сравнению с субъектами мужского пола со степенью KL 4 в момент времени 1 год, а
35 у субъектов мужского пола со степенями KL 2-3 – еще и в моменты времени ½ и 2 года, за исключением KL 2 в момент времени ½ года, когда боль уменьшилась на по меньшей мере 20 баллов, все по сравнению с субъектами мужского пола со степенью KL 4.

В дополнение к этому, через ½ и 1 года у *большого процента* субъектов **мужского пола** со степенью KL 3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов по сравнению с подгруппой субъектов со степенью KL 4.

Обобщенные результаты, мужчины. В подгруппах субъектов мужского пола со 5 степенью KL 2 и (или) KL 3, и (или) KL 2-3 наблюдалось большее уменьшение боли, чем в подгруппе субъектов мужского пола со степенью KL 4.

Результаты и вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC у субъектов женского пола и у субъектов мужского пола

Данные о параметрах физической функциональности и боли по WOMAC у

10 **субъектов женского пола.** Удивительно, результаты измерений параметров боли по шкале физической функциональности WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты женского пола в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты женского пола в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.

15 Данные о параметрах тугоподвижности и боли по WOMAC у субъектов женского
пола. Удивительно, результаты измерений параметров боли по шкале тугоподвижности WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты женского пола в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты женского пола в подгруппе KL 4, в момент времени
20 2 года.

Данные о параметрах физической функциональности и боли по WOMAC у

субъектов мужского пола. Удивительно, результаты измерений параметров боли по шкале физической функциональности WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты мужского пола в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4
25 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты мужского пола в подгруппе KL 4, в моменты времени 1 год и 2 года.

Данные о параметрах тугоподвижности и боли по WOMAC у субъектов мужского

пола. Удивительно, результаты измерений параметров боли по шкале тугоподвижности WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты
30 мужского пола в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты мужского пола в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.

ИМТ

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение влияния на боль по WOMAC в подгруппах субъектов степеней KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 с ИМТ, классифицирующим их 5 как имеющих нормальный вес, избыточный вес или ожирение.

Результаты – ИМТ

В нижеследующих таблицах 19-20 представлены результаты, касающиеся боли и ИМТ у субъектов, после лечения с помощью ПААГ в подгруппах KL.

Таблица 19. Сводные данные по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по группам ИМТ – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	Ожирение		Избыточный вес		Нормальный вес	
	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня
Анализ выборки ИТТ (N,%)	30 (100,0)		63 (100,0)		26 (100,0)	
Базовый уровень						
N	30		63		26	
Среднее значение (CO)	47,2 (14,6)		44,5 (13,8)		44,0 (11,0)	
Медиана	47,5		45,0		45,0	
Минимум - максимум	20 - 75		10 - 70		20 - 60	
Неделя 4						
N	30	30	63	63	26	26
Среднее значение (CO)	35,8 (21,2)	-11,3 (21,5)	31,8 (18,4)	-12,7 (19,1)	30,8 (12,7)	-13,3 (14,8)
Медиана	30,0	-12,5	30,0	-10,0	30,0	-10,0
Минимум - максимум	0 - 100	-50 - 75	0 - 70	-65 - 35	5 - 60	-55 - 25
Неделя 12						
N	29	29	60	60	26	26
Среднее значение (CO)	27,6 (15,3)	-19,1 (16,1)	25,3 (17,4)	-19,8 (20,2)	25,2 (17,1)	-18,8 (20,6)

Медиана	25,0	-15,0	25,0	-20,0	25,0	-17,5
Минимум - максимум	0 - 60	-60 - 15	0 - 65	-65 - 20	0 - 60	-60 - 25
Неделя 26						
N	29	29	61	61	24	24
Среднее значение (CO)	28,8 (18,5)	-19,1 (17,7)	26,4 (18,9)	-18,0 (21,6)	25,2 (14,8)	-18,5 (13,0)
Медиана	25,0	-20,0	25,0	-15,0	25,0	-20,0
Минимум - максимум	0 - 75	-50 - 15	0 - 75	-65 - 20	0 - 60	-40 - 5
Неделя 52						
N	26	26	57	57	24	24
Среднее значение (CO)	27,9 (20,6)	-19,4 (22,2)	26,9 (20,4)	-16,6 (22,8)	22,9 (16,3)	-20,6 (17,2)
Медиана	25,0	-15,0	25,0	-10,0	20,0	-17,5
Минимум - максимум	0 - 75	-60 - 15	0 - 65	-65 - 20	0 - 55	-55 - 5

N: число субъектов, CO: стандартное отклонение

Таблица 20А. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по группам ИМТ – 5 заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	Нормальный вес		Избыточный вес		Ожирение	
	N	СЗНК (95%-й ДИ)	N	СЗНК (95%-й ДИ)	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Неделя 4						
ПААГ-ОА	26	-13,47 (-18,62 ; -8,31)	63	-13,53 (-17,60 ; -9,47)	30	-11,66 (-18,74 ; -4,59)

	Нормальный вес		Избыточный вес		Ожирение	
Неделя 13						
ПААГ-ОА	26	-19,07 (-25,17 ; -12,97)	60	-19,75 (-23,86 ; -15,65)	29	-19,79 (-25,60 ; -13,97)
Неделя 26						
ПААГ-ОА	24	-18,97 (-25,73 ; -12,21)	61	-18,48 (-22,97 ; -13,99)	29	-18,16 (-24,59 ; -11,73)
Неделя 52						
ПААГ-ОА	24	-21,41 (-27,80 ; -15,02)	57	-16,14 (-20,97 ; -11,30)	26	-17,79 (-25,57 ; -10,02)

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ.

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между

- 5 неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат. Группа ИМТ: нормальный вес: 18,5 - 24,9 кг/м²; избыточный вес: 25 - 29,9 кг/м²; ожирение: больше чем 30 кг/м²*

Вывод к таблицам 19 и 20А

- 10 В таблицах 19 и 20А продемонстрировано, что через 52 недели после лечения субъектов в объединенной группе степеней KL 2-4 субъекты с нормальным весом, по-видимому, испытывают меньшую боль, чем субъекты с ИМТ, составляющим больше чем 25. Однако уменьшение боли также наблюдалось у субъектов с избыточным весом и с ожирением.

Таблица 20В. Субъекты с ИМТ, классифицирующим их как имеющих нормальный вес, с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки

5 ITT

Нормальный ИМТ*	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	4/14 (28,6%)	5/8 (62,5%)	1/2 (50,0%)	9/22 (40,9%)	10/24 (41,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	8/14 (57,1%)	7/8 (87,5%)	0/2 (00,0%)	15/22 (68,2%)	15/24 (62,5%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	6/14 (42,9%)	7/8 (87,5%)	0/2 (00,0%)	13/22 (59,1%)	13/24 (54,2%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	7/15 (46,7%)	4/7 (57,1%)	0/2 (00,0%)	11/22 (50,0%)	11/24 (45,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	11/15 (73,3%)	6/7 (85,7%)	0/2 (00,0%)	17/22 (77,3%)	17/24 (70,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	9/15 (60,0%)	3/7 (42,9%)	0/2 (00,0%)	12/22 (54,5%)	12/24 (50,0%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	8/13 (61,5%)	4/6 (66,7%)	0/2 (00,0%)	12/19 (63,2%)	12/21 (57,1%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	11/13 (84,6%)	5/6 (83,3%)	0/2 (00,0%)	16/19 (84,2%)	16/21 (76,2%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	10/13 (76,9%)	4/6 (66,7%)	0/2 (00,0%)	14/19 (73,7%)	14/21 (66,7%)

*Основными классификациями ИМТ взрослого человека являются недостаточный вес (ИМТ составляет меньше чем 18,5 кг/м²), нормальный вес (от 18,5 до 24,9), избыточный вес (от 25 до 29,9) и ожирение (30 и больше).

Вывод к таблице 20В: субъекты с нормальным ИМТ

Удивительно, в таблице 20В показано, что уменьшение боли на по меньшей мере **50%** по подшкале боли WOMAC улучшилось у субъектов со степенями KL 2, KL 3 и KL 2-3, имеющих нормальный ИМТ, по сравнению с субъектами со степенью KL 4, в 5 моменты времени 1 год и 2 года, и что данный эффект увеличивался с течением времени, достигая около 7%, 67% и 63% через 2 года после лечения. Следует отметить, что число субъектов в группе KL4 довольно невелико и может быть использовано для анализа тенденций. Кроме того, у субъектов с нормальным весом в группе KL3 процент уменьшения на по меньшей мере **50%** по подшкале боли WOMAC улучшился по сравнению с субъектами с KL 4 уже через ½ года.

Более того, в таблице 20В показано, что процент субъектов, у которых наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере **12** баллов, был высоким среди субъектов с нормальным весом в подгруппах KL 2, KL 3 и KL 2-3, и что данный эффект сохранялся через 2 года после лечения. Интересно, и удивительно, что 15 значительный эффект наблюдается и сохраняется к моментам времени ½ года, 1 год и 2 года у субъектов со степенью KL 3. У субъектов со степенью KL 2 с нормальным ИМТ эффект уменьшения боли стабильно возрастает от момента времени ½ года к моментам времени 1 год и 2 года у субъектов со степенью KL 2. Эффект не наблюдался у субъектов со степенью KL 4, но следует отметить, что 20 число субъектов с данной степенью было очень небольшим.

В дополнение к этому, в таблице 20В показано, что у субъектов с нормальным весом со степенями KL 2, KL 3 и KL 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере **20** баллов, и что данный эффект сохранялся через 2 года после лечения. Данный эффект еще более заметен у субъектов со степенью KL 2 в 25 моменты времени 1 год и 2 года по сравнению с уровнем боли у субъектов со степенью KL 3. Эффект не наблюдался у субъектов со степенью KL 4, но следует отметить, что число субъектов с данной степенью было очень небольшим.

Результаты и вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности

30 по WOMAC – нормальный вес:

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкалам физической функциональности и тугоподвижности WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты с нормальным весом в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты с нормальным весом в 35 подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. Единственным исключением были субъекты со степенью KL 3, у которых согласно показателю боли по подшкале тугоподвижности наблюдалось меньшее облегчение боли, чем таковое у субъектов со степенью KL 4.

Таблица 20С. Субъекты с ИМТ, классифицирующим их как имеющих избыточный вес, с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки

5 ITT

ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе*	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	4/14 (28,6%)	5/8 (62,5%)	1/2 (50,0%)	9/22 (40,9%)	10/24 (41,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	19/31 (61,3%)	11/21 (52,4%)	3/9 (33,3%)	30/52 (57,7%)	33/61 (54,1%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	15/31 (48,4%)	10/21 (47,6%)	3/9 (33,3%)	25/52 (48,1%)	28/61 (45,9%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	7/15 (46,7%)	4/7 (57,1%)	0/2 (00,0%)	11/22 (50,0%)	11/24 (45,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	17/30 (56,7%)	7/19 (36,8%)	3/8 (37,5%)	24/49 (49,0%)	27/57 (47,4%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	16/30 (53,3%)	5/19 (26,3%)	2/8 (25,0%)	21/49 (42,9%)	23/57 (40,4%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	8/13 (61,5%)	4/6 (66,7%)	0/2 (00,0%)	12/19 (63,2%)	12/21 (57,1%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	13/23 (56,5%)	8/17 (47,1%)	3/5 (60,0%)	21/40 (52,5%)	24/45 (53,3%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	13/23 (56,5%)	5/17 (29,4%)	2/5 (40,0%)	18/40 (45,0%)	20/45 (44,4%)

*Основными классификациями ИМТ взрослого человека являются недостаточный вес (ИМТ составляет меньше чем 18,5 кг/м²), нормальный вес (от 18,5 до 24,9), избыточный вес (от 25 до 29,9) и ожирение (30 и больше).

Вывод к таблице 20С: субъекты с ИМТ, свидетельствующем об избыточном весе

Удивительно, в таблице 20С показано, что уменьшение боли на по меньшей мере **50%** по подшкале боли WOMAC улучшилось у субъектов со степенями KL 2, KL 3 и KL 2-3, имеющих избыточный вес, по сравнению с субъектами со степенью KL 4, и что данный эффект увеличивался с течением времени, например, через 2 года после лечения. Следует отметить, что число субъектов в группе KL4 довольно невелико и может быть использовано для анализа тенденций.

Кроме того, в таблице 20С показано, что у субъектов со степенями KL 2, KL 3 и KL 4, имеющих избыточный вес, наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере **12** баллов, и что данный эффект сохранялся через 2 года после лечения. Данный эффект еще более заметен у субъектов со степенью KL 4 к моменту времени 2 года. Напротив, удивительный эффект наблюдается у субъектов, испытывающих уменьшение боли на по меньшей мере **20** баллов, поскольку большинство субъектов, испытывающих уменьшение боли на по меньшей мере **20** баллов, относятся к группе субъектов со степенью KL 2, по сравнению с субъектами со степенью KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. У субъектов со степенью KL 4 наблюдается меньший эффект, хотя у 29% субъектов боль уменьшается на по меньшей **20** баллов после 2 лет.

20 Результаты и вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC – избыточный вес:

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **физической функциональности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты с избыточным весом в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты с избыточным весом в подгруппе KL 4, в моменты времени 1 год и 2 года.

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **тугоподвижности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты с избыточным весом в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты с избыточным весом в подгруппе KL 4, в момент времени 1 год. В дополнение к этому, у субъектов со степенью KL 2 наблюдалось большее облегчение боли, чем у субъектов со степенью KL 4, в моменты времени ½ года и 2 года. У субъектов со степенями KL 2-3 и KL 2-4 также наблюдалось большее облегчение боли, чем у субъектов со степенью KL 4, в момент времени ½ года.

Таблица 20D. Субъекты с ИМТ, классифицирующим их как имеющих ожирение, с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ITT

ИМТ, свидетельствующий об ожирении*	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	7/18 (38,9%)	4/9 (44,4%)	2/2 (100,0%)	11/27 (40,7%)	13/29 (44,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	8/18 (44,4%)	5/9 (55,6%)	2/2 (100,0%)	13/27 (48,1%)	15/29 (51,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	8/18 (44,4%)	5/9 (55,6%)	2/2 (100,0%)	13/27 (48,1%)	15/29 (51,7%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	5/16 (31,3%)	5/9 (55,6%)	0/1 (00,0%)	10/25 (40,0%)	10/26 (38,5%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	8/16 (50,0%)	5/9 (55,6%)	1/1 (100,0%)	13/25 (52,0%)	15/29 (51,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	4/16 (25,0%)	5/9 (55,6%)	1/1 (100,0%)	9/25 (36,0%)	10/26 (38,5%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	4/11 (36,4%)	5/9 (55,6%)	1/1 (100,0%)	9/20 (45,0%)	10/21 (47,6%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	4/11 (36,4%)	6/9 (66,7%)	1/1 (100,0%)	10/20 (50,0%)	11/21 (52,4%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	3/11 (27,3%)	5/9 (55,6%)	1/1 (100,0%)	8/20 (40,0%)	9/21 (42,9%)

5 *Основными классификациями ИМТ взрослого человека являются недостаточный вес (ИМТ составляет меньше чем 18,5 кг/м²), нормальный вес (от 18,5 до 24,9), избыточный вес (от 25 до 29,9) и ожирение (30 и больше).

Вывод к таблице 20D: субъекты с ИМТ, свидетельствующем об ожирении

- Удивительно, в таблице 20D показано, что у субъектов с ожирением в подгруппах KL 2, KL 3 и KL 4 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере **50%** по подшкале боли WOMAC в моменты времени 1 год и 2 года, и что данный эффект сохранялся через 2 года после лечения. Данный эффект еще более заметен у субъектов со степенью KL 3, у которых он сохраняется на высоком уровне – около 55% – через 1 год и 2 года после лечения. Число субъектов в группе KL4 слишком мало, чтобы их можно было учесть.
- 10 Кроме того, в таблице 20D удивительно показано, что у субъектов со степенями KL 2, KL 3 и KL 4, имеющих ожирение, наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере **12** баллов, и что данный эффект сохранялся через 2 года после лечения. Данный эффект еще более заметен у субъектов со степенью KL 3 к моменту времени 2 года. Число субъектов в группе KL4 слишком мало, чтобы их можно было
- 15 учесть. Подобные удивительные эффекты наблюдаются у субъектов, испытывающих уменьшение боли на по меньшей **20** баллов, при этом данный эффект еще более заметен у субъектов со степенью KL 3 и сохраняется одинаково высоким на уровне около 55% в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.

20 Результаты и вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC – ожирение:

- Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкалам **физической функциональности и тугоподвижности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты с ожирением в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4
- 25 испытывали большое облегчение боли в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. Число субъектов в группе KL4 было слишком мало, чтобы их можно было учесть (N=1).

Возраст

30 Цель исследования

Целью данного исследования было изучение влияния на боль по WOMAC в конкретных возрастных подгруппах субъектов со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4.

Таблица 21. Сводные данные по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастной группе – возраст < 50 лет – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	Возраст < 50 лет	
	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня
Анализ выборки ИТТ (N,%)	8 (100,0)	
Базовый уровень		
N	8	
Среднее значение (СО)	46,9 (13,9)	
Медиана	47,5	
Минимум - максимум	25 - 70	
Неделя 4		
N	8	8
Среднее значение (СО)	35,6 (27,0)	-11,3 (36,4)
Медиана	30,0	-22,5
Минимум - максимум	10 - 100	-40 - 75
Неделя 12		
N	8	8
Среднее значение (СО)	28,8 (15,5)	-18,1 (21,5)
Медиана	25,0	-17,5
Минимум - максимум	15 - 65	-50 - 20
Неделя 26		
N	7	7
Среднее значение (СО)	22,1 (16,3)	-27,9 (19,3)
Медиана	20,0	-35,0
Минимум - максимум	0 - 50	-50 - 5
Неделя 52		
N	7	7
Среднее значение (СО)	13,6 (9,0)	-36,4 (17,3)
Медиана	10,0	-40,0
Минимум - максимум	0 - 25	-60 - -15

N: число субъектов, СО: стандартное отклонение

Таблица 22. Сводные данные по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастной группе – возраст 50-59 лет – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	Возраст 50-59 лет	
	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня
Анализ выборки ИТТ (N,%)	15 (100,0)	
Базовый уровень		
N	15	
Среднее значение (СО)	48,0 (14,6)	
Медиана	45,0	
Минимум - максимум	25 - 70	
Неделя 4		
N	15	15
Среднее значение (СО)	38,7 (16,5)	-9,3 (16,4)
Медиана	35,0	-10,0
Минимум - максимум	25 - 70	-35 - 35
Неделя 12		
N	14	14
Среднее значение (СО)	33,9 (13,2)	-15,7 (22,2)
Медиана	35,0	-15,0
Минимум - максимум	5 - 55	-60 - 25
Неделя 26		
N	14	14
Среднее значение (СО)	33,9 (20,9)	-15,7 (18,2)
Медиана	27,5	-15,0
Минимум - максимум	10 - 75	-50 - 15
Неделя 52		
N	10	10
Среднее значение (СО)	25,0 (14,1)	-19,5 (18,9)
Медиана	22,5	-15,0
Минимум - максимум	5 - 55	-55 - 5

N: число субъектов, СО: стандартное отклонение

Таблица 23. Сводные данные по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастной группе – возраст 60-69 лет – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	Возраст 60-69 лет	
	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня
Анализ выборки ИТТ (N,%)	47 (100,0)	
Базовый уровень		
N	47	
Среднее значение (CO)	43,5 (11,8)	
Медиана	45,0	
Минимум - максимум	20 - 70	
Неделя 4		
N	47	47
Среднее значение (CO)	30,1 (16,8)	-13,4 (15,8)
Медиана	30,0	-10,0
Минимум - максимум	0 - 65	-55 - 25
Неделя 12		
N	47	47
Среднее значение (CO)	22,4 (16,5)	-21,1 (18,6)
Медиана	25,0	-20,0
Минимум - максимум	0 - 60	-65 - 25
Неделя 26		
N	47	47
Среднее значение (CO)	23,9 (15,2)	-19,6 (17,2)
Медиана	25,0	-20,0
Минимум - максимум	0 - 55	-65 - 20
Неделя 52		
N	46	46
Среднее значение (CO)	23,6 (17,9)	-19,9 (19,6)
Медиана	20,0	-15,0
Минимум - максимум	0 - 65	-65 - 10

N: число субъектов, CO: стандартное отклонение

Таблица 24. Сводные данные по трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастной группе – возраст ≥ 70 лет – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	Возраст ≥ 70 лет	
	Абсолютные значения	Изменение от базового уровня
Анализ выборки ИТТ (N,%)	49 (100,0)	
Базовый уровень		
N	49	
Среднее значение (CO)	45,4 (14,6)	
Медиана	45,0	
Минимум - максимум	10 - 75	
Неделя 4		
N	49	49
Среднее значение (CO)	32,7 (18,1)	-12,8 (18,8)
Медиана	30,0	-10,0
Минимум - максимум	0 - 70	-65 - 20
Неделя 12		
N	46	46
Среднее значение (CO)	26,4 (17,5)	-19,1 (18,8)
Медиана	25,0	-20,0
Минимум - максимум	0 - 60	-55 - 15
Неделя 26		
N	46	46
Среднее значение (CO)	28,2 (19,4)	-16,6 (20,9)
Медиана	25,0	-10,0
Минимум - максимум	0 - 75	-65 - 20
Неделя 52		
N	44	44
Среднее значение (CO)	31,4 (22,1)	-13,2 (23,0)
Медиана	30,0	-10,0
Минимум - максимум	0 - 75	-65 - 20

N: число субъектов, CO: стандартное отклонение

Таблица 25. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастным группам – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст < 50 лет		
Неделя 4		
ПААГ-ОА	8	-12,75 (-28,38 ; 2,88)
Неделя 13		
ПААГ-ОА	8	-18,39 (-28,00 ; -8,79)
Неделя 26		
ПААГ-ОА	7	-18,97 (-36,51 ; -1,44)
Неделя 52		
ПААГ-ОА	7	-31,02 (-45,40 ; -16,63)

5 *N*: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием

10 *между неделями лечения в качестве ковариат.*

Таблица 26. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастным группам – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями

15 KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст 50-60 лет		
Неделя 4		
ПААГ-ОА	15	-10,60 (-18,21 ; -3,00)
Неделя 13		
ПААГ-ОА	14	-14,11 (-22,15 ; -6,07)
Неделя 26		
ПААГ-ОА	14	-14,76 (-24,90 ; -4,61)
Неделя 52		
ПААГ-ОА	10	-22,01 (-32,42 ; -11,60)

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Таблица 27. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастным группам – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст 60-70 лет		
Неделя 4		
ПААГ-ОА	47	-14,03 (-18,49 ; -9,58)
Неделя 13		
ПААГ-ОА	47	-22,15 (-26,70 ; -17,60)
Неделя 26		
ПААГ-ОА	47	-20,57 (-25,44 ; -15,70)
Неделя 52		
ПААГ-ОА	46	-20,67 (-25,84 ; -15,50)

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Таблица 28. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC (0-100) по возрастным группам – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст ≥ 70 лет		
Неделя 4		
ПААГ-ОА	49	-12,64 (-17,31 ; -7,98)
Неделя 13		

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
ПААГ-ОА	46	-18,57 (-23,10 ; -14,04)
Неделя 26		
ПААГ-ОА	46	-16,71 (-21,67 ; -11,75)
Неделя 52		
ПААГ-ОА	44	-13,42 (-18,65 ; -8,19)

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между

5 неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Таблица 29. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC по возрастным группам – ИТТ –

10 объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст < 50 лет		
ПААГ-ОА	7	-31,02 (-45,40 ; -16,63)
Возраст 50-59 лет		
ПААГ-ОА	10	-22,01 (-32,42 ; -11,60)
Возраст 60-69 лет		
ПААГ-ОА	46	-20,67 (-25,84 ; -15,50)
Возраст 70-79 лет		
ПААГ-ОА	34	-12,76 (-18,67 ; -6,84)
Возраст ≥ 80 лет		
ПААГ-ОА	10	-15,78 (-29,45 ; -2,11)

Таблица 30. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC по возрастным группам – ИТТ – объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст < 50 лет		

ПААГ-ОА	7	-31,02 (-45,40 ; -16,63)
Возраст 50-59 лет		
ПААГ-ОА	10	-22,01 (-32,42 ; -11,60)
Возраст 60-69 лет		
ПААГ-ОА	46	-20,67 (-25,84 ; -15,50)
Возраст ≥ 70 лет		
ПААГ-ОА	44	-13,42 (-18,65 ; -8,19)

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между

5 неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Таблица 31. Анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC по возрастным группам – ИТТ –

10 объединенные субъекты со степенями KL 2-4.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)
Возраст < 70 лет		
ПААГ-ОА	63	-21,25 (-25,52 ; -16,97)
Возраст ≥ 70 лет		
ПААГ-ОА	44	-13,42 (-18,65 ; -8,19)

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между

15 неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Вывод

В таблицах 21-31 продемонстрировано, что возраст влияет на возможность
20 субъектов из объединенной группы степеней KL 2-4 получить пользу от лечения с помощью ПААГ-ОА.

Для дальнейшего анализа влияния возраста на подгруппы степеней KL ниже представлены следующие данные в таблицах 32А-32В:

25

Таблица 32А. Субъекты возрастом меньше чем 70 лет с уменьшением боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ITT

5

Возраст (меньше чем 70 лет)	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	18/40 (45,0%)	8/25 (32,0%)	3/3 (100,0%)	26/65 (40,0%)	29/68 (42,6%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	25/40 (62,5%)	15/25 (60,0%)	2/3 (66,7%)	40/65 (61,5%)	42/68 (61,8%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	21/40 (52,5%)	14/25 (56,0%)	2/3 (66,7%)	35/65 (53,8%)	37/68 (54,4%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	19/37 (51,4%)	8/23 (34,8%)	2/3 (66,7%)	27/60 (45,0%)	29/63 (46,0%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	27/37 (73,0%)	11/23 (47,8%)	2/3 (66,7%)	38/60 (63,3%)	40/63 (63,5%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	22/37 (59,5%)	7/23 (30,4%)	1/3 (33,3%)	29/60 (48,3%)	30/63 (47,6%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	18/31 (58,1%)	10/21 (47,6%)	1/3 (33,3%)	28/52 (53,8%)	29/55 (52,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	21/31 (67,7%)	13/21 (61,9%)	2/3 (66,7%)	34/52 (65,4%)	36/55 (65,5%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	20/31 (64,5%)	9/21 (42,9%)	2/3 (66,7%)	29/52 (55,8%)	31/55 (56,4%)

Вывод – субъекты возрастом меньше чем 70 лет

В таблице 32А удивительно продемонстрировано, что уменьшение боли на по меньшей мере **50%** по WOMAC наблюдается у субъектов возрастом меньше чем 70 лет со степенями KL 2 и (или) KL 3 через 2 года после лечения. Наиболее
5 выразенный эффект наблюдается у субъектов со степенью KL 2 и возрастом меньше чем 70 лет по сравнению с субъектами со степенью KL 4 и возрастом меньше чем 70 лет.

Кроме того, в таблице 32А продемонстрировано, что по меньшей мере 60%
10 субъектов в возрасте меньше 70 лет испытывают уменьшение боли на по меньшей **12** баллов, что наблюдается во всех подгруппах через ½ года после лечения. Данные уровни сохраняются через 2 года после лечения. Процент субъектов, испытывающих уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов, является даже более высоким у субъектов со степенью KL 2 через 2 года. Незначительное
15 улучшение у субъектов со степенью KL 3 также наблюдается через 2 года по сравнению с 1 годом, в то время как исходный уровень у субъектов со степенью 4 сохраняется через 2 года.

Большой процент субъектов в возрасте меньше чем 70 лет, испытывающих
20 уменьшение боли на по меньшей мере **20** баллов, наблюдался у пациентов со степенями KL 2, 3 и 4 через ½ года после лечения. Процент субъектов, испытывающих уменьшение боли на по меньшей мере **20** баллов, еще больше увеличился у субъектов KL 2 через 2 года (64,5%), в то время как у субъектов KL 3 данный уровень снизился до около 43%. Для степени KL 4 данные показатели
25 являются неизменными на момент времени 2 года по сравнению с моментом времени ½ года.

Результаты и вывод – данные о физической функциональности по WOMAC – возраст меньше чем 70 лет:

30 Удивительно, результаты измерений параметров боли по шкале **физической функциональности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты в возрасте меньше чем 70 лет в подгруппе KL 2 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты в подгруппе KL 4, которым было меньше чем 70 лет, в моменты времени 1 год и 2 года.

35

Таблица 32В. Субъекты возрастом больше чем 70 лет с уменьшением боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC или с уменьшением боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ITT

5

Возраст (больше чем 70 лет)	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	9/23 (39,1%)	7/13 (53,8%)	3/10 (30,0%)	16/36 (44,4%)	19/46 (41,3%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	10/23 (43,5%)	8/13 (61,5%)	3/10 (30,0%)	18/36 (50,0%)	21/46 (45,7%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	8/23 (34,8%)	8/13 (61,5%)	3/10 (30,0%)	16/36 (44,4%)	19/46 (41,3%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	8/24 (33,3%)	6/12 (50,0%)	1/8 (12,5%)	14/36 (38,9%)	15/44 (34,1%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	9/24 (37,5%)	7/12 (58,3%)	2/8 (25,0%)	16/36 (44,4%)	18/44 (40,9%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	7/24 (29,2%)	6/12 (50,0%)	2/8 (25,0%)	13/36 (36,1%)	15/44 (34,1%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	8/16 (50,0%)	4/11 (36,4%)	1/5 (20,0%)	12/27 (44,4%)	13/32 (40,6%)
Уменьшение боли на по меньшей 12 баллов	7/16 (43,8%)	6/11 (54,5%)	2/5 (40,0%)	13/27 (48,1%)	15/32 (46,9%)
Уменьшение боли на по меньшей 20 баллов	6/16 (37,5%)	5/11 (45,5%)	1/5 (20,0%)	11/27 (40,7%)	31/55 (56,4%)

Вывод – субъекты возрастом больше чем 70 лет

В таблице 32В удивительно продемонстрировано, что уменьшение боли на по меньшей мере **50%** по WOMAC наблюдается у субъектов возрастом больше чем 70 лет со степенями KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 через ½ года, 1 год и 2 года после 5 лечения по сравнению с субъектами со степенью KL 4 и возрастом больше чем 70 лет. Наиболее выраженный эффект наблюдается у субъектов со степенью KL 3 и возрастом больше чем 70 лет по сравнению с субъектами со степенью KL 4 и возрастом больше чем 70 лет.

Такие же результаты стабильно наблюдаются у субъектов KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-10 4 через ½ года, 1 год и 2 года после лечения по сравнению с субъектами KL 4 в возрасте больше чем 70 лет, которые испытывают уменьшение боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов. Снова, наиболее выраженный эффект наблюдается у субъектов со степенью KL 3 по сравнению с субъектами со степенью KL 4.

15 Результаты и вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC – возраст больше чем 70 лет:

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **физической функциональности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты в 20 возрасте больше чем 70 лет в подгруппах KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. В подгруппе KL 2 наблюдалось большее облегчение боли, чем в подгруппе субъектов KL 4 возрастом больше чем 70 лет, в моменты времени 1 год и 2 года.

Удивительно, результаты измерений параметров боли по шкале **тугоподвижности** 25 WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты в возрасте больше чем 70 лет в подгруппах KL 2, KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты в подгруппе KL 4, которым было больше чем 70 лет, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.

Сравнение с гиалуроновой кислотой

Таблица 33. Апостериорный анализ: анализ изменений от базового уровня к 26-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC в выбранных подгруппах – ИТТ – степень KL 2 или 3.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)	Различие в лечении (95%-й ДИ)	р-значение
Степень KL 2 или 3				
Synvisc-One	99	-15,65 (-19,14 ; -12,17)		
ПААГ-ОА	101	-18,82 (-22,24 ; -15,39)	3,16 (-1,73 ; 8,05)	0,2041
Возраст < 70 лет				
Synvisc-One	67	-15,74 (-19,89 ; -11,58)		
ПААГ-ОА	68	-19,66 (-23,78 ; -15,55)	3,93 (-1,93 ; 9,79)	0,1872
Степень KL 2 или 3 и возраст < 70 лет				
Synvisc-One	58	-16,58 (-21,11 ; -12,06)		
ПААГ-ОА	65	-19,44 (-23,70 ; -15,17)	2,85 (-3,40 ; 9,11)	0,3679

5 *N*: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ

Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием

10 *между неделями лечения в качестве ковариат.*

Таблица 34. Апостериорный анализ: анализ изменений от базового уровня к 52-й неделе в трансформированной подшкале боли WOMAC в выбранных подгруппах – ИТТ – степень KL 2 или 3.

	N	СЗНК (95%-й ДИ)	Различие в лечении (95%-й ДИ)	р-значение
Степень KL 2 или 3				
Synvisc-One	94	-13,37 (-17,01 ; -9,73)		
ПААГ-ОА	96	-18,94 (-22,52 ; -15,35)	5,57 (0,45 ; 10,69)	0,0332
Возраст < 70 лет				
Synvisc-One	62	-13,95 (-18,26 ; -9,64)		
ПААГ-ОА	63	-21,25 (-25,52 ; -16,97)	7,30 (1,20 ; 13,40)	0,0195
Степень KL 2 или 3 и возраст < 70 лет				
Synvisc-One	54	-13,77 (-18,48 ; -9,06)		
ПААГ-ОА	60	-21,49 (-25,95 ; -17,04)	7,73 (1,18 ; 14,27)	0,0212

N: число субъектов, данные которых включены в указанный анализ. Анализ выполнялся на основе изменений от базового уровня с использованием смешанной модели для повторных измерений, включительно с фиксированными, категориальными эффектами воздействия, недель, взаимодействием между 5 неделями воздействия и местом, а также с базовым значением и взаимодействием между неделями лечения в качестве ковариат.

Вывод

В таблицах 33 и 34 продемонстрировано сравнение субъектов со степенью KL 2 или 10 3, получавших лечение – ПААГ-ОА или Synvisc-One, который представляет собой гель гиалуроновой кислоты, – и их ощущения боли через 26 и 52 недели после указанного лечения. Показано, что при обследовании субъектов с диагностированным ОА степени KL 2 или 3 и (или) субъектов в возрасте <70 лет как ПААГ-ОА, так и Synvisc-One смогли уменьшить боль. Однако ПААГ-ОА 15 продемонстрировал лучшее уменьшение боли к моменту времени 52 недели.

Результаты в подгруппах с рядом комбинаций субъектов

Ниже представлены выборочные данные, в которых два фактора скомбинированы со степенями KL.

20

Таблица 35. Субъекты возрастом меньше чем 70 лет, с ИМТ, классифицирующим их как имеющих «избыточный вес», с уменьшением боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

Возраст (меньше чем 70 лет) и ИМТ, свидетельствующий об «избыточном весе»	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	12/17 (70,6%)	1/14 (7,1%)	2/2 (100,0%)	13/31 (41,9%)	15/33 (45,5%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	12/16 (75,0%)	2/13 (15,4%)	2/2 (100,0%)	14/29 (48,3%)	16/31 (51,6%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	10/14 (71,4%)	3/12 (25,0%)	1/2 (50,0%)	13/26 (50,0%)	14/28 (50,0%)

5 ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе: 25-29,9 кг/м²

Вывод – субъекты с избыточным весом, возрастом меньше чем 70 лет

Из данных, представленных в таблице 35, видно, что на момент времени в 2 года у большего процента субъектов со степенью KL 2 с избыточным весом и возрастом меньше чем 70 лет наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по сравнению с субъектами со степенями KL 4 и 3. Примечательно, что у пациентов со степенью KL 2 было отмечено на удивление гораздо большее уменьшение боли, чем у пациентов со степенью KL 3, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. У пациентов со степенью KL 2-3 наблюдался сходный эффект в отношении боли в момент времени 2 года по сравнению с пациентами со степенью KL 4.

15

Таблица 36. Субъекты возрастом больше чем 70 лет, с ИМТ, классифицирующим их как имеющих «избыточный вес», с уменьшением боли на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

Возраст (больше чем 70 лет) и ИМТ, свидетельствующий об «избыточном весе»	Степень KL 2	Степень KL 3	Степень KL 4	Степень KL 2-3	ВСЕГО (степень KL 2-4)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	4/14 (28,6%)	5/7 (71,4%)	1/7 (14,3%)	9/21 (42,9%)	10/28 (35,7%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	3/14 (21,4%)	3/6 (50,0%)	1/6 (16,7%)	6/20 (30,0%)	7/26 (26,9%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	4/9 (44,4%)	2/5 (40,0%)	0/3 (00,0%)	6/14 (42,9%)	6/17 (35,3%)

5 ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе: 25-29,9 кг/м²

Вывод – субъекты с избыточным весом, возрастом больше чем 70 лет

Из данных, представленных в таблице 36, удивительным образом видно, что на моменты времени ½ года, 1 год и 2 года у большего процента субъектов со степенями KL 2, 3 и 2-3 с избыточным весом и возрастом больше чем 70 лет

10 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по сравнению с субъектами со степенью KL 2.

Сходные результаты были получены у субъектов возрастом больше чем 70 лет с ИМТ, свидетельствующем об «избыточном весе», у которых наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 12 или 20 баллов (данные не показаны).

15

Результаты и вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC – субъекты с избыточным весом, возрастом больше чем 70 лет

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **физической функциональности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты с

20 избыточным весом в возрасте больше чем 70 лет в подгруппах KL 3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты с избыточным весом в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2

года. У субъектов в подгруппе KL 2 с избыточным весом и возрастом больше чем 70 лет также были более улучшенные показатели, чем у субъектов в подгруппе KL 4 с избыточным весом и возрастом больше чем 70 лет, в момент времени 2 года.

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале

- 5 **тугоподвижности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты с избыточным весом в возрасте больше чем 70 лет в подгруппах KL 2, KL3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты с избыточным весом в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года и 2 года. У субъектов в подгруппе KL 3 с избыточным весом и возрастом больше чем 70 лет также были более улучшенные показатели, чем у субъектов со степенью KL 4 с избыточным весом и возрастом больше чем 70 лет, в момент времени 2 года.

Таблица 37. Субъекты мужского пола, возрастом больше чем 70 лет, с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли

- 15 WOMAC – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

Возраст (больше чем 70 лет) и мужской пол	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	3/11 (27,3%)	1/3 (33,3%)	2/8 (25,0%)	4/14 (28,6%)	6/22 (27,3%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	5/11 (45,5%)	1/2 (50,0%)	1/7 (14,3%)	6/13 (46,2%)	7/20 (35,0%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	5/7 (71,4%)	1/2 (50,0%)	1/4 (25,0%)	6/9 (66,7%)	7/13 (53,8%)

Вывод – субъекты мужского пола в возрасте больше чем 70 лет

- Из данных, представленных в таблице 37, видно, что на моменты времени ½ года, 1 год и 2 года у удивительно большего процента субъектов мужского пола в

возрасте больше чем 70 лет со степенями KL 2, 3 и (или) 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50%, по сравнению с процентом, наблюдаемым для субъектов мужского пола в возрасте больше чем 70 лет со степенью KL 4.

- 5 Подобные удивительные результаты были получены у субъектов мужского пола в возрасте больше чем 70 лет, у которых боль уменьшилась на по меньшей мере 12 или 20 баллов (данные не показаны), т. е. на моменты времени ½ года, 1 год и 2 года у удивительно большего процента субъектов мужского пола в возрасте больше чем 70 лет со степенями KL 2 и (или) 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по
- 10 меньшей мере 12 или 20 баллов, по сравнению с процентом, наблюдаемым для субъектов мужского пола в возрасте больше чем 70 лет со степенью KL 4. Данная тенденция также наблюдалась у субъектов KL 3, за исключением момента времени 2 года у субъектов с уменьшением боли на по меньшей 12 баллов, поскольку процент субъектов с уменьшением боли был равен таковому для субъектов со
- 15 степенью KL 4 (т. е. 50%). Однако число субъектов в группе KL 3 составляло всего лишь 2 субъекта на момент времени 2 года, что может объяснить данное наблюдение.

Вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC – субъекты мужского пола, возрастом больше чем 70 лет:

- 20 Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **физической функциональности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты мужского пола в возрасте больше чем 70 лет в подгруппах KL 2, KL3, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты мужского пола в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.
- 25 Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **тугоподвижности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты мужского пола в возрасте больше чем 70 лет в подгруппах KL 2, KL 2-3 и KL 2-4 испытывали большее облегчение боли, чем субъекты мужского пола в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. У
- 30 субъектов мужского пола в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 3 также были более улучшенные показатели, чем у субъектов мужского пола в возрасте больше чем 70 лет в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года и 1 год.

Таблица 38. Субъекты мужского пола с ИМТ, классифицирующим их как имеющих «избыточный вес», с уменьшением на по меньшей мере 50% по трансформированной подшкале боли WOMAC – субъекты со степенями KL 2, 3, 4, 2-3 и 2-4 – заслепленный этап – анализ выборки ИТТ.

Субъекты мужского пола и ИМТ, свидетельствующий об «избыточном весе»	Степень KL 2 n/N (%)	Степень KL 3 n/N (%)	Степень KL 4 n/N (%)	Степень KL 2-3 n/N (%)	ВСЕГО (степень KL 2-4) n/N (%)
Неделя 26 (1/2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	8/15 (53,3%)	1/10 (10,0%)	2/8 (25,0%)	9/25 (36,0%)	11/33 (33,3%)
Неделя 52 (1 год)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	8/15 (53,3%)	2/9 (22,2%)	3/8 (37,5%)	10/24 (41,7%)	13/32 (40,6%)
Неделя 104 (2 года)					
Уменьшение боли на по меньшей мере 50%	7/11 (63,6%)	3/8 (37,5%)	1/5 (20,0%)	10/19 (52,6%)	11/24 (45,8%)

5 ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе: 25-29,9 кг/м²

Вывод – субъекты мужского пола с избыточным весом

Данные, представленные в таблице 38, свидетельствуют о том, что в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года у *большого процента* субъектов мужского пола с избыточным весом со степенями KL 2 и KL 2-3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по сравнению с субъектами со степенью KL 4. У *большого процента* субъектов мужского пола с избыточным весом со степенью KL 3 наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 50% по сравнению с субъектами со степенью KL 4 в момент времени 2 года.

15

Подобные результаты были получены у субъектов мужского пола с избыточным весом, у которых боль уменьшилась на по меньшей мере 12 или 20 баллов (данные не показаны) – у субъектов со степенью KL 2 по сравнению с субъектами со степенью KL 4 в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. Что касается субъектов со степенями KL 2-3, сходные эффекты наблюдались у субъектов мужского пола с избыточным весом, которые испытывали уменьшение боли на по меньшей мере 12 баллов, но только в моменты времени ½ года и 1 год, в то время как у *большого*

20

процента субъектов мужского пола с избыточным весом наблюдалось уменьшение боли на по меньшей мере 20 баллов в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года.

Вывод – данные о физической функциональности и тугоподвижности по WOMAC –

5 субъекты мужского пола с избыточным весом:

Удивительно, результаты измерений параметров боли по подшкале **физической функциональности** WOMAC подтвердили (данные не показаны), что субъекты мужского пола с избыточным весом, принадлежащие к подгруппам KL 2, KL 2-3 и KL 2-4, испытывали большее облегчение боли, чем субъекты мужского пола с

10 избыточным весом в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. Показатели у субъектов подгруппы KL 3 также были более улучшенными по сравнению с показателями для субъектов мужского пола с избыточным весом в подгруппе KL 4, в моменты времени 1 год и 2 года.

Удивительно, результаты параметров боли по подшкале **тугоподвижности** WOMAC

15 демонстрируют (данные не показаны), что субъекты мужского пола с избыточным весом, принадлежащие к подгруппам KL 2, KL 2-3 и KL 2-4, испытывали большее облегчение боли, чем субъекты мужского пола с избыточным весом в подгруппе KL 4, в моменты времени ½ года, 1 год и 2 года. Показатели у субъектов мужского пола с избыточным весом в подгруппе KL 3 также были более улучшенными по

20 сравнению с показателями для субъектов мужского пола с избыточным весом в подгруппе KL 4, в момент времени 1 год.

Перечень литературных источников

Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteoarthritis. Ann

25 Rheum Dis 16: 494-501.

Формула изобретения

1. Полиакриламидный гидрогель для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 26 недель, например, предпочтительно на протяжении по меньшей мере 52 недель, у человека, у которого диагностирован остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.
5
2. Полиакриламидный гидрогель для применения по п. 1 на протяжении по меньшей мере 104 недель.
10
3. Полиакриламидный гидрогель для применения по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что у указанного человека диагностирован остеоартрит степени KL 2.
4. Полиакриламидный гидрогель для применения по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что у указанного человека диагностирован остеоартрит степени KL 3.
15
5. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный человек представляет собой женщину.
20
6. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный человек представляет собой мужчину.
25
7. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет меньше чем 70 лет.
8. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет.
30
9. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, составляющий меньше чем 25.
35

- 10.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, классифицированный как нормальный.
- 5 11.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе.
- 10 12.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, свидетельствующий об ожирении.
- 15 13.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC.
- 20 14.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение на по меньшей мере 12 баллов по подшкале боли WOMAC.
- 25 15.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC.
- 30 16.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале физической функциональности WOMAC.
- 30 17.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале тугоподвижности WOMAC.
- 35 18.Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе, и возраст указанного человека составляет меньше чем 70 лет.

- 5 19. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе, и возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет.
- 10 20. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-4, пп. 6-8 и пп. 13-17, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, свидетельствующий об избыточном весе, и указанный человек представляет собой мужчину.
- 15 21. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-4, п. 6 и пп. 8-17, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет больше чем 70 лет и указанный человек представляет собой мужчину.
- 20 22. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у около 40% указанных людей достигается уменьшение на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
- 25 23. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у около 50% указанных людей достигается уменьшение на по меньшей мере 12 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
- 30 24. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у около 43% указанных людей достигается уменьшение на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
- 35 25. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале физической функциональности WOMAC на около 20 баллов на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.

- 5 26. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение среднего показателя по подшкале тугоподвижности WOMAC на около 18 баллов на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
- 10 27. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что значение модуля эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 10 Па.
- 15 28. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что значение pH указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 5.
- 20 29. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что значение модуля эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 10 Па и значение pH указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 5.
- 25 30. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях.
- 30 31. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что 0,1-20 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции во внутрисуставную полость.
- 35 32. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз.

33. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что около 6,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз.

5

34. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что около 3,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз или два раза.

10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,

измененная по ст. 34 РСТ

1. Полиакриламидный гидрогель для применения в профилактике и (или) лечении остеоартрита на протяжении по меньшей мере 104 недель у человека, у которого диагностирован остеоартрит степени KL 2 и (или) степени KL 3.
2. Полиакриламидный гидрогель для применения по п. 1, отличающийся тем, что у указанного человека диагностирован остеоартрит степени KL 2.
3. Полиакриламидный гидрогель для применения по п. 1, отличающийся тем, что у указанного человека диагностирован остеоартрит степени KL 3.
4. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет не больше чем 70 лет.
5. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный человек представляет собой женщину.
6. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанный человек представляет собой мужчину.
7. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, составляющий меньше чем 25.
8. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный человек имеет ИМТ, классифицированный как нормальный.
9. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC.

10. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение на по меньшей мере 12 баллов по подшкале боли WOMAC.
11. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что у указанного человека достигается уменьшение на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC.
12. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у около 40% указанных людей достигается уменьшение на по меньшей мере 50% по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
13. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у около 50% указанных людей достигается уменьшение на по меньшей мере 12 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
14. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у около 43% указанных людей достигается уменьшение на по меньшей мере 20 баллов по подшкале боли WOMAC на 26-й неделе, предпочтительно – на 52-й неделе, еще более предпочтительно – на 104-й неделе.
15. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что значение модуля эластичности указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 10 Па.
16. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что значение pH указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 5.
17. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что значение модуля эластичности указанного

полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 10 Па и значение pH указанного полиакриламидного гидрогеля составляет больше чем около 5.

18. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях.
19. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что 0,1-20 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции во внутрисуставную полость.
20. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный полиакриламидный гидрогель вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз.
21. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что около 6,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз.
22. Полиакриламидный гидрогель для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что около 3,0 мл указанного полиакриламидного гидрогеля вводят посредством инъекции в стерильных условиях во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз или два раза.