



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109301** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 09397	(72) Винахідник(и): Хопп Міхаель (DE), Тренквальдер Клаудіа (DE)
(22) Дата подання заявки: 27.12.2011	(73) Власник(и): ЕУРО-СЕЛТІК С.А., 2, Avenue Charles de Gaulle, L-1653 Luxembourg, Luxembourg (LU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2015	(74) Представник: Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10197210.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2007/232638 A1, 04.10.2007 "Oxycodone / Naloxone Combination Tablet Reduces Opioid-induced Bowel Dysfunction In Patients With Chronic Severe Pain", Medical News Today , 27 September 2007 (2007-09-27), XP002636068 OLESEN, A. ET AL.: "IMPROVEMENT OF OPIOID-INDUCED BOWEL DYSFUNCTION (OIBD) WITH OXYCODONE/NALOXONE PROLONGED RELEASE (OXN PR) TABLETS, AS MEASURED BY THE PAC-SYM SCALE", Presentation Abstract, Montreal 2010, 13th World Congress on Pain , no. PH388 2 September 2010 (2010-09-02), XP002636069 Anonymous: "OXN PR Compared to OxyPR to Demonstrate Non-inferiority in Pain & Locomotor Function & Improvement in Symptoms of Constipation in OA Subjects", ClinicalTrials.gov , 19 April 2010 (2010-04-19), XP002636070 WO 01/58447 A1, 16.08.2001 WO 2010/103039 A1, 16.09.2010 WO 2010/003963 A1, 14.01.2010 US 47693372 A, 06.09.1988 EP 1604666 A1, 14.12.2005 WO 02/05647 A1, 24.01.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.12.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2013, Бюл.№ 17	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2011/074103, 27.12.2011	

(54) КОМБІНАЦІЯ ОПІОЇДНОГО АГОНІСТА Й ОПІОЇДНОГО АНТАГОНІСТА В ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування фармацевтичної дозованої форми, що містить опіоїдний агоніст або його фармацевтично прийнятну сіль і опіоїдний антагоніст або його фармацевтично

UA 109301 C2

прийнятну сіль, для лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона, що страждають на дискінезію, де опіоїдним антагоністом є налоксон і де дозована форма є оральною дозованою формою.

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до фармацевтичної дозованої форми, що містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст для використання у лікуванні хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому. Даний винахід додатково відноситься до використання опіоїдного агоніста в комбінації з опіоїдним антагоністом у фармацевтичній дозованій формі для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому.

Передумови створення винаходу.

Хвороба Паркінсона (ХП) є нейродегенеративним захворюванням, яке між іншим, характеризується гіпокінезією, ригідністю і тремором. Гіпокінезія як симптом ХП включає сповільнення фізичного руху (брадікінезія) і втрату фізичного руху (акінез) у крайніх випадках. Симптоми є результатами зменшеного стимулювання моторної області кори головного мозку базальними гангліями, звичайно спричиненими дією дофаміну, який продукується у допамінергічних нейронах мозку (зокрема, чорній субстанції). ХП є і хронічною, і прогресуючою.

У цей час лікування ХП базується на рівноваженні допамінергічного дефіциту шляхом застосування допамінергічних засобів, зокрема агоністів дофаміну або допамінового прекурсора L-Допи (який також згадується як "леводопа"), або комбінації допамінергічних засобів. Загальними комбінаціями допамінергічних засобів, використовуваними при ХП, є, зокрема, леводопа і берсеразид або леводопа і карбидопа. Однак, довготривале лікування пацієнтів з ХП допамінергічними засобами, зокрема, агоністами L-Допи або дофаміну призводять до дискінезії. Дискінезія є руховим розладом, який призводить до появи мимовільних рухів, подібних до тиків або хореї кінцівок та/або орофасціальних, та/або аксіальних частин тіла. Дискінезія, спостережувана при лікуванні пацієнтів з ХП L-Допою, згадується як L-Допи-індукована дискінезія (L-ID) і зустрічається в більше, ніж у половині пацієнтів з ХП після 5-10 років лікування L-Допою, з відсотком збільшення негативного впливу на пацієнтів протягом часу (для огляду, див. наприклад, Encarnacion and Hauser (2008) "Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments."; Eur Neurol; 60(2): 57-66).

Дотепер, ефективне лікування L-ID є не доступним. Повідомлення щодо застосування морфіну вказало зменшення дискінезії при дуже низьких дозах, але, однак, збільшення акінезії при більш високих дозах (див. Berg et al.; "Reduction of dyskinesia and induction of akinesia induced by морфін in two parkinsonian patients with severe sciatica."; J Neural Transm 1999; 106(7-8): 725-8). Повідомлення щодо застосування налтрексону вказало, що налтрексон при пролонгованому застосуванні навіть збільшує дискінезії (див. Samadi і ін.; "Naltrexone in the short-term decreases antiparkinsonian response to L-Dopa and in the long-term increases dyskinesias in drug-naïve parkinsonian monkeys."; Neuropharmacology 2005; 49(2): 165-73).

Крім того, пацієнти з ХП часто страждають від немоторних симптомів, зокрема болю. Біль може проявлятися на додаток до L-ID або може навіть бути індукований L-ID. Дослідження Beiske і ін. в 2009 (Beiske AG і ін.; "Pain in Parkinson's Disease: Prevalence and characteristics"; Pain 2009 Jan; 141(1-2): 173-7), показало, що 83 % пацієнтів з ХП відчували біль наступного типу: скелетно-м'язовий, дистонічний, радикально-нейропатичний і центрально-нейропатичний. Біль може бути пов'язаний з моторними флуктуаціями та у стані спокою, та/або зустрічатися незалежно від флуктуацій у пацієнтів з ХП. Здається, однак, що біль рідко лікується у такій популяції пацієнтів. У дослідженні, згаданому вище Beiske і ін., тільки 34 % пацієнтам, як повідомляли, проводили аналгетичну терапію.

Крім болю як немоторного симптому, додаткові немоторні симптоми були визнані як головні фактори, що негативно впливають на якість життя пацієнтів з ХП. Дослідження Barone і ін. (Barone P і ін.; "The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease"; Mov Disord. 2009 Aug 15; 24(11): 1641-9), показало поширеність немоторних симптомів у 98,6 % пацієнтів з ХП. Вищезгадані немоторні симптоми були, між іншим болем, порушенням шлунково-кишкової системи, що призводить до запору, порушенням сечостатевої системи, також як порушенням сну та/або психіатричними проблемами. Інші шкали, такі як NMSQuest (анкетне опитування немоторних симптомів) також документально підтверджували немоторні симптоми, такі як біль, настрій і запор і їх вплив на якість життя пацієнтів з ХП (Chaudhuri et al.; Mov Disord. 2010 Apr 30; 25(6):697-701).

Зокрема, запор у цей час розцінений як головний немоторний симптом, що часто зустрічається пацієнтів з ХП (див. наприклад, Abbott, і Petrovitch; "Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease."; Neurology 57(3); 456-62). Запор навіть обговорений як симптом, що передуює клінічному діагнозу ХП протягом багатьох років (див. Jost W (2010), "Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease."; J Neurol Sci 289(1-2):69-73 and Savica et al.; "Medical records documentation of constipation preceding Parkinson's disease: a case-Control study."; Neurology 73(21); 1752-8). Ясно, що виникнення запору ускладнює використання опіоїдів

для лікування інших немоторних симптомів, таких як біль, внаслідок запор-індукуючого ефекту опіоїдів.

Таким чином, існує сильна потреба в галузі лікування ХП, також як моторних і немоторних симптомів, пов'язаних з ХП, таких як, зокрема, біль, одночасно зменшуючи додаткові немоторні симптоми, такі як, наприклад, запор та/або слинотеча, пов'язані з ХП. Якщо пацієнти перебувають на довготривалому лікуванні L-Допою, існує, крім того, потреба в лікуванні, яке зменшує L-ІД, переважно також зменшуючи додаткові немоторні симптоми, такі як біль, запор та/або слинотеча.

Крім того, хоча багато пацієнтів реагують на допамінергічне лікування, з часом згадуване лікування може привести до небажаних побічних ефектів і таким чином існує потреба в додатковій терапії, що приводить до меншої кількості побічних ефектів та/або терапії, яка може замінити, згадуване допамінергічне лікування.

Об'єкти та скорочений опис винаходу

Відповідно, об'єктом даного винаходу є забезпечення фармацевтичної дозованої форми, що містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст для використання у лікуванні хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому.

Ще один об'єкт даного винаходу відноситься до використання опіоїдного агоніста в комбінації з опіоїдним антагоністом у фармацевтичній дозованій формі для лікування ХП та/або принаймні її одного симптому.

Ці та інші об'єкти, оскільки вони стануть очевидними з наступного опису, забезпечуються об'єктом винаходу незалежних пунктів формули винаходу. Залежні пункти формули винаходу стосуються деяких із переважних втілень даного винаходу.

В особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до фармацевтичної дозованої форми прологованого вивільнення, що містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст для використання у лікуванні хвороби Паркінсона, та/або принаймні її одного симптому.

У цьому переважному втіленні, опіоїдний агоніст вибраний із групи, що включає: морфін, оксикодон, гідроморфон, дигідроеторфін, еторфін, налбуфін, пропоксифен, нікоморфін, дигідрокодеїн, діаморфін, папаверет, кодеїн, етилморфін, фенілпіперидин, метадон, декстропропоксифен, бупренорфін, пентазоцин, тілідін, трамадол, тапентадол, гідрокодон і їх фармацевтично прийнятні солі; і опіоїдний антагоніст, вибраний із групи, що включає налтрексон, налоксон, налмефен, налорфін, налбуфін, налоксоназин, метилналтрексон, кетилциклазоцин, норбіналторфімін, налтриндол і їх фармацевтично прийнятні солі.

У переважному втіленні, що стосується оральних дозованих форм згідно з даним винаходом, опіоїдний антагоніст вибирають з опіоїдного антагоністу, який суттєво не в змозі стати системно доступним, якщо призначається перорально. Таким чином, може бути переважним, що опіоїдний антагоніст показує оральну біодоступність менше, ніж приблизно 10 %, переважно менше, ніж приблизно 5 %, більш переважно менше, ніж приблизно 3 % і найбільш переважно менше, ніж приблизно 2 %. Налоксон є особливо переважним в цьому відношенні завдяки високому пресистемному метаболізму й дуже низькій оральній біодоступності, яка, як повідомляли, була в діапазоні, що дорівнює або менше, ніж 2 %.

Може бути особливо переважним те, що опіоїдний агоніст вибраний із групи, що включає оксикодон, гідроморфон, бупренорфін, дигідроеторфін, налбуфін і їх фармацевтично прийнятні солі. Може також бути особливо переважним, що опіоїдний антагоніст вибраний із групи, що включає налтрексон, налоксон і налбуфін, і їх фармацевтично прийнятні солі.

В особливо переважному втіленні фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення включає як опіоїдний агоніст оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон як опіоїдний антагоніст або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема, якщо дозована форма є оральною дозованою формою.

У такому переважному втіленні може бути додатково переважним, що дозована форма містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному від приблизно 1 мг приблизно до 160 мг оксикодону HCl і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному від приблизно 0,5 мг до приблизно 80 мг налоксону HCl.

У згадуваному втіленні дозована форма може містити оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості, еквівалентній приблизно до 2,5 мг, приблизно до 5 мг, приблизно до 10 мг, приблизно до 15 мг, приблизно до 20 мг, приблизно до 40 мг, приблизно до 50 мг, приблизно до 60 мг, приблизно до 80 мг, приблизно до 100 мг, приблизно до 120 мг, приблизно до 140 мг, або приблизно до 160 мг оксикодону HCl. Налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути присутні у кількості, еквівалентній приблизно до 0,5 мг, приблизно до 1 мг, приблизно до 1,5 мг, приблизно до 2 мг, приблизно до 4 мг, приблизно до 5 мг, приблизно до

10 мг, приблизно до 15 мг, приблизно до 20 мг, приблизно до 40 мг, приблизно до 60 мг або приблизно до 80 мг налоксону HCl.

Є переважним, що дозована форма пролонгованого вивільнення, яка включає оксикодон і налоксон, містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль в надлишку по налоксону або його фармацевтично прийнятну сіль (що пов'язано з загальною кількістю обох активних агентів у дозованій формі). Може бути додатково переважним, що дозована форма, яка містить оксикодон і налоксон, містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль у співвідношенні в межах від приблизно 25:1 до приблизно 1:1, переважно від 10:1 до приблизно 1:1, більш переважно від 5:1 до приблизно 1:1 щодо налоксону або його фармацевтично прийнятної солі (де, абсолютна кількість активних агентів у дозованій формі є згадуваною). Може також бути переважним, що дозована форма, яка містить оксикодон і налоксон, включає оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль у масовому співвідношенні приблизно 25:1, приблизно 10:1, приблизно 5:1, приблизно 4.5:1, приблизно 4:1, приблизно 3.5:1, приблизно 3:1, приблизно 2.5:1, приблизно 2:1, приблизно 1.5:1 або приблизно 1:1 щодо налоксону або його фармацевтично прийнятної солі.

Особливо переважним є те, що дозована форма, яка містить оксикодон і налоксон, включає згадуваний оксикодон або згадувану його фармацевтично прийнятну сіль та згадуваний налоксон або згадувану його фармацевтично прийнятну сіль у масовому співвідношенні приблизно 2:1.

Таким чином, переважні втілення стосуються дозованих форм, що включають кількість, еквівалентну приблизно 2,5 мг оксикодону HCl і приблизно 1, 25 мг налоксону HCl; приблизно 5 мг оксикодону HCl і приблизно налоксону HCl 2,5 мг; приблизно 10 мг оксикодону HCl і приблизно налоксону HCl 5 мг; приблизно 20 мг оксикодону HCl і приблизно налоксону HCl 10 мг; приблизно 40 мг оксикодону HCl і приблизно налоксону HCl 20 мг; приблизно 80 мг оксикодону HCl і налоксону HCl 40 мг; і приблизно 160 мг оксикодону HCl і приблизно налоксону HCl 80 мг.

Є переважним, що дозована форма, яка містить оксикодон і налоксон (або їх фармацевтичні солі), вивільняє *in vitro*, при вимірюванні з використанням Ph. Eur. Paddle Method (Європ. Фармакопея, Лопатевий Спосіб) при 100 об/хв в 0,1 N соляній кислоті, pH 1,2 при 37 °C і, використовуючи УФ виявлення при 230 нм, від приблизно 5 мас. % приблизно до 40 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 5 мас. % приблизно до 40 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 15 хвилин; від приблизно 20 мас. % приблизно до 50 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 20 мас. % приблизно до 50 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 1 годину; від приблизно 30 мас. % приблизно до 60 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 30 мас. % приблизно до 60 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 2 години; від приблизно 50 мас. % приблизно до 80 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 50 мас. % приблизно до 80 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 4 години; від приблизно 70 мас. % приблизно до 95 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 70 мас. % приблизно до 95 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 7 годин; і більше, ніж приблизно 80 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і більше, ніж приблизно 80 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 10 годин.

В особливо переважному втіленні, що стосується *in vitro* вивільнення дозованої форми пролонгованого вивільнення, що містить оксикодон і налоксон (або їх фармацевтичні солі), згадувані дозовані форми вивільняли *in vitro* при вимірюванні з використанням Ph. Eur. Paddle Method (Європ. Фармакопея, Лопатевий Спосіб) при 100 об/хв в 0,1 N соляній кислоті, pH 1,2 при 37 °C і, використовуючи УФ виявлення при 230 нм, від приблизно 10 мас. % приблизно до 30 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 10 мас. % приблизно до 30 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 15 хвилин; від приблизно 30 мас. % приблизно до 45 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 30 мас. % приблизно до 45 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 1 годину; від приблизно 40 мас. % приблизно до 60 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 40 мас. % приблизно до 60 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 2 години; від приблизно 55 мас. % приблизно до 70 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 55 мас. % приблизно до 75 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 4 години; від приблизно 75 мас. % приблизно до 90 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 75 мас. % приблизно до 90 мас. % налоксону або його

фармацевтично прийнятної солі за 7 годин; і більше, ніж приблизно 85 мас. % оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі і більше, ніж приблизно 85 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 10 годин.

Крім того, може бути особливо переважним те, що дозована форма пролонгованого вивільнення, що містить оксикодон і налоксон, вивільняє оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль по суті з однаковою швидкістю.

В іншому переважному втіленні дозована форма містить як опіоїдний агоніст гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон, як опіоїдний антагоніст або його фармацевтично прийнятну сіль.

У такому переважному втіленні може бути переважним те, що дозована форма містить гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості, еквівалентній від приблизно 1 мг приблизно до 64 мг гідроморфону HCl і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному від приблизно 0,5 мг до приблизно 256 мг налоксону HCl. Таким чином, дозована форма може містити гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості, еквівалентній приблизно до 1 мг, приблизно до 2,5 мг, приблизно до 5 мг, приблизно до 10 мг, приблизно до 20 мг, приблизно до 30 мг, приблизно до 40 мг, приблизно до 50 мг, приблизно до 60 мг, або приблизно до 64 мг гідроморфону HCl. У комбінації, до того ж, така дозована форма може містити налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості, еквівалентній приблизно до 0,5 мг, приблизно до 1 мг, приблизно до 1,5 мг, приблизно до 10 мг, приблизно до 20 мг, приблизно до 40 мг, приблизно до 50 мг, приблизно до 60 мг, приблизно до 80 мг, приблизно до 90 мг, приблизно до 100 мг, приблизно до 120 мг, приблизно до 150 мг, приблизно до 160 мг, приблизно до 180 мг, приблизно до 200 мг, приблизно до 220 мг, приблизно до 240 мг, приблизно до 250 мг або приблизно до 264 мг налоксону HCl.

У переважних втіленнях, що стосуються дозованої форми, що містить гідроморфон і налоксон, дозована форма містить гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в масовому співвідношенні 2:1, 1:1, 1:2 або 1:3. Однак, дозована форма може також містити два згадуваних активних агентів (гідроморфон:налоксон) в 3:1, 4:1, 1:4, або 1:5 масовому співвідношенні.

Є переважним, що дозована форма, яка містить гідроморфон і налоксон (або їх фармацевтичні солі), вивільняє *in vitro*, при вимірюванні з використанням Ph. Eur. Paddle Method (Європ. Фармакопея, Лопатевий Спосіб) при 100 об/хв в 0,1 N соляній кислоті, pH 1,2 при 37 °C і, використовуючи УФ виявлення при 230 нм, від приблизно 25 мас. % приблизно до 55 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 25 мас. % приблизно до 55 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 1 годину; від приблизно 45 мас. % приблизно до 75 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 45 мас. % приблизно до 75 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 2 години; від приблизно 55 мас. % приблизно до 85 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 55 мас. % приблизно до 85 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 3 години; від приблизно 60 мас. % приблизно до 90 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 60 мас. % приблизно до 90 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 4 години; від приблизно 70 мас. % приблизно до 100 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 70 мас. % приблизно до 100 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 6 годин; більше, ніж приблизно 85 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і більше, ніж приблизно 85 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 8 годин; і більше, ніж приблизно 90 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і більше, ніж приблизно 90 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 10 годин.

Особливо переважним може бути те, що дозована форма, яка містить гідроморфон і налоксон (або їх фармацевтичні солі), вивільняє *in vitro*, при вимірюванні з використанням Ph. Eur. Paddle Method (Європ. Фармакопея, Лопатевий Спосіб) при 100 об/хв в 0,1 N соляній кислоті, pH 1,2 при 37 °C і, використовуючи УФ виявлення при 230 нм, від приблизно 30 мас. % приблизно до 50 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 30 мас. % приблизно до 50 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 1 годину; приблизно 50 мас. % приблизно до 70 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і приблизно 50 мас. % приблизно до 70 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 2 години; від приблизно 60 мас. % приблизно до 80 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 60 мас. % приблизно до 80 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 3 години; від приблизно 65

мас. % приблизно до 85 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 65 мас. % приблизно до 85 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 4 години; від приблизно 75 мас. % приблизно до 95 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і від приблизно 75 мас. % приблизно до 95 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 6 годин; більше, ніж приблизно 90 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і більше, ніж приблизно 90 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 8 годин; і більше, ніж приблизно 95 мас. % гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі і більше, ніж приблизно 95 мас. % налоксону або його фармацевтично прийнятної солі за 10 годин.

В іншому переважному втіленні дозована форма містить як опіоїдний агоніст бупренорфін або його фармацевтично прийнятну сіль та/або дигідроеторфін або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема, якщо дозована форма є трансдермальною дозованою формою.

В іншому переважному втіленні фармацевтично прийнятна сіль опіоїдного агоніста та/або опіоїдного антагоніста вибрана із групи, що включає гідрохлорид, сульфат, бісульфат, тарtrat, нітрат, цитрат, бітарtrat, фосфат, малат, малеат, гідробромід, гідродид, фумарат і сукцинат. Особливо переважною сіллю може бути хлорводнева сіль(гідрохлорид).

В іншому особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до фармацевтичної дозованої форми негайного вивільнення, що містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст для використання у лікуванні хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому.

В інших переважних втіленнях опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст таким чином представлені в фармацевтичній дозованій формі негайного вивільнення для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому з певними активними агентами (тобто, переліки опіоїдних агоністів і антагоністів, як описано вище в певних втіленнях), комбінаціями згадуваних двох активних агентів (тобто, комбінації оксикодону і налоксону; або гідроморфону і налоксону, як описано вище в певних втіленнях) відповідними кількостями (тобто, кількість оксикодону та/або налоксону, та/або гідроморфону, як описано вище в певних втіленнях) та/або співвідношенням (тобто, співвідношення оксикодон:налксон і гідроморфон:налксон, як описано вище в певних втіленнях) і їх солями, як вказано вище.

Тому потрібно мати на увазі, що всі втілення, описані вище посилення на дозовані форми пролонгованого вивільнення також описують відповідні додаткові втілення, де згадувані дозовані форми є дозованими формами пролонгованого вивільнення.

Якщо використовується дозована форма негайного вивільнення включає оксикодон і налоксон (або їх солі), може бути особливо переважним те, що згадувана дозована форма містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль у співвідношенні приблизно 2:1 до налоксону або його фармацевтично прийнятної солі.

У ще одному переважному втіленні дозована форма згідно з винаходом включає опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст як основні фармацевтично активні агенти. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

Однак, в іншому переважному втіленні, дозована форма згідно з винаходом може містити принаймні один додатковий фармацевтично активний агент, що забезпечує додатковий бажаний фармацевтичний ефект на додаток до двох активних агентів, тобто, опіоїдного агоніста та опіоїдного антагоніста. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

У ще одному переважному втіленні фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення включає матрицю пролонгованого вивільнення для досягнення пролонгованого вивільнення.

В іншому переважному втіленні дозована форма пролонгованого вивільнення включає покриття пролонгованого вивільнення для досягнення пролонгованого вивільнення активних агентів.

У ще одному переважному втіленні дозована форма пролонгованого вивільнення є осмотичною дозованою формою пролонгованого вивільнення.

Стосовно матриці дозованої форми пролонгованого вивільнення, матриця переважно містить жирний спирт та/або гідрофобний полімер, такий як алкілцелюлоза з етилцелюлозою, що є особливо переважними.

Крім того, у також переважному втіленні, дозована форма може містити додаткові фармацевтично прийнятні компоненти та/або ад'юванти, такі як, наприклад, лубриканти, наповнювачі, зв'язувальні речовини, агенти проти грудкування, барвники, ароматизатори, сурфактанти, рН-коригенти, анти-адгезивні засоби та/або їх комбінації. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

В іншому переважному втіленні дозована форма є оральною дозованою формою. Однак, дозована форма може також бути трансдермальною дозованою формою, такою як трансдермальний пластр негального та/або пролонгованого вивільнення.

У також переважному втіленні дозовану форму вибирають з групи, що включає таблетку, капсулу, мультичастинки, драже, гранули, рідину та порошок. Особливо переважною дозованою формою є таблетка або мультичастинки.

Якщо пацієнт страждає від уповільнення евакуційної функції шлунку, яка є симптомом хвороби Паркінсона, може бути переважним застосування трансдермальних або рідких дозованих форм згідно з даним винаходом.

У додатковому переважному втіленні принаймні один симптом хвороби Паркінсона, як згадано вище, вибраний з моторного симптому, включаючи дискінезію, гіпокінезію, м'язову ригідність (яка може також згадуватися як ригідність) і тремор; і немоторного симптому (NMS), включаючи дисфункцію шлунково-кишкового тракту, таку як уповільнення евакуційної функції шлунку, запор і дисфункцію кишечника, урогенітальну дисфункцію, таку як невідкладний позив до сечовипускання і ніктурія, серцево-судинні симптоми, розлади сну, втому, апатію, слинотечу, утруднення підтримування концентрації, дерматологічні розлади, психіатричні розлади, такі як депресія та занепокоєння, респіраторні симптоми, кашель, задишку і біль.

Якщо принаймні одним симптомом хвороби Паркінсона є біль, такий біль може бути вибраний із наступних: скелетно-м'язовий біль, радикулярний нейропатичний біль, центральний нейропатичний біль, дистонічний біль, (пов'язаний із хворобою Паркінсона) хронічний біль, біль, пов'язаний з флуктуаціями, нічний біль, шийно-плечовий біль, оро-фаціальний біль і біль у кінцівках або абдомінальний біль, всі з яких класифіковані як такі, що особливо пов'язані або асоційовані з ХП. Біль може спостерігатися при "включено" -фаза, "виключено" - фаза або при флуктуаціях.

У додатковому переважному втіленні даний винахід відноситься до фармацевтичної дозованої форми для використання у лікуванні принаймні одного симптому хвороби Паркінсона, вибраного з дискінезії, болю та запору. Таким чином, дозована форма може бути для використання у лікуванні дискінезії, яка довільно може бути викликана лікуванням L-Допою або іншим допамінергічним лікуванням, таким як лікування агоністами допаміну. Додатково або альтернативно, дозована форма може бути для використання у лікуванні болю та/або запору як симптомів хвороби Паркінсона. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негального вивільнення.

В усе ще іншому переважному втіленні даний винахід відноситься до фармацевтичної дозованої форми для використання у лікуванні болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Таким чином, дозована форма може бути для використання у лікуванні болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Переважно, дозована форма може бути для використання у лікуванні від помірного до сильного болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Таким чином, згадуваний біль може відбуватися внаслідок хвороби Паркінсона та/або її симптому у популяції пацієнтів з хворобою Паркінсона, та/або внаслідок принаймні одного додаткового захворювання, наприклад, пацієнт з хворобою Паркінсона страждає, наприклад, на рак. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негального вивільнення.

"Пацієнт з хворобою Паркінсона" або "пацієнт, що страждає на хворобу Паркінсона" як згадано тут, були діагностовані на хворобу Паркінсона згідно з будь-яким стандартним медичним діагностичним критерієм, наприклад, "UK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria" згідно Hughes і ін., JNNP 1992; 55:181-184. Такий пацієнт може лікуватися фармацевтичним препаратом згідно з винаходом для лікування хвороби Паркінсона та/або її симптому.

Дозована форма згідно з даним винаходом може зокрема використовуватися у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від дискінезії. Дискінезія може бути самим вираженим симптомом хвороби Паркінсона у згадуваних пацієнтів.

В особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від L-Допа індукованої дискінезії (L-ID). L-ID може бути самим вираженим побічним ефектом лікування L-Допою у згадуваних пацієнтів. У цій ситуації пацієнти з ХП можуть все ще лікуватися L-Допою, але можуть додатково лікуватися дозованою формою згідно з даним винаходом, щоб лікувати дискінезію, індувану L-Допою. В іншому втіленні такі пацієнти можуть бути повністю переведені на дозовану форму згідно з даним винаходом.

У ще одному особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають на дискінезію, викликану допамінергічним лікуванням. Дискінезія, викликана допамінергічними засобами, може

бути самим вираженим побічним ефектом допамінергічного лікування у згадуваних пацієнтів. У цій ситуації пацієнти з ХП можуть все ще лікуватися допамінергічними засобами, але можуть додатково лікуватися дозованою формою згідно з даним винаходом, щоб лікувати дискінезію. В іншому втіленні такі пацієнти можуть бути повністю переведені на дозовану форму згідно з даним винаходом.

В особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають на дискінезію, викликану агоністом допаміну. У цій ситуації пацієнти з ХП можуть все ще лікуватися агоністом допаміну, але можуть додатково лікуватися дозованою формою згідно з даним винаходом, щоб лікувати дискінезію.

В особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають на дискінезію, викликану L-Допою, у комбінації з бенсеразидом або карбідопою. У цій ситуації пацієнтів з ХП можна усе ще лікувати L-Допою/бенсеразидом або L-Допою/карбідопою, але можна додатково лікувати дозованою формою згідно з даним винаходом, щоб лікувати дискінезію.

Дозована форма згідно з даним винаходом може також використовуватися у пацієнтів з хворобою Паркінсона, де згадувані пацієнти не одержували лікування опіоїдами раніше.

В ще одному переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, пов'язаного із хворобою Паркінсона.

В ще одному переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, пов'язаного із хворобою Паркінсона, де згадуваний біль не може лікуватися у згадуваних пацієнтів подальшим збільшенням дози допамінергічного засобу, тому що це збільшення одночасно привело б до посилення побічних ефектів внаслідок допамінергічного впливу. Таким чином, згадувані пацієнти можуть уже лікуватися допамінергічними засобами, але усе ще страждати від болю певною мірою, що потребує додаткового лікування болю; згадуване лікування може досягатися дозованою формою згідно з даним винаходом.

Дозована форма згідно з даним винаходом може зокрема використовуватися у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, пов'язаного із хворобою Паркінсона, де згадуваний біль не може лікуватися у згадуваних пацієнтів подальшим збільшенням дози допамінергічного засобу, тому що це збільшення одночасно призвело б до посилення побічних ефектів внаслідок допамінергічного впливу, тому терапія допамінергічними засобами повинна буде бути припинена.

У ще одному переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, де згадуваний біль не буде лікуватися дозованою формою, що містить опіоїдний агоніст у пацієнтів, які не страждають на хворобу Паркінсона.

В особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, викликаного дискінезією як симптомом хвороби Паркінсона або дискінезією, викликану допамінергічним лікуванням. У цій особливій популяції пацієнтів може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом для лікування допамінергічно індукованого болю, одночасно лікуючи допамінергічно індуковану дискінезію.

В особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, викликаного L-ІД (як побічний ефект лікування L-Допою хвороби Паркінсона). У цій особливій популяції пацієнтів може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом для лікування L-ІД індукованого болю, одночасно лікуючи L-ІД.

У переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від наступних: скелетно-м'язовий біль та/або радикулярний нейропатичний біль, та/або центральний нейропатичний біль, та/або дистонічний біль та/або хронічний біль та/або пов'язаний з флуктуацією біль, та/або нічний біль, та/або шийно-плечовий біль, та/або оро-фаціальний біль, та/або біль у кінцівках або абдомінальний біль, де всі згадувані типи болю пов'язані з ХП і можуть бути хронічними.

Дозована форма згідно з даним винаходом може також використовуватися у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які страждають від запору як симптому хвороби Паркінсона. У таких пацієнтів з ХП запор може відбуватися внаслідок моторних проблем (наприклад, нездатність управляти м'язовими скороченнями) та/або може бути наслідком ушкодження автономної нервової системи; однак, запор не відбувається внаслідок лікування опіоїдним агоністом. Таким

чином, згадувані пацієнти можуть також бути визначені, як пацієнти, які страждають від запору як симптому ХП, де згадувані пацієнти не одержували лікування опіоїдами раніше.

Може бути особливо переважним призначення дозованої форми згідно з даним винаходом пацієнтам з хворобою Паркінсона, які страждають від болю та запору, як визначено вище. Може бути додатково особливо переважним призначення дозованої форми згідно з даним винаходом пацієнтам з хворобою Паркінсона, які страждають від болю і дискінезії, як визначено вище. Може також бути переважним призначення дозованої форми згідно з даним винаходом пацієнтам з хворобою Паркінсона, які страждають від запору і дискінезії, як визначено вище. Може бути переважним призначення дозованої форми згідно з даним винаходом пацієнтам з хворобою Паркінсона, які страждають від болю, запору і дискінезії, як визначено вище.

В особливо переважному втіленні може використовуватися дозована форма згідно з даним винаходом у пацієнтів з ХП, які переносять лікування допамінергічними засобами (або їх комбінаціями, такими як L-ДОПА і бенсеразид, або L-ДОПА і карбідopa), але все ще страждають від ХП або симптомів ХП (таких як біль або дискінезія, або запор) до такого рівня, що потрібно додаткове лікування, де подальше збільшення дози допамінергічного засобу не можливе внаслідок збільшення побічних ефектів, пов'язаних з цим. Такі пацієнти можуть таким чином лікуватися допамінергічними засобами і дозованою формою згідно з даним винаходом.

Як згадано вище, даний винахід в іншому об'єкті також відноситься до використання опіоїдного агоніста та опіоїдного антагоніста у фармацевтичній дозованій формі для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

У цьому об'єкті, агоніст в переважному втіленні може бути вибраний із групи, що включає: морфін, оксикодон, гідроморфон, дигідроеторфін, еторфін, налбуфін, пропоксифен, нікоморфін, дигідрокодеїн, діаморфін, папаверет, кодеїн, етилморфін, фенілпіперидин, метадон, декстропропоксифен, бупренорфін, пентазоцин, тілідін, трамадол, тапентадол, гідрокодон і їх фармацевтично прийнятні солі. Опіоїдний антагоніст, використовуваний у комбінації з опіоїдним агоністом, може бути переважно вибраний із групи, що включає налтрексон, налоксон, налмефен, налорфін, налбуфін, налоксоназинен, метилналтрексон, кетилциклазоцин, норбіналторфін, налтриндол і їх фармацевтично прийнятні солі.

У переважному втіленні оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль використовуються у фармацевтичній дозованій формі для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

В іншому переважному втіленні гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль використовуються у фармацевтичній дозованій формі для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

В інших переважних втіленнях опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст можуть використовуватися у фармацевтичній дозованій формі для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому з певними активними агентами, комбінаціями згадуваних двох активних агентів, відповідні кількості та/або співвідношення, їх солі і т.п. є такими, як викладено вище в першому аспекті, що стосується дозованих форм. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

У додатковому переважному втіленні опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст використовуються у фармацевтичній дозованій формі для лікування принаймні одного симптому хвороби Паркінсона, вибраного з болю, запору і дискінезії, де дискінезія довільно є L-ІД. Дозована форма може бути пролонгованого вивільнення або негайного вивільнення.

Короткий опис фігур

Фігура 1 показує діаграму дослідження I, описаного у прикладі 1.

Фігура 2 показує графіки візитів у дослідженні I, описаному у у прикладі 1.

Фігура 3 показує лікування на різних фазах у дослідженні I (3A: перед-рандомізаційна вводна фаза (відкрита), лікування, доза і спосіб застосування; 3B: подвійні сліпі фази, експериментальне лікування, доза і спосіб застосування; 3C: дослідження подвійної сліпої фази, еталонне лікування, доза і спосіб застосування).

Фігура 4 показує розподіл учасників в дослідженні I (рандомізація учасників).

Фігура 5 показує розподіл учасників у дослідженні I.

Фігура 6 показує діаграму дослідження II, описаного в прикладі 2.

Фігура 7 показує графіки візитів і процедури в дослідженні II, описаному в прикладі 2.

Фігура 8 показує лікування на різних фазах у дослідженні II (8A: Використання ОхуPR протягом фаз; 8B: подвійне сліпе лікування, Подвійна Сліпа Фаза; лікування, доза і спосіб

застосування; 8C: відкрите лікування; Фаза Продовження; лікування, доза і спосіб застосування; 8D: подвійне сліпе лікування; Подвійна Сліпа Фаза; лікування, доза і спосіб застосування).

Фігура 9 показує розподіл учасників в подвійно-сліпому дослідженні II вибірки оцінки безпеки.

5 Фігура 10 показує розподіл учасників у дослідженні II.

Фігура 11 показує дизайн дослідження, описаний в прикладі 4.

Фігура 12 показує скринінг досліджуваної популяції при першому візиті прикладу 4 (посилаючись на Таблицю 1 у прикладі 4).

10 Фігура 13 показує графік візитів від рандомізації до кінця дослідження, описаного в прикладі 4 (посилаючись на Таблицю 2 у прикладі 4).

Детальний опис винаходу

15 Даний винахід частково базується на тому, що несподівано знайдено, що фармацевтична дозована форма, яка містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст, може використовуватися для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому, зокрема L-ІД, болю й запору.

Визначення

Перш, ніж деякі із втілень даного винаходу будуть описані більш детально, введені наступні визначення.

20 Як використовується в описі і формулі, форми однини "а" і "an" також включають відповідні форми множини, якщо контекст чітко не диктує інакше. Таким чином, наприклад, термін "дискінезія" можна також віднести до "дискінезій".

Терміни "біля" і "приблизно" у контексті даного винаходу означають інтервал точності, який буде зрозумілим для фахівця, щоб усе ще гарантувати технічний ефект вказаної ознаки. Термін зазвичай вказує відхилення від зазначеного числового значення $\pm 10\%$ і переважно $\pm 5\%$.

25 Потрібно мати на увазі, що термін "що містить" не є обмежувальним. Для цілей даного винаходу термін "що складається з", як вважається, є переважним втіленням терміна "що містить". Якщо надалі група є визначеною, щоб включати принаймні певне число втілень, це також призначено, щоб охопити групу, яка переважно складається тільки із цих втілень.

30 У цьому контексті термін "продовжане вивільнення" відноситься до фармацевтичних композицій, що демонструють більш повільне вивільнення активних агентів, чим фармацевтичні композиції звичайного вивільнення, застосовувані тим же самим шляхом. Продовжане вивільнення досягається спеціальною розробкою композиції та/або технологією виготовлення. Загалом, "дозовані форми продовжаного вивільнення" у контексті даного винаходу означають, що опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст вивільняються з фармацевтичної дозованої форми протягом продовженого періоду часу.

35 Термін "негайне вивільнення", як використовується тут, відноситься до фармацевтичних композицій, що демонструють вивільнення активних речовин, які навмисно не змінені спеціальною розробкою композиції та/або технологією виготовлення. Це буде викладено в подробицях додатково нижче.

40 Для цілей даного винаходу термін "опіоїдний агоніст" є взаємозамінним з терміном "опіоїдний анальгетик" і включає один агоніст або комбінацію більше, чим одного опіоїдного агоністу; частковий агоніст; їх стереоізомери; їх етери або естери; суміш будь-яких з вищезгаданих.

45 Опіоїдні агоністи, використовувані в даному винаході, включають, але не обмежуються: алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, безитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфін, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил бутірат, дипіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, еторфін, декстропропоксифен, дигідроеторфін, фентаніл і похідні, гідроксон, гідроморфон, 50 гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мирофін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, налбуфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверет, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, фенілпіперидин, пімінодин, піритрамід, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, 55 суфентаніл, тілідин, трамадол, тапентадол, їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати, суміші будь-якого з попередніх і т.п.

Як використовується тут, термін "опіоїдний антагоніст" включає один антагоніст або комбінацію більше, чим одного опіоїдного антагоністу. Опіоїдні антагоністи взагалі протидіють ефекту опіоїдних агоністів.

Опіюїдні антагоністи відповідно до даного винаходу можуть бути вибрані із групи, що включає: налоксон, метилналтрексон, алвімопан, налтрексон, метилналтрексон, налмефет, налорфін, налбуфін, налоксоназин, кетилциклазоцин, норбеналторфемін, налтриндол, 6-р-налоксол і 6-р-налтроксон, їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати, суміші будь-якого з попередніх, і т.п. Може бути переважним застосування опіюїдного антагоністу, що має низьку оральну біодоступність, такого як налоксон.

Потрібно відзначити, що налорфін і налбуфін перелічені серед опіюїдних агоністів й серед опіюїдних антагоністів, тому що обидві сполуки демонструють агоністичні, так само як і антагоністичні властивості. Таким чином, і налорфін і налбуфін діють на капа-рецептори агоністично, тоді як на мю-рецептори вони діють антагоністично.

Якщо посилання робиться на "опіюїдний агоніст" (такий як, наприклад, оксикодон) або "опіюїдний антагоніст" (такий як, наприклад, налоксон), це завжди також включає посилання на фармацевтично прийнятну сіль вільної основи цього фармацевтично активного агента, якщо конкретно не вказано, що посилання на фармацевтично активний агент повинно відноситися тільки до вільної основи.

Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються: неорганічні кислотні солі, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідรอยодид, сульфат, бісульфат, фосфат і т.п.; органічні кислотні солі, такі як форміат, ацетат, трифторацетат, малат, малеат, тартрат, бітартрат, фумарат, сукцинат, цитрат і т.п.; сульфонати, такі як метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, і т.п.; амінокислотні солі, такі як аргінат, аспарагінат, глутамат і т.п., і солі металів, такі як сіль натрію, калієва сіль, сіль цезію і т.п.; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, магнієва сіль і т.п.; солі органічних амінів, такі як сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, N,N'-дибензилетилендіамінова сіль і т.п.

"Хвороба Паркінсона", як згадано тут, посиляється на загальноприйняте визначення цієї хвороби в медичній галузі. Таким чином, Хвороба Паркінсона (ХП) є нейродегенеративним захворюванням, яке може бути охарактеризоване моторними симптомами й немоторними симптомами. Моторні симптоми головним чином включають дискінезію, гіпокінезію, м'язову ригідність і тремор, де гіпокінезія включає брадикінезію й навіть акінезію. Немоторні симптоми включають серед інших біль, запор, уповільнення евакуації вмісту шлунка, депресію і розлади сну. Внаслідок побічних ефектів лікування L-Допою, багато пацієнтів з ХП також страждають від дискінезій, індукованих L-Допою (L-ID). Взагалі, пацієнти, які лікувалися допамінергічними засобами, таким як агоністи допаміну, можуть також страждати від дискінезій. Для цілей даного винаходу L-ID або допамінергічно-індукована дискінезія можуть також згадуватися як симптом ХП.

"Лікування хвороби Паркінсона" має бути трактовано як посилання на загальне поліпшення або навіть одужання пацієнта з ХП або на послаблення ХП. Таке поліпшення/одужання або послаблення може або бути виявлене суб'єктивним відчуттям пацієнта або зовнішніми спостереженнями.

"Лікування симптому хвороби Паркінсона" має бути трактовано як посилання на один або більш конкретний симптом ХП, який може бути поліпшений, полегшений або навіть вилікуваний дозованою формою. Знову, таке полегшення, послаблення або одужання може або бути виявлено суб'єктивним відчуттям пацієнта або зовнішніми спостереженнями, зокрема клінічним оглядом. Як згадано вище, такі симптоми можуть взагалі бути розділені на моторні симптоми і немоторні симптоми з певними згаданими вище симптомами. Ясно, що більше, ніж один симптом може бути поліпшений дозованою формою таким чином, що вона може використовуватися для лікування принаймні одного симптому ХП.

Термін "допамінергічні засоби", як використовується тут, відноситься до речовин, звичайно використовуваних, для лікування ХП. Це включає прекурсори допаміну (такі як L-ДОПА), агоністи допамінових рецепторів (такі як лізурид і перголід) і інгібітори, наприклад, декарбоксилаза ароматичної L-амінокислоти або Допа-декарбоксилаза (такі як бенсеразид і карбідоба), так само як їх комбінації.

Як згадано, між іншим, в "сукупності даних і способах" розділу дослідження PRIAMO Barone і інші (див. вище, сторінка 1642-1643), є певні шкали і способи обстеження, щоб оцінити ХП і її симптоми, наприклад, для встановлення немоторних симптомів. Таким чином, існують затверджені шкали і способи, за якими це може бути оцінене, чи є, наприклад, полегшення щодо немоторних симптомів (використовуючи, наприклад, затверджене анкетне опитування NMS для ХП, що полягає з 30 пунктів у дев'ятьох різних областях (NMSQuest [див. вступну частину PRIAMO-дослідження] або затверджене анкетне опитування, що складається з 12 областей NMS, як згадано в сукупності даних від PRIAMO-дослідження), чи покращилася

моторна нездатність (використовуючи, наприклад, уніфіковану оцінювальну шкалу ХП, частину III, UPDRS-III) або чи покращилася якість життя (використовуючи, наприклад, 39 пунктів анкетного опитування ХП, PDQ-39).

Винахідники несподівано знайшли, що дозована форма, яка містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст, може зокрема використовуватися для лікування L-ІД, болю та/або запору.

Відносно болю потрібно мати на увазі, що біль може бути симптомом ХП (наприклад, так званий "не пов'язаний" біль, який не відбувається внаслідок дискінезії), та/або індукований дискінезією, зокрема L-ІД, як побічний ефект лікування ХП, як викладено вище.

Щодо запору потрібно мати на увазі, що запор може бути симптомом ХП (як наведено вище, він навіть обговорений як симптом, що передує ХП), та/або може бути побічним ефектом активного агента, використовуваного для лікування ХП. Таким чином, якщо запор відповідає симптому ХП, що може передувати ХП, згадуваний запор не є пов'язаний з або викликаний активними агентами такими, як, наприклад, опіоїдні агоністи. Однак, він може бути полегшений дозованою формою згідно з даним винаходом. Однак, якщо, наприклад, біль, як симптом ХП та/або індукований L-ІД, лікується опіоїдним аналгетиком, це може часто супроводжуватися виникненням запору як побічного ефекту опіоїдного аналгетика. Очевидно, цього побічного ефекту, який міг би навіть бути сприяючим погіршенню вже існуючого запору у пацієнта з ХП, потрібно уникнути, і запор повинен бути полегшений. Це може досягатися призначенням дозованої форми даного винаходу, що включає опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст.

Динаміка вивільнення дозованої форми

Загалом, динаміка вивільнення дозованої форми може бути, між іншим, визначена тестом вивільнення *in vitro*.

Щодо цього, термін "вивільнення *in vitro*" відноситься до швидкості вивільнення, при якій фармацевтично активний агент, наприклад, оксикодон HCl, вивільняється з фармацевтичної композиції, коли *in vitro* швидкість вивільнення тестується лопатевим способом згідно з Європейською Фармакопеею, як описано в Ph. Eur. 2.9.3 6 видання. Швидкість лопатевої мішалки встановлена при 100 об/хв в модельованій шлунковій рідині (SGF) як середовищі розчинення при pH 1,2. Аліквоти середовища розчинення збирали у відповідних пунктах часу та аналізували ВЕРХ з C18 колонкою, елюювали 30 mM фосфатним буфером а ацетонітрилі (70:70; pH 2,9) зі швидкістю потоку 1,0 мл/хв і виявляли при 220 нм. Термін "Модельована Шлункова Рідина, pH 1,2" відноситься до 0,1 N HCl, pH 1,2. Звичайно, середнє значення шести вимірювань надане для певного вивільнення в певному пункті часу.

На відміну від "негайного вивільнення", "пролонговане вивільнення" дозованої форми відповідно до даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які вивільняють *in vitro* <75 мас. % фармацевтично активних агентів, а саме, опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст за 45 хв.

У контексті даного винаходу термін "негайне вивільнення" відноситься до фармацевтичних композицій, що демонструють вивільнення активної субстанції (ій), які навмисно не модифіковані спеціальною розробкою композиції та/або технологією виготовлення. Для оральних дозованих форм це означає, що профіль розчинності активної субстанції (ій) залежить по суті від її (іх) суттєвих властивостей. Як правило, термін "негайне вивільнення" відноситься до фармацевтичних композицій, які вивільняють *in vitro* > 75 мас. % фармацевтично активного агента (ів) за 45 хв.

Властивості пролонгованого вивільнення можуть бути отримані різними засобами, такими як покриття, яке потім визначається як покриття пролонгованого вивільнення, матриця, яка тоді визначається як матриця пролонгованого вивільнення або, наприклад, осмотична структура фармацевтичної композиції.

Щоб одержати властивості "пролонгованого вивільнення" зазвичай використовують матеріали, які, як відомо, пролонгують вивільнення з дозованої форми, що включає, наприклад, матрицю пролонгованого вивільнення та/або покриття пролонгованого вивільнення. Типові приклади викладені далі нижче. Природа "матеріалу пролонгованого вивільнення" може залежати від того, чи досягнуті властивості вивільнення "матрицею пролонгованого вивільнення" або "покриттям пролонгованого вивільнення". Термін "матеріали пролонгованого вивільнення" у такий спосіб описує матеріали обох типів. Термін "матеріал матриці пролонгованого вивільнення" вказує, що матеріал використовується для того, щоб одержати матрицю пролонгованого вивільнення. Аналогічно, термін "матеріал покриття пролонгованого вивільнення", вказує, що матеріал використовується для того, щоб одержати покриття пролонгованого вивільнення.

Термін "композиція матриці пролонгованого вивільнення" відноситься до фармацевтичної композиції, що включає принаймні один матеріал пролонгованого вивільнення, і принаймні

опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст як два фармацевтично активних агенти. В "композиції матриці пролонгованого вивільнення", "матеріали пролонгованого вивільнення" комбіновані з фармацевтично активними агентами, щоб утворити суміш, з якої фармацевтично активні вивільнялися протягом пролонгованого періоду часу, такого як, наприклад, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 або 24 години.

Потрібно мати на увазі, що матеріал, як будуть вважати, буде діяти як матеріал пролонгованого вивільнення, якщо профіль розчинності фармацевтично активних агентів буде уповільнений у порівнянні з композицією негайного або звичайного вивільнення. Якщо матеріал пролонгованого вивільнення може використовуватися для виробництва матриці пролонгованого вивільнення, його вважають матеріалом матриці пролонгованого вивільнення.

Фармацевтично прийнятні ексціпієнти, які використовуються, щоб пристосувати вже пролонговане вивільнення до певного профілю, не обов'язково вважаються матеріалами пролонгованого вивільнення.

Потрібно мати на увазі, що матриця пролонгованого вивільнення не обов'язково складається тільки з фармацевтично активних агентів і матеріалу пролонгованого вивільнення. Крім того, матриця пролонгованого вивільнення може включати фармацевтично прийнятні ексціпієнти, такі як наповнювачі, лубриканти, гліданти, і т.д. Приклади таких ексціпієнтів викладені нижче.

Термін "композиція покриття пролонгованого вивільнення" відноситься до фармацевтичної композиції, що включає принаймні один матеріал пролонгованого вивільнення і опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст як два фармацевтично активних агенти. В "композиції покриття пролонгованого вивільнення", "матеріали пролонгованого вивільнення" розташовують на фармацевтично активних агентах, щоб утворити дифузійний бар'єр. Крім того, у композиції матриці пролонгованого вивільнення, активні агенти не змішані ретельно із матеріалом пролонгованого вивільнення, і покриття пролонгованого вивільнення не утворює тривимірну структуру, у межах якої розподілені активні агенти. Як вважається, матеріал пролонгованого вивільнення утворює шар вище активних агентів. Фармацевтично активні агенти вивільняються з композиції покриття пролонгованого вивільнення протягом пролонгованого періоду часу, такого як, наприклад, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 або 24 годин.

Потрібно мати на увазі, що матеріал, як будуть вважати, буде діяти як матеріал пролонгованого вивільнення, якщо профіль розчинності фармацевтично активних агентів буде уповільненим у порівнянні з композицією негайного або звичайного вивільнення. Якщо матеріал пролонгованого вивільнення може використовуватися для виробництва покриття пролонгованого вивільнення, його вважають як матеріал покриття пролонгованого вивільнення.

Фармацевтично прийнятні ексціпієнти, які використовуються, щоб пристосувати вже пролонговане вивільнення до певного профілю, не обов'язково вважаються матеріалами пролонгованого вивільнення.

Коли згадується, що покриття пролонгованого вивільнення розташоване на фармацевтично активних агентах, це не має бути розглянуто як припущення, що таке покриття обов'язкове буде безпосередньо нашарованим на таких фармацевтично активних агентах. Звичайно, якщо фармацевтично активні агенти, опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст, є нашарованими на носії, такі, як гранули *nu-Pareil*, покриття може бути розташоване безпосередньо на них. Однак, фармацевтично активні агенти можуть також бути спочатку вкраплені в шар полімеру або, наприклад, матрицю пролонгованого вивільнення. Потім покриття пролонгованого вивільнення може бути розташоване на, наприклад, гранулах, які включають матрицю пролонгованого вивільнення або на таблетках, які виготовлені з таких гранул, наприклад, компресією.

Фармацевтична композиція із покриттям пролонгованого вивільнення може бути отримана, комбінуючи фармацевтично активні агенти з носіями, такими як гранули *non-Pareil* і розташовуючи покриття пролонгованого вивільнення на згаданих комбінаціях. Таке покриття може бути виготовлене з полімерів, таких як етери целюлози із етилцелюлозою, що є переважними, акрилові смоли, інші полімери та їх суміші. Такі покриття пролонгованого вивільнення можуть включати додаткові ексціпієнти, такі як пороутворювачі, зв'язувальні речовини і т.п.

Крім того, зрозуміло, що термін "композиція матриці пролонгованого вивільнення" не виключає фармацевтичні композиції із матрицею пролонгованого вивільнення і додатковим покриттям пролонгованого вивільнення, розташованим на матриці. Аналогічно, термін "композиція покриття пролонгованого вивільнення" не виключає фармацевтичні композиції із покриттям пролонгованого вивільнення, яке розташоване на матриці пролонгованого вивільнення.

Термін "дозована форма пролонгованого вивільнення" відноситься до форми призначення фармацевтичної композиції даного винаходу, що містить два фармацевтично активних агенти, тобто, опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст у формі пролонгованого вивільнення як, наприклад, у формі "композиції матриці пролонгованого вивільнення", у формі "композиції покриття пролонгованого вивільнення", їх комбінації або в інших інших композиціях пролонгованого вивільнення, таких як осмотичні композиції. Терміни "композиція матриці пролонгованого вивільнення" і "дозована форма пролонгованого вивільнення" можуть бути використані поперемінно, якщо дозована форма пролонгованого вивільнення складається по суті із композиції матриці пролонгованого вивільнення. Це означає, що дозована форма пролонгованого вивільнення може включати на додаток до матриці пролонгованого вивільнення, наприклад, косметичні покриття і фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як наповнювачі, лубриканти, і т.д.

Для деяких втілень термін "матриця дозованої форми пролонгованого вивільнення" може вказувати, що дозована форма містить матрицю пролонгованого вивільнення, як єдину структуру, що є відповідальною за пролонгване вивільнення. Це, однак, не виключає, що дозована форма може містити частину негайного вивільнення.

Для деяких втілень термін "покриття дозованої форми пролонгованого вивільнення" може вказувати, що дозована форма містить покриття пролонгованого вивільнення, як єдину структуру, що є відповідальною за пролонгване вивільнення. Це, однак, не виключає, що дозована форма може містити частину негайного вивільнення.

Швидкості вивільнення, що вказуються завжди, відносяться до композиції, такої як монолітна таблетка або мультичастинки. Швидкості вивільнення будуть вибрані таким чином, що фармацевтична композиція може застосовуватися, наприклад, два рази в день або один раз у день, тобто, кожні 12 годин або кожні 24 години. Як правило, вивільнення буде зустрічатися дифузійно через матрицю пролонгованого вивільнення та/або покриття, ерозію пролонгованої матриці та/або покриття або їх комбінацій.

Термін "суттєво рівна швидкість вивільнення" як використовується тут означає, що два активні агенти, тобто, опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст (їх або солі) вивільняються з дозованої форми таким чином, що % їх вивільнення відхиляється не більше, ніж приблизно 20 %, переважно, не більше, ніж приблизно 15 % і, найбільш переважно, не більше ніж приблизно 10 %. У самому переважному втіленні, тобто, приблизно в 10 % діапазоні, це означає, наприклад, для дозованої форми пролонгованого вивільнення, що містить оксикодон і налоксон, що, якщо приблизно 20 % оксикодону або фармацевтично прийнятної солі вивільняються з дозованої форми *in vitro* після 15 хвилин, налоксон буде вивільнений у межах діапазону від приблизно 10 % приблизно до 30 %, найбільш переважно приблизно 20 % за 15 хвилин.

Матеріали вивільнення

Наступний опис прийнятних матеріалів повинен вважатися, як не обмежувальний. Скоріше матеріал вивільнення може бути будь-яким матеріалом, який, як відомо, має властивості пролонгованого вивільнення активних агентів, опіоїдного агоніста та опіоїдного антагоніста, утворених у дозовану форму.

Матеріали матриці пролонгованого вивільнення

Прийнятні матеріали для включення в матрицю пролонгованого вивільнення, щоб забезпечити матрицю дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст, включають:

(а) Гідрофільні або гідрофобні полімери, такі як смоли, етери целюлози, акрилові смоли й похідні протеїну. Із цих полімерів переважні етери целюлози, зокрема алкілцелюлози. Дозована форма може прийнятно містити між 1 мас. % і 80 мас. % одного або більше гідрофільних або гідрофобних полімерів.

(b) Заміщені або незаміщені вуглеводні, такі як жирні кислоти, жирні спирти, гліцеринові естери жирних кислот, масла, воски. Вуглеводні, що мають крапку плавлення між 25 і 90 °C, переважні. Вуглеводні можуть бути довголанцюговими (C₈-C₅₀, переважно C₁₂-C₄₀) вуглеводнями. Вуглеводні можуть бути перетравлюваними. Масла й воски можуть бути рослинними, тваринними, мінеральними або синтетичними маслами й восками. Із цих вуглеводневих матеріалів переважні жирні (аліфатичні) спирти. Дозована форма може прийнятно містити до 60 мас. % принаймні один перетравлюваний, довголанцюговий вуглеводень.

(c) Поліалкіленгліколі. Дозована форма може відповідно містити до 60 мас. % одного або більше поліалкіленгліколів.

У переважному втіленні фармацевтичні дозовані форми, як описано в даному винаході, будуть використовувати дифузійну матрицю для досягнення пролонгованого вивільнення опіоїдного агоніста та опіоїдного антагоніста з фармацевтичної дозованої форми.

Для цього дифузійна матриця може бути виготовлена зі гідрофобного полімеру та/або жирного спирту C_{12} - C_{36} .

Що стосується гідрофобного полімеру, використовують гідрофобний етер целюлози й зокрема може бути переважна етилцелюлоза.

Що стосується жирного спирту, переважно використовують лаурил, міристил, стеарил, цетилстеарил, церил та/або цетиловий спирт. Використання стеарилового спирту є особливо переважним.

Особливо переважне втілення відноситься до фармацевтичних дозованих форм, у яких властивості пролонгованого вивільнення опіоїдного агоніста та опіоїдного антагоніста забезпечені дифузійною матрицею, яка виготовлена зі гідрофобного полімеру, такого як етилцелюлоза і жирний спирт. Матриці деяких із переважних втілень винаходу, які можуть, наприклад, бути виготовлені з вищезгаданої комбінації етилцелюлози і стеарилового спирту, будуть по суті не здатними до розбухання дифузійними матрицями. Термін "суттєво не здатні до розбухання дифузійні матриці" вказує, що матриця буде по суті неерозивною, тобто, що розмір матриці не буде значно збільшуватися при контакті з рідинами. Як правило, об'єм не здатних до розбухання дифузійних матриць збільшиться максимально до 100 %, переважно максимально до 75 %, більш переважно максимально до 50 %, ще більш переважно максимально до 25 % і найбільш переважно максимально до 10 % або максимально до 5 % в об'ємі після контакту з водним розчином.

Фармацевтичні дозовані форми, які включають гідрофобний полімер з гідрофобними етерами целюлози, такими як етилцелюлоза, що є переважна як основна або один з компонентів для забезпечення пролонгованого вивільнення дифузійної матриці, не здатної до розбухання, будуть використовувати кількість такого полімеру між 5-20 мас. %, переважно між 6 і 15 мас. % і більш переважно між 7-10 мас. %. Відсотки вказують кількість утворюючого матрицю матеріалу щодо загальної маси фармацевтичної дозованої форми.

Фармацевтичні дозовані форми, які включають жирний спирт як основу або один з компонентів для забезпечення дифузійної матриці пролонгованого вивільнення, будуть використовувати кількість жирного спирту в матриці між 10-40 мас. %, переважно між 15-35 мас. % і більш переважно між 17-25 мас. %. Ці відсотки знову вказують кількість жирного спирту, базуючись на загальній масі дозованої форми.

Фахівці в даній галузі, знають про те, що така матриця пролонгованого вивільнення може також містити інші фармацевтично прийнятні інгредієнти й ексціпієнти, які загальноприйнятні у фармацевтичній галузі, такі як лубриканти, наповнювачі, зв'язувальні речовини, агенти проти грудкування, барвники, ароматизатори, сурфактанти, рН-коригенти, анти-адгезивні засоби і засоби, сприяючі гранулюванню. Ці ексціпієнти не будуть типово виявляти істотного впливу на загальний режим вивільнення фармацевтичної дозованої форми.

Типові приклади наповнювачів(розріджувачів) включають наступні: лактоза, переважно безводна лактоза, глюкоза, сахароза, крохмаль та їх гідролізати, мікрокристалічна целюлоза, целатоза, цукрові спирти, такі як сорбітол або манітол, солі кальцію як гідрофосфат кальцію, дикальцій-або трикальцій фосфат. Гранульовальні засоби, включають між іншим повідон. Агенти проти грудкування і лубриканти включають між іншим вискодисперсний кремній, тальк, оксид магнію, стеарат кальцію, стеарат магнію, стеарил фумарат натрію, гідратовану касторову олію й гліцерил дибегенат. Зв'язуючі можуть включати гідроксипропілметил целюлозу (гіпромелоза), гідроксипропіл целюлозу, гідроксиетил целюлозу, полівінілпіролідон (повідон), вініловий естер оцтової кислоти (коповідон) і натрій карбоксиметилцелюлозу. Атиадгезивні агенти можуть включати моностеарат гліцерину. Крім того, на основі матриці дозована форма може, наприклад, включати косметичне покриття.

Матеріали покриття пролонгованого вивільнення

Як згадано вище, характеристики пролонгованого вивільнення фармацевтичної дозованої форми можуть також бути досягнуті плівковим покриттям, яке контролює вивільнення активних агентів з дозованої форми. Для цього фармацевтична дозована форма може містити носій, який пов'язаний з опіоїдним агоністом й опіоїдним антагоністом. Наприклад, можна використовувати гранули non-Pareil, цукрові гранули і т.д. на та/або в яких розташовані фармацевтично активні агенти.

Такі носії, асоційовані з активними агентами можуть потім покриватися оболонкою, яке забезпечує характеристики пролонгованого вивільнення. Прийнятний матеріал покриття

пролонгованого вивільнення включає гідрофобні полімери, такі як етери целюлози та/або поліакрилатні смоли. Етилцелюлоза може бути переважною.

Покриття пролонгованого вивільнення можуть включати інші компоненти, такі як гідрофільні речовини, включаючи гідрофільні полімери, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), поліетиленгліколі і т.д. Ці компоненти можуть використовуватися, щоб пристосувати характеристики пролонгованого вивільнення покриття. У випадку, наприклад, ГПМЦ, речовини можуть діяти як пороутворювачі. Покриття може, звичайно, також включати додаткові фармацевтично прийнятні ексципієнти, наприклад, як викладено вище для матриць.

Матеріали негайного вивільнення

Типові фармацевтично прийнятні ексципієнти, використовувані в дозованих формах негайного вивільнення є наступними: дезінтегранти, розріджувач, лубриканти, гліданти, анти-адгезивні засоби, пластифікатори, барвники, ароматизатори, зв'язуючі, рН-коригенти й т.п. Ці ексципієнти (за винятком дезінтегрантів) повинні бути вибрані таким чином, що вони суттєво не змінюють швидкість негайного вивільнення *in vitro*.

Для фармацевтичних композицій даного винаходу може бути переважним те, щоб включати принаймні розріджувач і довільно дезінтегрант як фармацевтично прийнятні ексципієнти, зокрема, якщо фармацевтичні композиції даного винаходу надані як таблетка. Може також бути переважним для фармацевтичних композицій даного винаходу те, щоб включати принаймні дезінтегрант і довільно розріджувач як фармацевтично прийнятні ексципієнти, зокрема, якщо фармацевтичні композиції даного винаходу надані як таблетка.

Може бути додатково переважним те, щоб використовувати ексципієнти, які діють і як дезінтегрант і як розріджувач.

Дезінтегрант, наприклад, гарантує, що таблетка після призначення швидко розпадеться так, що активні агенти стали легкодоступними для абсорбції.

Розріджувачі можуть бути вибрані з, але не обмежені лактозою, такою як моногідрат лактози, безводна лактоза, крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль, пептизований крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, глюкоза, Манітол, Мальтитол, Starlac® (розпилення сушінням 85 % лактози, 15 % кукурудзяного крохмалю), сахароза, солі кальцію як гідрофосфат кальцію або будь-які комбінації вищезгаданих.

Дезінтегранти можуть бути вибрані з, але не обмежені, між іншим; Starlac® (розпилення сушінням 85 % лактози, 15 % кукурудзяного крохмалю), кроскармелози, така як натрій-кроскармелоза, гліколят крохмаль натрію, кросповідон, альгінова кислота, або низько заміщена гідроксипропілцелюлоза.

Комбінація лактози і крохмалю, такого як продукт Starlac® може бути особливо переважним, оскільки це комбінує властивості наповнювача і дезінтегранта.

Гліданти і лубриканти можуть бути вибрані, але не обмежені, між іншим, високодисперсним кремнієм, тальком, оксидом магнію, стеаратом магнію, стеарил фумаратом натрію і т.д.

Агенти проти грудкування і лубриканти включають, між іншим, високодисперсний кремній, тальк, оксид магнію, стеарат магнію, стеарил фумарат натрію і т.д.

Якщо фармацевтичні композиції даного винаходу надані як таблетка, вони можуть бути покриті з метою ідентифікації косметичним покриттям. Такі покриття не виявлять істотного впливу на властивості негайного вивільнення фармацевтичних композицій відповідно до винаходу.

Переважно, можна використовувати комбінацію, наприклад, крохмалю і лактози як дезінтегрант. Одна тільки лактоза може одночасно функціонувати як наповнювач. Зокрема, переважне втілення покладається на продукт Starlac®, комбінація лактози 85 мас. % і крохмалю 15 мас. %, які можуть функціонувати і як дезінтегрант, і як наповнювач. Комбінований наповнювач/дезінтегрант може міститися в межах фармацевтичної композиції в кількості від приблизно 40 мас. % приблизно до 90 мас. %, переважно, в кількості від приблизно 50 мас. % приблизно до 85 мас. % і ще більш переважно, в кількості від приблизно 60 мас. % приблизно до 80 мас. %, виходячи із маси композиції. Ці кількості зокрема застосовуються, якщо ексципієнт, що має подвійну функцію і як дезінтегрант, і як наповнювач, такий як Starlac®, використовується.

Винахід тепер ілюструється щодо певних прикладів. Ці приклади не повинні, однак, бути розглянуті як обмежуючі.

Приклади

Приклад 1: Полегшення запору й болю у пацієнтів з ХП: Дослідження I

Ціль: головною метою дослідження I повинно було продемонструвати те, що в учасників з помірним до сильного не злоякісним болем, які отримують OXN PR (оксиодон + налоксон у дозованій формі пролонгованого вивільнення), є полегшення симптомів запору, як визначено

Індексом Кишкової Функції (ІКФ) у порівнянні із учасниками, що одержують тільки Оху PR (оксикодон у дозованій формі пролонгованого вивільнення). Вторинна мета полягала в тому, щоб оцінити Середній Біль у учасників за останні 24 Години, що визначали при кожному візиті подвійно-сліпого дослідження під час лікування OXN PR у порівнянні з ОхуPR, вимірюючи по Шкалі Інтенсивності Болю. Три пацієнти, які страждають від хвороби Паркінсона, були серед учасників, що брали участь у дослідженні.

Загальний дизайн і план дослідження: Дослідження I було рандомізованим (1:1 співвідношення), подвійно-сліпим, контрольованим за допомогою двох плацебо, паралельно-груповим, мультицентровим, 12-тижневим дослідженням, щоб продемонструвати полегшення симптомів запору у учасників, які отримують оксикодон еквівалентно 60-80 мг/день як OXN PR у порівнянні із учасниками, що приймають тільки один ОхуPR.

Пацієнти повинні мати незлоякісний біль, який піддається лікуванню опіоїдним аналгетиком і, повинні мати запор, вторинний щодо лікування опіоїдами. Достатня кількість учасників була запланована, щоб зареєструвати до рандомізації 266 учасників, із учасниками, рандомізованими щодо OXN PR і ОхуPR (133 учасника/групу).

Три пацієнти, які страждають від хвороби Паркінсона, брали участь у дослідженні; два з них були в групі ОхуPR, тоді як один пацієнт з ХП був у групі OXN PR.

Це дослідження було скомпоноване із трьох фаз: Фаза попередньої рандомізації, Подвійна Сліпа Фаза, і Фаза Продовження. Основне дослідження складалося з Фази Попередньої Рандомізації і Подвійної Сліпої Фази. Фаза Попередньої Рандомізації включала 2 періоди: Скринінговий Період і Вводний Період. Скринінговий Період залучав проспективне оцінювання й був призначений для підготовки учасників до участі у Вводному Періоді. Вводний Період призначався, щоб титрувати ОхуPR до аналгетичного ефекту, конвертувати до лаксативного дослідження, підготувати учасники до участі в Подвійній сліпій Фазі, і дозволити ідентифікацію ефективної дози для терапевтичного дослідження, що буде використовуватися після рандомізації. Подвійна Сліпа Фаза призначалася, щоб продемонструвати безпеку й ефективність OXN PR проти ОхуPR у полегшенні симптомів запору, вторинних щодо лікування від помірного до сильного незлоякісного болю. Доступна для учасників, які завершили Подвійну Сліпу Фазу, Фаза Продовження призначалася, щоб оцінити віддалену безпеку OXN PR протягом 52 додаткових тижнів.

Оцінки ефективності були зібрані в щоденниках і під час періодичних візитів. Первинна змінна ефективності була Індексом Кишкової Функції (ІКФ). Вторинні змінні ефективності були середніми балами ректальної і дефекаційної субшкали PAC-SYM (PACOI), PAC-SYM (b), Загального Відчуття Пацієнтом Змін (PGIC) і Шкали Інтенсивності Болю.

Безпеку оцінювали, використовуючи побічні ефекти (ПЕ, вивчені внаслідок спонтанних повідомлень, інтерв'ю із пацієнтами, або щоденників пацієнтів), клінічні лабораторні результати, показники життєво важливих функцій, медичний огляд, електрокардіограму (ЕКГ) і SOWS. Оцінки середнього по сукупності і дисперсії генеральної сукупності для РК параметрів оксикодону і налоксону отримані, використовуючи нелінійну модель із змішаними ефектами, тобто, підхід сукупності РК, використовуючи до 3 зразків на учасника.

До розподілу в групі лікування в подвійній сліпій фазі дослідження, учасники і дослідники були анонімізовані. Також спонсорський штат, який буде залучений в обробку даних і статистичний аналіз для цього дослідження, був анонімізований до розподілу в групі лікування. Лікування маскувалося способом контролювання за допомогою двох плацебо, завдяки чому учасникам, які повинні отримати OXN PR, давали OXN PR і плацебо ОхуPR, і учасникам, які повинні отримати ОхуPR давали ОхуPR і плацебо OXN PR. Відповідна діаграма дослідження представлена на Фіг. 1.

Фаза попередньої рандомізації: тривалість Фази Попередньої Рандомізації становила до 42 днів. Фаза попередньої рандомізації, що включає Скринінговий Період і Вводний Період, призначалася для (a) оцінювання критеріїв включення/виключення, (b) конвертування попереднього дослідження опіоїдної терапії до відкритого ОхуPR і титрування до ефективної аналгетичної дози 60-80 мг/ ОхуPR/день, (c) конвертування попереднього дослідження лаксативної терапії до лаксативного(послаблюючого) дослідження, що буде використовуватися в рутинному дослідженні запору, і (d) ідентифікування дози терапевтичного дослідження, яке буде використовуватися під час Подвійної Сліпої Фази.

Скринінговий період: Скринінговий Період міг тривати 14 днів. Щоб мати право ввійти в Скринінговий Період, учасники повинні мати принаймні 18 років й мати задокументовану історію від помірного до сильного хронічного незлоякісного болю, який вимагає цілодобової опіоїдної терапії (еквівалент оксикодону 60-80 мг/день). При Візиті 1, учасники піддавалися повній оцінці

на придатність для дослідження (тобто, усі критерії включення/виключення) і ті, хто придатний ввійти у Вводний Період.

Вводний Період: Вводний Період тривав 7-28 днів. При Візиті 2, у підготовлених учасників була своя опіоїдна терапія перед дослідженням, конвертована до відкритого ОхуPR, який титрували до ефективної аналгетичної дози. У підготовлених учасників також була своя лаксативна терапія перед дослідженням, конвертована на бісакодил 10 мг/день, прийнятий не раніше, ніж через 72 години після останнього ВМ як невідкладна допомога при запорі. 7-Денна вихідна оцінка у Вводному Періоді почалася не раніше дня конверсії початкової дози на ОхуPR.

Початкова стартова доза відкритого ОхуPR була розрахована, конвертуючи загальну добову дозу учасника їх попереднього опіоїда до еквівалентної оксикодону PR. Загальна добова кількість еквівалентної дози оксикодону PR була розділена на 2 і округлена до приблизно 10 мг, щоб визначити дози кожні 12 год. Учасники приймали ОхуPR у відкритому дослідженні кожні 12 годин. Асиметричне дозування було дозволено тільки в групі дозування ОхуPR 70 мг/день, де AM і PM дози не були ідентичні. ОхуPR призначали q4h PRN. Якщо учасник послідовно приймав більше, чим дві дози на день препарату екстреної терапії ОхуPR при нападі болю, то збільшували дозу ОхуPR. Учасники, яким потрібно більше, чим 80 мг ОхуPR для адекватної аналгезії під час Вводної фази, вибули з дослідження.

Учасники були зобов'язані показувати, що вони одержували ефективну аналгетичну дозу протягом останніх 7 днів Вводного Періоду і мали менше, ніж 3 CSBM-NS в цей час (вихідна оцінка).

Після Візиту 2 могли бути проведені додаткові візити для титрування до ефективної аналгезії.

Учасники, у яких досягалася адекватна аналгезія при дозі ОхуPR між 60-80 мг/день і мали підтверджений запор, пов'язаний з опіоїдами, мали право бути рандомізованими й ввійти в Подвійну Сліпу Фазу. Щоб продовжити дослідження й ввійти в Подвійну Сліпу Фазу, учасники повинні підтвердити відповідність усім критеріям придатності й демонструвати згоду з прийняття відкритого ОхуPR і завершення щоденників.

Максимальна тривалість Вводного Періоду (включаючи вихідну оцінку, під час якої учасники отримували підтримуючу стабільну дозу ОхуPR) становила 28 днів. Якщо після 28 днів Вводного Періоду, учасник не досягав стабільного контролю болю, отримуючи > 80 мг/день ОхуPR, не мав підтвердженого пов'язаного з опіоїдом запору або не відповідав іншим критеріям включення/виключення, учасник не входив у Подвійну Сліпу Фазу, вибував із дослідження і відновляв лікування попереднього дослідження після консультації з дослідником. Якщо учасник вибував із дослідження рано (до Візиту 8), то кінець візиту дослідження (Візит 8 оцінювання) проводився якомога швидше після рішення закінчити участь.

Подвійна Сліпа Фаза: Подвійна Сліпа Фаза тривала 12 тижнів. При Візиті 3, учасники, які досягали стабільного контролю болю у Вводному Періоді і мали підтверджений запор, пов'язаний з опіоїдами, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для Подвійно-сліпого терапевтичного дослідження (тобто, OXN PR або ОхуPR) кожні 12 годин.

Дослідники забезпечили інструкціями учасників щодо терапевтичного дослідження й дозування лаксативних засобів. Учасники були конвертовані з ефективної дози ОхуPR, встановленої під час Вводного Періоду до еквівалентної дози (у мг оксикодон пролонгованого вивільнення в день) подвійно-сліпого терапевтичного дослідження постадійним способом протягом 4 днів в межах першого тижня Подвійної Сліпої Фази. Учасники ухвалювали свою першу дозу подвійно-сліпого терапевтичного дослідження ввечері 3 Візиту.

Дозування експериментального препарату було кожні 12 год. з фіксованою дозою; AM і PM дози, могли бути симетричним або асиметричним (70 мг/день). Відкритий ОхуPR надавався як додаткова терапія (тобто, препарати невідкладної допомоги). ОхуPR призначали q4h PRN. Якщо учасник послідовно приймав більше, чим дві дози на день препарату екстреної терапії ОхуPR при нападі болю, то лікування оксикодоном пролонгованого вивільнення збільшували у дозі. Якщо доза вище 80 мг оксикодону PR/день була необхідна, збільшення дози у способі контролювання за допомогою двох плацебо до 120 мг/день оксикодону PR під час Подвійної Сліпої Фази було дозволене (учасникам при дозі 80 мг титрували до 100 мг/день оксикодону пролонгованого вивільнення; учасникам при 100 мг/день оксикодону PR збільшували дозу до 120 мг/день оксикодону пролонгованого вивільнення).

Під час Подвійної Сліпої Фази учасникам дозволили приймати тільки пероральний бісакодил 10 мг/день через 72 години після останнього ВМ як невідкладна допомога при запорі. Інші лаксативні засоби, за винятком добавок волокон або засобів збільшення об'єму, були дозволені.

Учасники отримували подвійно-сліпе терапевтичне дослідження протягом приблизно 12 тижнів. Візити дослідження відбувалися в Дні 8, 15, 29, 57, і 85 ± 3 дні діапазону дослідження (див. Фіг. 2).

Учасники заповнювали щоденники, щоб зібрати дані функції кишечника, вимір болю у балах і використання лаксативних засобів. Препарати невідкладної терапії реєстрували на картонному аркуші засобів невідкладної терапії. Модифіковані SOWS завершувалися в щоденнику протягом першого тижня Подвійної Сліпої Фази. Модифіковані SOWS були також зібрані при Візитах 3 і 4.

Учасники поверталися до Візиту 8, щоб закінчити процедури Кінця Дослідження. Оцінювання задоволеності лікуванням було завершено при цьому візиті. Додаткові візити до дослідницького центру проводилися, якщо розглядалися як необхідні для добробуту учасника.

Учасники, які не були толерантними до терапевтичного дослідження, вибували з дослідження. Співробітники дослідницького центру усували учасника від дослідження, і учасник повертався до клініки для адекватної терапії згідно із стандартом лікування. Якщо учасник, вибував із дослідження рано (до Візиту 8), то кінець візиту дослідження (Візит 8 оцінки) проводився якомога швидше після прийняття рішення закінчити участь.

Вибір Популяції Дослідження: учасники мали від помірного до сильного хронічний незлоякісний біль, який вимагає цілодобової опіоїдної терапії (оксикодон PR, еквівалентна доза 60-80 мг/день), і також мали запор, вторинний до лікування опіоїдами. Приблизно 266 учасників були рандомізовані в Подвійну Сліпу Фазу. Адекватна кількість учасників була піддана скринінгу у Фазі Попередньої Рандомізації, щоб досягти цю чисельність вибірки.

Критерії Включення: учасники, які були включені у дослідження, відповідали всім наступним скринінговим критеріям:

- Чоловік або жінка віком принаймні 18 років або старше.

- Жінка менше, ніж один рік пост-менопаузи, повинна мати негативний серологічний тест на наявність вагітності, зареєстрований до першої дози терапевтичного дослідження, не бути в лактаційному періоді, і згодна використовувати адекватну й надійну контрацепцію протягом дослідження.

- Від помірного до сильного хронічний незлоякісний біль, який вимагає цілодобової опіоїдної терапії (еквівалент оксикодону 60-80 мг/день).

- Учасники, які вимагають продовження щоденної опіоїдної терапії й, імовірно, мають переваги від III стадії WHO опіоїдної терапії на період дослідження.

- Учасники повинні добровільно припинити їх поточний режим опіоїдної аналгезії.

- Учасники повинні були повідомити про запор, викликаний або погіршений опіоїдами.

- Учасники повинні добровільно припинити їх поточний режим лаксативної терапії.

- Учасники повинні були використовувати пероральний бісакодил як лаксативний препарат невідкладної допомоги. Препарат невідкладної допомоги був дозволений не раніше, чим через 72 години після останньої дефекації учасника (BM).

- Учасники, які приймають щоденно добавки з волокон або засоби збільшення об'єму, мали право, якщо вони могли б бути підтримані стабільною дозою й режимом протягом дослідження, і, на думку дослідника, бажали і здатні підтримати адекватну гідратацію.

- Учасники, які згодні і здатні брати участь у всіх аспектах основного дослідження, включаючи використання пероральних препаратів, завершення оцінювання учасників, регулярні візити до клініки, проведення телефонних контактів, і згода з вимогами протоколу що підтверджується письмовою згодою на основі повної інформації.

- Учасники із перед-дослідницькими неопіоїдними аналгетиками, і всіма іншими супутніми ліками, включаючи препарати для лікування депресії, які, які вважалися стабільними, розглядалися як необхідні для добробуту учасника, як очікували, залишалися незмінними на протязі усього Подвійно-сліпого Періоду Дослідження, і спостерігалися дослідником, мали право.

Критерії Виключення: учасники, які повинні бути виключеними з дослідження, були тими, хто відповідав кожному з наступних скринінговим критеріям:

- Вагітні (позитивний β -hCG тест) або лактуючі жінки.

- Будь-яка історія гіперчутливості щодо оксикодону, налоксону або подібним.

- Будь-яке протипоказання до бісакодилу.

- Учасники з ознаками значних морфологічних розладів шлунково-кишкового (гастроінтестинального) тракту, наприклад, кишкова непрохідність, стриктури) або будь-які захворювання/стани, які пошкоджують прохідність кишечника (наприклад, ілеус, гіпотиреоз).

- Учасники з раковим болям.

- Активне зловживання алкоголем або наркотиками та/або історія зловживання опіоїдами.

- Учасники з Ревматоїдним Артритом (РА).

- Учасники з ознакою клінічно нестабільного захворювання, як визначено історією хвороби, клінічними лабораторними тестами, результатами ЕКГ, і медичним оглядом, що, на думку дослідника, запобігає включенню в дослідження.

5 - Учасники з проявами недостатності функції печінки/нирки після входження в дослідження, позначаються як рівні аспартатамінотрансферази (АСТ; SGOT), аланінамінотрансферази (АЛТ; SGPT), або рівні лужної фосфатази більше в три рази верхньої межі норми; гамаглутамілтранспептидазм (GGT або GGTP) ≥ 5 раз верхньої межі норми; рівень загального білірубину за межами діапазону норми; та/або рівень креатинину за межами діапазону норми або > 2 мг/дл, або на думку дослідника, печінкова або ниркова недостатність у тій мірі, що

10 унеможливорює участь у цьому дослідженні.
 - Учасники, які потребують лікування при діагнозі синдрому подразненого кишечника (СПК).
 - Учасники, які одержують снотворні засоби або інші засоби, пригнічуючі центральну нервову систему, які, на думку дослідника, можуть являти загрозу додаткового пригнічення ЦНС з досліджуваною опіоїдною терапією.

15 - Учасники, які одержують замісну опіоїдну терапію при опіоїдній наркоманії (наприклад, метадон або бупренорфін).

- Учасники, які брали участь у клінічному дослідженні, що залучає нову хімічну сполуку або експериментальний лікарський засіб протягом 30 днів після входження в дослідження (визначений як початок Скринінгового Періоду).

20 - Учасники, які приймають тепер або приймали налоксон або налтрексон протягом 30 днів після входження в дослідження (визначений як початок Скринінгового Періоду).

- Хірургічне втручання протягом 2 місяців до початку Скринінгового Періоду, або заплановане хірургічне втручання протягом 12-тижневої Подвійної Сліпої Фази, яке, можливо, погіршило моторику ЖКТ або біль.

25 Критерії для Входження в Подвійну Сліпу Фазу: учасники, які були включені у Подвійну Сліпу Фазу дослідження, були тими, хто відповідав усім наступним скринінговим критеріям:

- Учасники продовжували задовольняти скринінговим критеріям Включення/Виключення.
 - Доза ОхуPR Учасника була між 60-80-мг/день.

30 - Учасники оцінили свій біль ("середній біль" за останні 24 години) як ≤ 4 за 0-10 шкалою з менше, ніж або рівним двом дозам оксикодону негайного вивільнення (ОхуPR) як невідкладної терапії в день або протягом протягом трьох останніх днів або протягом чотирьох з останніх семи днів.

- Учасники повинні мати підтверджений запор, пов'язаний з опіоїдами, який був визначений як наявність менше, ніж 3 CSBM-NS протягом останніх 7 днів.

35 - Учасники продемонстрували згоду із використанням лаксативних препаратів, приймаючи Відкритий ОхуPR і заповнюючи щоденники.

Графік візитів і Процедура: Фігура 2 представляє графік візитів і процедури дослідження.

Оцінки ефективності були зібрані в щоденниках і під час періодичних візитів.

40 Первинна змінна ефективності: Індекс Кишкової Функції Учасника (Індекс Кишкової Функції (ІКФ)) за шкалою був середнім арифметичним значенням наступних (оцінені при кожному Візиті):

45 1) Полегшеність дефекації (числова аналогова шкала [NAS], 0=легко/без утруднень; 100=серйозне утруднення); 2) Відчуття неповного випорожнення кишечника (NAS, 0=немає зовсім, 100=дуже сильне); 3) Особиста самооцінка запору (NAS, 0=немає зовсім, 100=дуже сильний). Кожне з питань відноситься до останніх 7 днів для учасника.

Вторинна змінна ефективності: Шкала Інтенсивності Болю - Середній Біль за останні 24 Години, як оцінено при кожному візиті подвійно-сліпого дослідженні (Шкала 0-10, 0=немає болю; 10=сильний біль).

50 Призначене Лікування: терапевтичне дослідження включає будь-який лікарський засіб (и) на апробації, включаючи еталонний лікарський засіб (и) й плацебо, але не включає препарати невідкладної допомоги. Розподіл досліджуваних препаратів й препаратів невідкладної допомоги міг бути пристосований під час дослідження або Дослідником у самостійних центрах після попередньої консультації зі Спонсором, або Спонсором у всіх центрах, як необхідно, щоб уникнути ризику зловживання або диверсії. Учасники приймали свою першу дозу експериментального препарату вдома в час їх регулярно запланованої дози лікування.

55 Лікування, застосовуване в дослідженні, представлено в наступних розділах.

60 Вводний Період Пре-рандомізації: Вводний Період Фази Попередньої Рандомізації призначався, щоб конвертувати опіоїдну терапію попереднього дослідження у Відкритий ОхуPR і титрувати до ефективної аналгетичної дози (60-80 Мг/ОхуPR/день), конвертувати лаксативну терапію попереднього дослідження в лаксативне дослідження, що буде використовуватися в

рутинному дослідженні запору, і ідентифікувати дозу експериментального препарату, що буде використовуватися під час Подвійної Сліпої Фази.

Початкова доза відкритого ОхуPR була розрахована, конвертуючи загальну добову дозу учасника попередніх опіоїдів до еквівалентної оксикодону PR. Загальна добова еквівалентна доза оксикодону PR була розділена на 2 і округлена до приблизно 10 мг, щоб визначити кожні 12 год. дози. Учасники повинні були приймати відкритий ОхуPR кожні 12 годин. Асиметричне дозування було дозволено тільки при дозі 70 мг/день, поки максимальна доза оксикодону у день не перевищувала 80 мг.

Учасникам дозволили приймати ОхуPR у якості невідкладної допомоги; кожні 4 години він міг бути прийнятий. Якщо учасник послідовно приймав більше, чим дві дози на день препарату екстреної терапії ОхуPR при нападі болю, то терапія оксикодоном пролонгованого вивільнення була посилена. Учасники при 80 мг ОхуPR у день, які потребують більше, ніж 2 екстрені дози ОхуPR протягом 3 наступних днів під час Вводної фази, повинні були бути вибуті з дослідження.

Вводна Фаза Перед-рандомізаційного Періоду показана на Фіг. 3А.

При Візиті 2 учасники були звільнені від 2 тижнів терапії. Якщо учаснику потрібно титрування до різної дози ОхуPR, учасника повертали для незапланованого візиту. Крім того, візит для доповнюючої терапії міг бути запланований протягом 2 тижнів Після Візиту 2. При цьому візиті учасник був звільнений від додаткової 2 тижневої терапії, якщо потрібно.

Подвійна Сліпа Фаза: Учасники почали Подвійну Сліпу Фазу при тому ж самому рівні дози (у мг оксикодон PR /день), що вони одержали наприкінці Вводного Періоду. Перехід на терапевтичне подвійно-сліпе дослідження здійснювався протягом 4 днів в межах першого тижня Подвійної Сліпої Фази. Перша доза подвійно-сліпого терапевтичного дослідження була вечірньою дозою Візиту 3. Учасники отримували подвійно-сліпе терапевтичне дослідження протягом 12 тижнів.

Учасникам дозволили приймати оксикодон негайного вивільнення (ОхуPR) у якості невідкладної допомоги; кожні 4 години він міг бути прийнятий. Якщо учасник послідовно приймав більше, ніж 2 екстрені дози/день ОхуPR при нападі болю, то терапія оксикодоном пролонгованого вивільнення повинна бути посилена. Якщо була необхідна доза ОхуPR/день вище 80 мг, титрування ОхуPR до 120 мг/день під час Подвійної Сліпої Фази було дозволене.

Експериментальне лікування, доза і спосіб застосування показані на Фіг. 3В. Еталонне лікування, доза і спосіб застосування показані на Фіг. 3С.

Розподіл учасників дослідження: загалом 379 учасників були піддані скринінгу для Входу в дослідження, 32 учасника мали невдалий скринінг, і 347 учасників були зареєстровані(включені), в 331 ввійшли у ввідний період безпеки і 278 учасників були рандомізовані в Подвійну Сліпу Фазу дослідження. 135 учасників були рандомізовані, щоб одержати ОхуPR і 130 були рандомізовані, щоб одержати ОХN PR. Фігура 4 підсумовує розподіл 265 учасників, рандомізованих для лікування у терапевтичну групу. Фігура 4 показує всіх рандомізованих учасників.

У цілому, 222 учасника завершили дослідження. Усюди відсоток учасників, які припинили терапію був низький і подібний в обох групах лікування (15,6 % у групі ОхуPR, 16,9 % у групі ОХN PR). Головною причиною для раннього припинення була вибірка учасників (7,4 %) у групі лікування ОхуPR, і припинення внаслідок адміністративних причин в групі ОХN PR (6,2 %). Відсоток учасників, які припинили терапію внаслідок побічних ефектів (ПЕ) і адміністративних причин був злегка вищим в групі ОХN PR у порівнянні із групою лікування ОхуPR, тоді як злегка вищий відсоток учасників, які припинили терапію внаслідок вибірки учасників, був зареєстрований в групі ОхуPR. Фігура 5 показує розподіл учасників у дослідженні I.

Результати для трьох пацієнтів з ХП: Як згадано вище, Індекс Кишкової Функції (ІКФ) і інтенсивність болю (І Б) визначали при кожному з Візитів 1-8. Один пацієнт з ХП (учасник "А") одержав ОХN для лікування, тоді як інші Два пацієнти з ХП (учасник "В" і "С") отримували ОХУ. Оцінки курсивом для учасників В і С указують, що Індекс Кишкової Функції (ІКФ) і ІБ не були визначені, але що оцінки попередніх візитів були усе ще застосовні.

Учасник	Номер Візиту	Індекс Кишкової Функції (ІКФ)	БІЛЬ Лікування
В	1	85,00	3,00 ОХУ
В	2	83,33	2,00 ОХУ
В	3	76,67	1,00 ОХУ
В	4	73,33	0,00 ОХУ
В	5	73,33	0,00 ОХУ
В	6	73,33	0,00 ОХУ

Учасник	Номер Візиту	Індекс Кишкової Функції (ІКФ)	БІЛЬ Лікування
B	7	73,33	0,00 ОХУ
B	8	73,33	0,00 ОХУ
A	1	53,33	3,00 ОХН
A	2	53,33	3,00 ОХН
A	3	36,67	3,00 ОХН
A	4	23,33	3,00 ОХН
A	5	16,67	3,00 ОХН
A	6	6,67	3,00 ОХН
A	7	10,00	2,00 ОХН
A	8	3,33	3,00 ОХН
C	1	63,33	4,00 ОХУ
C	2	55,00	3,00 ОХУ
C	3	70,00	4,00 ОХУ
C	4	50,00	3,00 ОХУ
C	5	50,00	5,00 ОХУ
C	6	80,00	4,00 ОХУ
C	7	80,00	4,00 ОХУ
C	8	86,67	4,00 ОХУ

Шкала ІКФ: середнє арифметичне наступних:

- 1) Полегшеність дефекації (числова аналогова шкала [NAS], 0=легко/без утруднень; 100=серйозне утруднення); 2) Відчуття неповного випорожнення кишечника (NAS, 0=немає зовсім, 100=дуже сильне); 3) Особиста самооцінка запору (NAS, 0=немає зовсім, 100=дуже сильний).

Шкала болю: Середній Біль за 10 бальною одинарною шкалою, 0=немає болю; 10=сильний біль, наскільки можна припустити.

- 10 Приклад 2: Полегшення запору й болю у пацієнтів з ХП: Дослідження II

Ціль відносно болю: продемонструвати перевагу ОХН над плацебо в періоді від початкової дози терапевтичного дослідження до багаторазових (тобто, рецидивуючих) болевих випадків (неадекватна аналгезія) під час Подвійної Сліпої Фази. Випадок болю був продемонстрований незадовільним контролем болю протягом 2 наступних днів. Кожний випадок болю становив 2 дискретних дні, наприклад, могло бути максимум 2 випадків болю за 4 дні.

- 15 Ціль щодо Кишкової Функції: визначити ступінь запору під час лікування ОХН (оксикодон + налоксон) у порівнянні з ОХУ (оксикодон) і плацебо, базуючись на Індексі Кишкової Функції пацієнта (труднощі випорожнення, відчуття неповної евакуації кишечника, самооцінка запору).

- 20 Два пацієнти, які страждають від хвороби Паркінсона, були серед учасників, що брали участь у дослідженні.

- 25 Загальний дизайн і план дослідження: це було багатоцентровим, рандомізованим, подвійно-сліпим, контрольованим плацебо і активним агентом, контрольованим за допомогою двох плацебо, паралельно-груповим дослідженням на чоловіках і жінках з поперековим болем, адекватно контрольованим опіоїдним аналгетиком. Дотримання схеми аналгезії використовувалося, щоб продемонструвати перевагу ОХН над плацебо в період від початкової дози терапевтичного дослідження до багаторазових (тобто, рецидивуючих) випадків болю (неадекватна аналгезія). 464 учасника були рандомізовані в 1:1:1 співвідношенні до однієї із трьох груп лікування і 463 учасників, отримували або ОХН, ОХУ, або плацебо протягом 12 тижнів під час Подвійної Сліпої Фази.

- 30 Два пацієнти, які страждають від хвороби Паркінсона, брали участь у дослідженні; один з них був у групі ОхуPR, тоді як інший пацієнт з ХП був у групі ОХН PR. Це дослідження було скомпоноване із трьох фаз: Фаза попередньої рандомізації, Подвійна Сліпа Фаза, і Фаза Продовження (основним дослідженням були Фаза Попередньої рандомізації і Подвійна Сліпа Фаза). Фаза Попередньої Рандомізації включала 2 періоди: Скринінговий Період і Вводний Період. Скринінговий Період залучав проспективне оцінювання і зниження дози опіоїдів і був призначений для підготовки учасників до участі у Вводному Періоді. Вводний Період призначався, щоб титрувати ОхуPR до аналгетичного ефекту, підготувати учасників до участі в Подвійній сліпій Фазі і дозволити ідентифікувати дозу, еквівалентну для терапевтичного дослідження що буде використовуватися після рандомізації. Подвійна Сліпа Фаза призначалася, щоб оцінити безпеку та ефективність ОХН у порівнянні із плацебо як лікування

від помірного до важкого хронічного незлоякісного болю. Доступна для учасників, які завершили Подвійну Сліпу Фазу, Фаза Продовження призначалася, щоб оцінити віддалену безпеку ОХН протягом 12 додаткових місяців.

Фігура 6 показує відповідну діаграму дослідження.

- 5 Фаза попередньої рандомізації: тривалість Фази Попередньої Рандомізації становила до 28 днів. Фаза попередньої рандомізації, що включає Скринінговий Період і Вводний Період, призначалася для (a) оцінки критеріїв включення/виключення, (b) підтвердження, що опіоїди були потрібні для лікування учасників з від помірного до сильного поперековим болем, (c) визначення, чи міг учасник досягти адекватної аналгезії і мати толерантність щодо оксикодону негального вивільнення, і (d) ідентифікувати дозу експериментального препарату, використовованого під час Подвійної Сліпої Фази.

- 10 Скринінговий період: тривалість Скринінгового Періоду становила до 14 днів. Щоб мати право ввійти в Скринінговий Період, учасники повинні були мати принаймні 18 років й мати задокументовану історію від помірного до важкого хронічного поперекового болю, який вимагає цілодобової опіоїдної терапії; поперековий біль повинен був бути адекватно контрольований опіоїдним аналгетиком протягом принаймні останніх 2 тижнів.

- 20 Проспективне Дослідження: Тривалість Проспективного Оцінювання становила до 7 днів і включала підписання інформованої згоди, як наведено загально вище, реєстрацію учасника в дослідженні, і розгляд можливості щодо включення в дослідження. Субпопуляція критеріїв включення/виключення могла бути перевірена при Візиті 1. Учасники, які відповідають всім скринінговим критеріям включення/виключення (включаючи всі клінічні вимоги лабораторного дослідження), починали зниження дози опіоїдів при Візиті 2.

- 25 Зменшення Дози Опіоїдів: тривалість Зменшення Дози Опіоїдів становила до 7 днів і включала поступове зменшення дози опіоїда учаснику, поки учасник не продемонстрував потребу в безперервній опіоїдній терапії і розгляд можливості для Вводного Періоду. Поступове зменшення дози було виконано відповідно American Pain Society Opioid Tapering Algorithm. Відкритий ОхуPR був призначений кожні 4-6 год. як необхідно (PRN) у дозі 1/4 еквіваленту загальної щоденної дози опіоїдного препарату. Дослідники проінструктували учасників приймати дозу ОхуPR тільки, коли їх біль у балах за Шкалою Інтенсивності Болю ("Біль Прямо зараз") був
- 30 ≥ 5 .

- Після Візиту 2, учасники заповнювали щоденники, щоб зробити запис використання препаратів невідкладної допомоги (ОхуPR), показники болю і абстинентний синдром. Абстиненція, зареєстрована на SOWS, не була зареєстрована як побічні ефекти, якщо вона не мала достатньої серйозності, про яку спонтанно повідомить учасник. Штат дослідницького центру контактував із учасниками по телефону кожні 2 дні. Штат опитував учасників про їх біль й використання ОхуPR. Дослідники забезпечили учасників інструкціями щодо будь-яких змін доз опіоїдної терапії.
- 35

- Учасники були опитані щодо повернення до дослідницького центру через 7 днів Після Візиту 2 наприкінці процедури Зменшення Дози Опіоїдів або якомога швидше після того, як Дослідник попередньо визначив, що учасник був адекватним для можливого входження у Вводний Період.
- 40

- Щоб продовжити дослідження та ввійти у Вводний Період, учасники повинні були 1) повідомити про незадовільний контроль болю протягом 2 наступних днів в 7-денний інтервал після ініціювання зменшення дози опіоїдних препаратів. День незадовільного контролю болю був визначений як: Шкала Інтенсивності Болю ("Середній Біль понад 24 Годин") ≥ 5 балів, або Шкала Інтенсивності Болю ("Біль Прямо зараз") ≥ 5 балів супроводжуваний дозуванням препаратів екстреної терапії ≥ 2 разів на день) 2) не демонструвати опіоїдну абстиненцію, визначену як Модифікована Шкала Суб'єктивної Опіоїдної Абстиненції (SOWS, ШСОА) > 24 балів або збільшення > 15 пунктів від Модифікованої ШСОА, оціненої під час Проспективного Оцінювання протягом Скринінгового Періоду (тобто, початкові).
- 45

- Учасники, які не демонстрували потребу в опіоїдній терапії протягом перших 6 днів після Зменшення Дози Опіоїдів або не відповідали іншим критеріям включення/виключення, не продовжували дослідження й відновляли своє попереднє дослідження терапії болю після консультації з Дослідником. CRF сторінка раннього припинення була завершена для учасників, які не входили у Вводний Період.
- 50

- Вводний Період: тривалість Вводного Періоду становила 14 днів. Під час Вводного Періоду учасників з поперековим болем лікували ОхуPR, титруючи ОхуPR до аналгетичного ефекту. Дослідники конвертували учасників до прийнятої дози ОхуPR, базуючись на їх ефективній дозі опіоїдної терапії. ОхуPR був дозований кожні 4-6 год. PRN і титрований згідно із судженням Дослідника.
- 55

Після Візиту 3 учасники заповнювали щоденники, щоб зробити запис використання ОхуPR, показників болю і Кишкової Функції. Штат дослідницького центру контактував із учасниками по телефону кожні 2 дні. Штат опитував учасників про їх біль і використання ОхуPR. Дослідники забезпечили інструкціями учасників, що мають право, щодо будь-яких змін дозування ОхуPR.

5 Щоб продовжити дослідження й бути рандомізованими, учасники повинні були 1) бути толерантними до терапії ОхуPR протягом Вводного Періоду; 2) повідомити про середній Біль у балах за Шкалою Інтенсивності Болю ("Середній Біль понад 24 Годин"; (0-10)) <4.5 беручи середню оцінку за останні 7 днів Вводного Періоду з 15-45 мг/день ОхуPR; 3) мати адекватно й чітко заповнений щоденник.

10 При Візиті 4, штат дослідницького центру розглянув можливість відносно рандомізації і потім рандомізував прийнятних учасників в Подвійну Сліпу Фазу. Рандомізацію здійснювали групами країн і централізували інтерактивною голосовою системою (IVRS).

Учасники, які не мали задовільного полегшення поперекового болю з ОхуPR або не відповідали іншим критеріям включення/виключення, не були рандомізовані в дослідження й відновляли своє лікування попереднього дослідження при нападі болю після консультації з Дослідником.

Подвійна Сліпа Фаза: Тривалість Подвійної Сліпої Фази становила 12 тижнів. У Подвійній Сліпій Фазі поперековий біль учасників лікували терапією подвійного сліпого дослідження (тобто, OXN, OXY або плацебо). Учасники були рандомізовані в 1:1:1 співвідношення щодо OXN, OXY або плацебо. Дослідники забезпечили інструкціями учасників щодо терапевтичного дослідження і дозування лаксативних засобів. Учасники були конвертовані з ефективної дози ОхуPR, встановленої протягом Вводного Періоду до еквівалентного рівня дози подвійно-сліпого терапевтичного дослідження. Дозування експериментального препарату становило кожні 12 год. з фіксованою й симетричною дозою. Відкритий ОхуPR був наданий як додаткова терапія (тобто, препарати невідкладної допомоги). ОхуPR був призначений кожні 4-6 год. PRN у дозі 1/4 загальної добової кількості дози експериментального препарату. Дослідники проінструктували учасників приймати дозу ОхуPR тільки, коли їх Біль у балах за Шкалою Інтенсивності Болю ("Біль Прямо зараз") був ≥ 5 . Учасники припиняли використання лаксативних засобів протягом перших 3 днів після рандомізації. Після пост-рандомізації, День 3, учасники могли приймати лаксативні засоби на розсуд Дослідника.

Після Візиту 4 учасники заповнювали щоденники, щоб зробити запис використання препаратів невідкладної допомоги (ОхуPR), показники болю і кишкової функції. Учасники були проінструктовані зв'язатися з центром по телефону, щоб повідомити про будь-які побічні ефекти.

35 Учасники отримували подвійно-сліпе терапевтичне дослідження протягом приблизно 12 тижнів. Візити дослідження відбувалися в Тижні 2, 4, 8, і 12.

Учасники, які не були толерантними до терапевтичного дослідження або з'явилися ознаки або симптоми, які служили протипоказанням до продовження опіоїдної терапії, вибули з дослідження. Співробітники дослідницького центру усували учасника від дослідження, і учасник повертався до клініки для адекватної терапії згідно зі стандартом лікування.

40 Учасників, які передчасно зупинили участь у дослідженні, Дослідники взяли під сумнів їх первинну причину переривання від дослідження, яке реєстрували в CRF. Співробітники дослідницького центру контролювали учасників після останньої дози експериментального препарату протягом 7 днів, щоб зібрати несерйозні побічні ефекти, протягом 30 днів, щоб зібрати серйозні побічні ефекти й одержати в результаті інформацію про несерйозні побічні ефекти і серйозні побічні ефекти, поки ефект не усунений або ускладнення не стабілізовані.

45 Учасники, які припиняли терапевтичне дослідження або після завершення, або після припинення Подвійної Сліпої Фази, штат дослідницького центру зв'язувався з тими учасниками в телефонному режимі вісім днів після переривання їх терапевтичного дослідження. Штат центру опитував учасників про їх симптоми і поточну анальгетичну терапію. Всі реакції були зареєстровані в CRF.

Вибір Популяції Дослідження: учасники мали від помірного до важкого хронічний поперековий біль, який служив моделлю незлоякісного болю. 464 учасника були рандомізовані в Подвійну Сліпу Фазу. 676 учасників були піддані скринінгу у Фазі Попередньої Рандомізації, щоб досягти цю чисельність вибірки.

55 Критерії Включення: учасники повинні були відповідати всім наступним критеріям, щоб бути включеними в це дослідження:

- Чоловіки й жінки принаймні 18-річного віку (жінки в пост-менопаузі менше одного року повинні мати негативний сироватковий або уринарний тест на вагітність, задокументований

протягом 72 годин до першої дози терапевтичного дослідження, не бути в лактаційному періоді, і згодні використовувати адекватну й надійну контрацепцію протягом дослідження).

- Задokumentована на історія від помірного до важкого хронічного поперекового болю, який вимагає цілодобової опіоїдної терапії.

5 - Незлоякісний поперековий біль адекватно контролюється опіоїдним аналгетиком протягом принаймні останніх 2 тижнів.

- Учасники, які вимагають продовження щоденної терапії опіоїдним аналгетиком й, імовірно, мають користь від хронічної опіоїдної терапії на період дослідження. Учасники, які згодні і здатні брати участь у всіх аспектах дослідження, включаючи використання пероральних препаратів, завершення оцінювання учасників, регулярні візити до клініки, проведення телефонних контактів, і згода з вимогами протоколу, що підтверджується письмовою згодою на основі повної інформації.

Критерії Виключення: учасники, які відповідають будь-якому з наступних критеріїв, були виключені із цього дослідження:

15 - Будь-яка історія гіперчутливості щодо оксикодону, налоксону або подібним.

- Учасники на поточний момент приймають еквівалент <10 мг або > 40 мг/день оксикодону.

- Учасники з діагнозом раку, включаючи базально-клітинний рак.

- Активне зловживання алкоголем або наркотиками, достатньо серйозне, щоб піддати учасників ризику.

20 - Клінічно виражений прояв серцево-судинного, ниркового, печінкового, шлунково-кишкового (паралітична непрохідність кишечника) або психіатричного захворювання, як визначено історією хвороби, клінічними лабораторними тестами, електрокардіограмою (ЕКГ) і медичним оглядом, що може піддавати учасника ризику під впливом терапевтичного дослідження або це може спотворювати аналіз та/або інтерпретацію результатів дослідження.

25 - Патологічна аспартатамінотрансфераза (АСТ; SGOT), аланінамінотрансфераза (АЛТ; SGPT) або рівні лужної фосфатази (більше в три рази верхньої межі норми) або патологічний загальний білірубін та/або рівень(ні) креатинину (за межами діапазону норми).

- Хірургічне втручання ≤ 2 місяців до початку Скринінгового Періоду, планове хірургічне втручання протягом 12-тижневої Подвійної Сліпої Фази або будь-яке інше фармакологічне або нефармакологічне втручання, яке буде впливати на біль під час дослідження (включаючи хіміотерапію) або унеможливило завершення дослідження.

30 - Учасники, які приймають або приймали налоксон або експериментальний лікарський засіб ≤ 30 днів до початку Скринінгового Періоду.

- Учасники з історією 2-х або більше хірургічних втручань на попереку.

35 Вхідні Критерії Вводного Періоду: ці критерії були оцінені наприкінці Зменшення Дози Опіоїдів. Учасники повинні були відповідати наступним критеріям, щоб увійти у Вводний Період:

- Повідомити про незадовільний контроль болю протягом 2 наступних днів в межах 7 днів після ініціювання зменшення дози опіоїдних препаратів. День незадовільного контролю болю був визначений як: 1) Шкала Інтенсивності Болю ("Середній Біль понад 24 Годин") ≥ 5 балів, або 40 2) Шкала Інтенсивності Болю ("Біль Прямо зараз") ≥ 5 балів, супроводжуваний дозуванням препаратів екстреної терапії ≥ 2 раз на день.

- Не демонструвати опіоїдну абстиненцію, як визначено за Модифікованою Шкалою Суб'єктивної Опіоїдної Абстиненції (SOWS, ШСОА) >24 балів або збільшення на > 15 пунктів від Модифікованої ШСОА, оцінене під час Проспективного Оцінювання протягом Скринінгового 45 Періоду (тобто, початкові).

Критерії Рандомізації: ці критерії були оцінені наприкінці Вводного Періоду. Учасники повинні були відповідати наступним критеріям рандомізації:

- Учасники, які були толерантними щодо лікування ОхуPR під час Вводного Періоду.

50 - Учасники, які повідомляли про середній біль у балах за Шкалою Інтенсивності Болю ("Середній Біль понад 24 Годин"; (0-10)) $<4,5$, беручи середню оцінку за останні 7 днів Вводного Періоду при 15-45 мг/день ОхуPR.

- Учасники з адекватним і чітким заповненням щоденника.

Графік візитів і Процедури: Фігура 7 показує графік візитів і процедури/модулі CRF для Основного Дослідження.

55 Дослідження ефективності:

Біль: первинна змінна ефективності була часом від початкової дози терапевтичного дослідження до повернення випадків болю під час Подвійної Сліпої Фази. Випадок болю був продемонстрований незадовільним контролем болю протягом 2 наступних днів.

60 Кожний випадок болю становив 2 дискретних дні, наприклад, могло бути максимум 2 випадків болю за 4 дні. День незадовільного контролю болю був визначений як:

1) Шкала Інтенсивності Болю ("Середній Біль понад 24 Годин") ≥ 5 балів або
 2) Шкала Інтенсивності Болю ("Біль Прямо зараз") ≥ 5 балів, супроводжуваний дозуванням препаратів екстреної терапії ≥ 2 раз на день.

Або учасники могли мати випадок болю внаслідок:

5 3) Припинення дослідження внаслідок недостатнього терапевтичного ефекту. Критерії випадку болю були складені з наступних змінних:

- Шкала Інтенсивності Болю: Шкала Інтенсивності Болю оцінювала біль учасників за 10 бальною одинарною шкалою (0 = немає болю, 10 = Біль на настільки сильний, як можна уявити). Учасники дійсно ретроспективно оцінили свій середній біль за останні 24 години шовечора ("Середній Біль понад 24 Годин") і оцінили свій біль у цей час негайно до екстреної терапії ("Біль Прямо зараз"). Учасники зробили запис своїх показників болю в своїх щоденниках.

- Прийняття препарату екстреної терапії (доза, час). Учасники зробили запис свого дозування в щоденниках.

15 - Причина припинення Подвійної Сліпої Фази. Дослідники брали інтерв'ю в учасників, щоб визначити єдину первинну причину учасника для припинення. Дослідник робив запис адекватної категорії припинення (наприклад, "недостатність терапевтичного ефекту") в CRF, і заповнював в AE CRF або в "Серйозний Побічний Ефект" (СПЕ) Форму Даних, якщо прийнято.

20 Шкала Інтенсивності Болю: Шкала Інтенсивності Болю оцінювала біль учасників за 10 бальною одинарною шкалою (0 = немає болю, 10 = біль на настільки сильний, як можна уявити). Учасники ретроспективно оцінили свій середній біль за останні 24 години шовечора ("Середній Біль понад 24 Годин"). Учасники зробили запис своїх показників болю в щоденниках.

Оцінка ІКФ учасника була середнім арифметичним наступних (оцінені при кожному Візиті):

25 1) труднощі випорожнення (за останні 7 днів) (0-10; 0 = легко/без утруднень, 10 = серйозні утруднення); 2) відчуття неповної евакуації кишечника (за останні 7 днів) (0-10; 0 = немає зовсім, 10 = дуже сильне); 3) оцінка запору (за останні 7 днів) (0-10; 0 = немає зовсім, 10 = дуже сильний).

Призначене лікування: Використання ОхуPR під час Відкритого лікування - Зниження Дози Опіоїдів, Вводний Період, Подвійна Сліпа Фаза і Фаза Продовження (див. Фіг. 8A)

30 Під час Скринінгового Періоду Зниження Дози Опіоїдів учасники могли одержати ОхуPR кожні 4-6 год. PRN як препарати невідкладної допомоги в дозі 1/4 їх загальної щоденної дози опіоїдної терапії. Учасники були проінструктовані прийняти дозу ОхуPR тільки, коли за Шкалою Інтенсивності Болю ("Біль Прямо зараз") їх біль був ≥ 5 балів.

35 Під час демонстрації потреби в продовженні опіоїдної терапії протягом Скринінгового Періоду Зниження Дози Опіоїдів, учасники, які надходять у Вводний Період, припиняли свою опіоїдну терапію (якщо не припинена) і конвертували в адекватну дозу ОхуPR. Під час Вводного Періоду дозу ОхуPR титрували до ефективної. Цільова доза ОхуPR була 20 або 40 мг/день. На початку Подвійної Сліпої Фази усі рандомізовані учасники були конвертовані від ОхуPR до еквівалентної дози експериментального препарату. Під час Подвійної Сліпої Фази всі учасники могли одержати ОхуPR кожні 4-6 год. PRN як препарати невідкладної допомоги в дозі 1/4 загальної добової кількості дози експериментального препарату. Учасники були

40 проінструктовані прийняти дозу ОхуPR тільки тоді, коли їх біль у балах за Шкалою Інтенсивності Болю був ≥ 5 . ОхуPR був також наданий учасникам протягом перших 7 днів Фази Продовження. Подвійне сліпе Лікування - Подвійна Сліпа Фаза (Фігура 8B)

45 Під час Подвійної Сліпої Фази учасники, рандомізовані у групу лікування OXN, одержали анонімізований OXN і прийняли плацебо OXY. Дозування було фіксованим й симетричним в еквіваленті ефективної дози ОхуPR, ідентифікованої під час Вводного Періоду.

Відкрите лікування - Фаза Продовження (Фігура 8C)

50 Під час Фази Продовження, учасники, які завершили Подвійну Сліпу Фазу і були відібрані для входження у Фазу Продовження, отримували відкритий OXN. Учасники, які надходять у Фазу Продовження, переключену на 20/10 мг/день оксикодон/налоксон. Титрування дози було дозволено на розсуд Дослідника.

Еталонне лікування: подвійне сліпе Лікування - Подвійна Сліпа Фаза (Фігура 8D)

55 Під час Подвійної Сліпої Фази учасники, рандомізовані у групу лікування OXY, одержали анонімізований OXY і прийняли плацебо OXN. Дозування було фіксованим й симетричним в еквіваленті ефективної дози ОхуPR, ідентифікованої під час Вводного Періоду.

Під час Подвійної Сліпої Фази учасники, рандомізовані у групу плацебо, одержали анонімізоване плацебо OXY й плацебо OXN. Дозування було фіксованим й симетричним в еквіваленті ефективної дози ОхуPR, ідентифікованої під час Вводного Періоду.

60 Учасники ухвалювали першу дозу подвійно-сліпого терапевтичного дослідження вдома ввечері.

Спосіб Призначення: анонімізоване терапевтичне дослідження (тобто, OXN, OXY або плацебо) застосовувалося перорально, як прописано кожні 12 год. Екстрене відкрите лікування (тобто, OxyPR) застосовувалося перорально, як прописано q4-6 годин. Учасники були проінструктовані тільки прийняти дозу екстреного препарату, якщо їх Інтенсивність болю "Біль

прямо зараз" у балах була принаймні 5.

Анонімізування: терапевтичне дослідження (OXN, OXY, плацебо) було укомплектовано в подвійному сліпому, контрольованому за допомогою двох плацебо, видаючи активні таблетки, нерозрізнені від підібраних таблеток плацебо.

Під час Подвійної Сліпої Фази, учасники й увесь персонал, залучений у впровадження й інтерпретацію дослідження, включаючи Дослідників, дослідницький персонал центру і штат Спонсора і CRO's, були анонімізовані терапевтичними кодами. Дані Рандомізації зберігалися строго конфіденційно, надійно подавалися спонсором і доступні тільки для вповноважених персон Спонсорських Стандартних Робочих Процедур (Sponsor's Standard Operating Procedures (SOPs) до часу деанонімізації(розкриття).

Розподіл учасників дослідження: центри зареєстрували 751 учасника для дослідження. 676 учасників входили в Зниження Дози Опіоїдів. З них 73 учасника припиняли дослідження під час Зменшення Дози Опіоїдів. Первинною причиною припинення в Зниженні Дози Опіоїдів були випадки побічних ефектів(24 учасника, 3,6 %). 139 учасників припиняли дослідження під час Вводного Періоду (Титрування). Первинною причиною припинення у Вводному Періоді була недостатність терапевтичного ефекту (68 учасників, 11,3 %). 464 учасника були рандомізовані в дослідження. Таблиця 5 підбиває підсумок розподілу 463 учасників, рандомізованих для лікування в Подвійній Сліпій Фазі групою лікування (крім 1 учасника, який був виключений з повного аналізу, оскільки він не одержував терапевтичного дослідження після рандомізації).

Фігура 9 показує розподіл учасників дослідження в подвійно-сліпій вибірці оцінки безпеки. Побічні ефекти були головною причиною для передчасного завершення (5,4 %). Загальний відсоток учасників, які припиняли дослідження, був більш високим серед учасників, які одержували плацебо (15,8 %), чим серед учасників, які одержували оксикодон (11,9 %) або оксикодон/налоксон (11,7 %). Фігура 10 показує розподіл учасників у дослідженні II.

Результати для двох пацієнтів з ХП: Індекс Кишкової Функції (ІКФ) і показники Інтенсивності Болю були визначені при Візитах, як описано вище. Один пацієнт з ХП (учасник "D") одержав OXN для лікування, тоді як інший пацієнт з ХП (учасник "E") отримував OXY.

Учасник	Номер візиту	Індекс Кишкової Функції (ІКФ)	Біль Лікування
D	1	67,00	5,00 OXN
D	2-3	50,00	4,75 OXN
D	3-4	23,00	4,78 OXN
D	4-5	3,00	3,64 OXN
D	5-7	23,00	4,50 OXN
D	7-8	53,00	4,39 OXN
E	1	27,00	5,00 OXY
E	2-3	3,00	3,00 OXY
E	3-4	3,00	3,00 OXY
E	4-5	7,00	3,00 OXY
E	5-7	17,00	3,00 OXY
E	7-8	10,00	3,00 OXY

Шкала ІКФ: середнє арифметичне наступних:

1) Полегшеність дефекації (числова аналогова шкала [NAS], 0=легко/без утруднень; 100=серйозне утруднення); 2) Відчуття неповного випорожнення кишечника (NAS, 0=немає зовсім, 100=дуже сильне); 3) Особиста самооцінка запору (NAS, 0=немає зовсім, 100=дуже сильний). Кожне з питань відноситься до останніх 7 днів для учасника. Шкала болю: Середній Біль за 10 бальною одинарною шкалою, 0=немає болю; 10=сильний біль, наскільки можна припустити.

Аналіз даних Прикладів 1 і 2:

Резюме для ІКФ: дані, одержані для групи пацієнтів з ХП, що отримує OXN (n=2; учасники A і D) і дані, одержані для групи пацієнтів з ХП, що отримує OXY (n=3; учасники B, C і E), можуть бути показані із середніми значеннями наступним чином:

Лікування		Індекс Кишкової Функції (ІКФ): V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
OХN	п=2	60,1	51,6	29,8	13,1	19,8	14,8	31,5	28,1
OХУ	п=3	58,4	47,1	49,9	43,4	46,8	56,8	54,4	56,7

Зрозуміло, що лікування OХN приводить до посилення кишкової функції в порівнянні з лікуванням тільки OХУ.

- 5 Резюме для болю: дані, одержані для групи пацієнтів з ХП, що отримує OХN (п=2; учасники А і D) і дані, одержані для групи пацієнтів з ХП, що отримує OХУ (п=2; учасники С і Е), можуть бути показані із середніми значеннями наступним чином [пацієнт В був виключений внаслідок недостатності показників інтенсивності болю при Візитах 5-8]:

Лікування		Біль: V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
OХN	п=2	4	3,9	3,9	3,9	3,3	3,7	3,2	3,7
OХУ	п=2	4,5	3	3,5	3	4	3,5	3,5	3,5

10

Таким чином, лікування OХN приводить до ефективного лікування болю, ніж лікування болю тільки OХУ.

Приклад 3: Полегшення болю і L-ІД пацієнтів з ХП

- 15 Наступні дані засновані на соціологічних дослідженнях де, пацієнти з ХП стаціонарно лікувалися OХN PR (оксикодон + налоксон у дозованій формі пролонгованого вивільнення).

Наступна Таблиця показує вік, стать, тривалість ХП, показання й застосовувані кількості оксикодону у дозованій формі (у мг). Налоксон був присутній у кожній з дозованих форм в кількості 0,5 х кількість оксикодону. Крім того, Таблиця надає інформацію про ефект OХN PR на біль і L-ІД так само, як побічні ефекти.

Пацієнт	Вік	Стать	Тривалість	Показання	ОХН	Ефект	Побічні ефекти
1	69	Ж	16	артрит+L-ІД	10 мг	Біль: ++, L-ІД: +	немає
2	73	Ч	23	ПБ(поперековий біль)+L-ІД	2x15 мг	Біль: ++, L-ІД: +/-	немає
3	68	Ч	11	Люмб. Диск. + L-ІД	3x20 мг	Біль: ++, L-ІД: +	немає
4	72	Ч	7	ПБ, тазостегновий	20 мг	Біль: ++	немає
5	81	Ж	2	ПБ, Гонартроз	2x5 мг	біль: -	асфіксія сну
6	74	Ж	5	Остеопороз	2x20 мг	біль: +	constip.idem
7	66	Ж	11	ПБ, Епіс.улн. + L-ІД	3x10 мг	біль: +, L-ІД: +	немає
8	69	Ч.	2	ПБ, люмб. фрактура	2x10 мг	біль: ++	немає

Наступні аббревіації використовуються у вищезгаданій таблиці:

Ж: жінка / Ч.: чоловік;

L-ІД: L-Допа індукована дискінезія;

Поперековий Біль(ПБ): попереково-крижовий біль;

Ух вказує, що дозована форма ОХН застосовувалася У разів у межах 24 год. інтервалу (2 × 15 мг = 2 рази ОХН по 15 мг у межах 24 год.)

+ вказує полегшення/ ++ вказує сильне полегшення стану;

+/-вказує на відсутність змін у стані; / - вказує на погіршення стану.

Для пацієнта 1 був зареєстрований більш детальний клінічний випадок:

- пацієнт: жінка 69 років з ХП тривалістю 16 років з флуктуаціями й дискінезіями й сильним болем у правій нозі після артриту й перелому; зниження когнітивної функції не було; ревматоїдний артрит був наявним і лікувався метотрексатом протягом багатьох років;

- Стани: серйозні моторні симптоми з Н+У 4 стадії, дискінезії. UPDRS III (моторна частина): 19 госпіталізація, відсутність змін моторних симптомів (19), але зменшення болісних дискінезій після терапії 10 мкг ОХН протягом дня й полегшення гіпокінезії. Відсутні побічні ефекти ОХН, відсутність повідомлень щодо запору, але Macrolog (13 мг) продовжували.

Приклад 4: протокол клінічного дослідження для оцінки ефективності ОХН PR у пацієнтів з ХП: рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження ОХН PR при сильному болю, пов'язаному з ХП

Мета: продемонструвати перевагу OXN PR у порівнянні із плацебо щодо аналгетичної ефективності в учасників із хронічним сильним болем, пов'язаним з ХП, як оцінено усередненими 24-годинними показниками болю, зібраними протягом 7 днів до візитів у клініку; продемонструвати поліпшення стану учасника щодо початкового, як визначено по Загальній Клінічній Оцінці - шкалі Поліпшення (CGI-I) і окремо по Оцінці Пацієнта - шкалі Поліпшення (PGI-I); оцінити ефект OXN PR на моторні симптоми ХП; оцінити ефект OXN PR на немоторні симптоми; оцінити ефект OXN PR на дискінезії; оцінити ефект OXN PR на сон; оцінити ефект OXN PR на Якість Життя; оцінити толерантність щодо OXN; оцінити частоту прийому препаратів екстреної терапії.

Дизайн дослідження: мультицентрове, подвійно-сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, паралельно-групове дослідження серед учасників обох статей, щоб оцінити ефективність і толерантність щодо OXN PR, щоб контролювати хронічний сильний біль, пов'язаний з ХП. Короткий огляд схеми дослідження може бути знайдений на Фіг. 11.

Скринінг: Учасників піддавали скринінгу, який може тривати від 7 (мінімум) до 14 днів.

Рандомізація: Учасники, які погодилися брати участь і, які допущені до лікування, будуть рандомізовані, щоб одержати або OXN PR або підібране плацебо.

Подвійна Сліпа Фаза: учасники будуть відстежені в телефонному режимі на першому тижні й зроблять візит на тижні 1, 2 (+/-3 дні), 4, 8, 12 і 16 (+/-5 днів). Усі учасники будуть стартувати з OXN5/2.5 мг PR два рази в день (OXN 10/5 мг PR загальна добова доза) і можуть бути титровані до максимальної добової дози OXN20/10 два рази в день (OXN40/20 мг PR загальна добова доза) або підбраного плацебо.

Фаза відкритого дослідження: Учасники можуть ввійти у Фазу Відкритого дослідження тривалістю до 4 тижнів після завершення або котрі припинив рано, але у яких було принаймні 8 тижнів терапевтичного дослідження.

Відстеження Безпеки: Учасники будуть відстежені на предмет безпеки 7-10 днів після одержання останньої дози експериментального препарату. Прим.: Учасникам може бути призначено OXN PR від кінця участі дослідження (Візит 10 або Візит 14).

Препарати невідкладної допомоги: Препаратом невідкладної допомоги в Подвійній Сліпій Фазі буде комбінація леводопи і гідрохлориду бенсеразиду. Препаратом невідкладної допомоги у Фазі Відкритого дослідження буде оксикодон негайного вивільнення (OxylPR).

Вибір Популяції Дослідження: учасники з ідіопатичною ХП і страждали від сильного болю, пов'язаного з ХП. Приблизно 210 учасників будуть рандомізовані в Подвійну Сліпу Фазу, щоб досягти 172 учасників з оцінюванням за 16 тижнів для первинної змінної ефективності. Адекватна кількість учасників (оцінена в 250) буде піддана скринінгу, щоб досягти цю чисельність вибірки.

Критерії включення: 1: Чоловіки й жінки, вік 25 років або вище (Екстрена терапія Подвійно-Сліпої Фази не ліцензується для використання у осіб віком менше, чим 25 років); 2: здатність забезпечити письмову згоду на основі повної інформації; 3: первинний діагноз ХП, діагностований експертом як визначено UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria (1992); 4: Стадія IV хвороби Паркінсона (Hoehn & Yahr staging system); 5: сильний біль, принаймні 1 бал субсекцій Chaudhuri і Schapira (2009) системи класифікації болю; 6: середній бал болю 6 або вище на 11 пунктів NRS, за попередні 7 днів, визначений, використовуючи показники щоденника усередненого 24 год. болю за ці 7 днів, що приводить до Рандомізації (оцінений при Візиті 2); 7: жінка менше, ніж один рік пост-менопаузи, повинна мати негативний сироватковий або уринарний тест на наявність вагітності, зареєстрований до першої дози терапевтичного дослідження, не бути в лактаційному періоді, і згодна використовувати адекватний і дуже ефективний метод контрацепції протягом дослідження; 8: учасники, які, базуючись на судженні Дослідників, імовірно, мають переваги від III стадії WHO опіоїдної терапії на період дослідження; 9: учасники, повинні не отримувати медикамент, що містить опіоїд за останні 6 місяців на регулярній основі (призначені препарати або більше, ніж випадкове самолікування кашлю, застуда і т.д.); 10: одержували стабільне лікування ХП протягом принаймні 4 тижнів до рандомізації, дозовий режим якого, як очікують, залишиться стабільним протягом Подвійної Сліпої Фази; 11: на думку Дослідника в учасника немає візуальних або слухових погіршень, які зменшили б їх здатність закінчити анкетні опитування дослідження або бути нездатними одержати інструкції для них; 12: учасники використовували супутнє лікування (включаючи спів-аналгетики), яке, як очікують, залишалось стабільним протягом Подвійної Сліпої Фази дослідження; 13: учасники, які згодні і здатні брати участь у всіх аспектах дослідження й відповідати вимогам використання експериментального препарату.

Критерії включення відкритого розширеного дослідження: Учасники повинні усе ще відповідати загальним критеріям включення для Подвійної Сліпої Фази; учасники не повинні

відповідати включенню 5, 6, 9 і 12; учасники повинні завершити Подвійну Сліпу Фазу або рано припинити, але мати лікування принаймні 8 тижнів експериментальним препаратом.

Критерії виключення: Когнітивне погіршення, як оцінено з MMSE 24 бали або менше; історія психозу (галюцинації, марення, і т.д.); історія алкогольної або наркотичної залежності, або поточне компульсивне використання препаратів, що викликають залежність або алкоголю; Паркінсоно-подібне захворювання, вторинне до побічних ефектів медикаментозної терапії, наприклад, внаслідок впливу медикаментів, які вичерпують допамін (резерпін, тетрабеназин) або блокують рецептори допаміну (нейролептичні засоби, протиблювотні засоби); Паркінсон - плюс синдроми, наприклад, прогресуючий супрануклеарний параліч (PSP) і мультисистемна атрофія (MSA); жінки, які є вагітними або лактуючими; будь-які інші протипоказання до використання опіоїдних експериментальних препаратів згідно SmPC/IB; будь-які інші протипоказання до використання препаратів екстреної терапії Подвійно-Сліпої Фази дослідження згідно SmPC; Учасники з будь-яким з наступних, як визначено історією хвороби, клінічними лабораторними тестами, результатами ЕКГ і медичним оглядом, що може піддавати учасника ризику під впливом терапевтичного дослідження: мікседема/невилікуваний гіпотиреоз / Хвороба Адисона / підвищення внутрішньочерепного тиску / безконтрольні напади або судорожний синдром / клінічно виражений прояв серцево-судинного, ниркового, печінкового, шлунково-кишкового (наприклад, паралітична непрохідність кишечника) або психіатричного захворювання (учасники із супутніми компенсованими патологіями, можуть бути включені після угоди з Медичним Спостерігачем).

Протипоказане лікування: лікування із Глибокою Церебральною Стимуляцією; Учасники, які одержують снотворні засоби або інші засоби, пригнічуючі центральну нервову систему, які, на думку Дослідника, можуть являти загрозу додаткового пригнічення ЦНС з досліджуваною опіоїдною терапією; Учасники, які приймають тепер або приймали налоксон або налтрексон ~ 30 днів до Скринінгового Візиту; учасники, які отримували експериментальний препарат протягом 30 днів після входження в дослідження (визначений як початок Скринінгової Фази); будь-яке поточне використання опіоїда, крім експериментального препарату; учасники з позитивним уринарним тестом на препарат при Скринінговому Візиті 1, який вказує на неповідомлюване використання забороненого лікарського засобу або неповідомлюване використання супутнього лікування, не необхідного для лікування медичних станів учасників.

Експериментальне лікування. Доза і Спосіб застосування: наступні дози для використання два рази в день будуть відповідно до SmPC: Оксикодон / налоксон пролонгованого вивільнення (OXN PR) у формі таблеток; одиниця дозування: OXN5/2,5 мг PR OXN10/5/ мг PR OXN15/7.5/ мг PR, OXN20/10 мг PR; частота дозування: кожні 12 год.; перорально. Усі учасники будуть лікуватися максимум 16 тижнів (+/-5 днів) до відкритої фази. Учасники почнуть Подвійну Сліпу Фазу при дозі OXN5/2,5 мг або підібраного плацебо два рази в день. Титрування до максимальної добової дози OXN40/20 мг PR (наприклад, OXN20/10 мг PR два рази в день) дозволялося. Еталонне лікування, Доза і Спосіб застосування: у дослідженні буде підібране плацебо для OXN PR; частота дозування: кожні 12 год.; перорально.

Супутня терапія, включаючи екстрену: ХП: Учасники ідеально повинні залишитися на стабільній дозі препаратів для лікування ХП протягом дослідження. Будь-які необхідні зміни в лікуванні ХП повинні бути зареєстровані поряд з будь-якими змінами в симптомах хвороби. Лаксативна Терапія: учасники, які використовують лаксативні засоби до початку дослідження, ідеально повинні продовжити відповідно дозованому режиму до дослідження. Будь-яка зміна в дозі має бути зареєстрована. Препарати невідкладної допомоги в подвійній сліпій фазі: комбінація леводопи і бенсеразиду HCl у формі таблеток; одиниця дозування: 100/25 мг (Макс 3 таблетки щодня); частота дозування: PRN; перорально. Препарати невідкладної допомоги у фазі відкритого дослідження: Оксикодон негайного вивільнення (ОхуRI) у формі капсул; одиниця дозування: 5 мг (Макс щодня: 30 мг); частота дозування: PRN; перорально.

Схема лікування: У скринінговій фазі, учасники пройдуть тести й процедури, і закінчать інтерв'ю й анкетні опитування відповідно до Фіг. 12 (Таблиця 1). У фазі рандомізації учасники пройдуть тести й процедури, і закінчать інтерв'ю й анкетні опитування відповідно до Фіг. 13 (Таблиця 2). Рандомізація буде закінчена, як тільки всі критерії включення й виключення будуть перевірені. Учасники, які готові для входження в Подвійну Сліпу Фазу дослідження, будуть рандомізовані до OXN PR або підібраного плацебо OXN PR у співвідношенні 1:1.

IRT буде контактувати, щоб оновити інформацію учасника й виділити упаковки медикаментів, які будуть розподілені. На початку Подвійної Сліпої Фази учасники стартують з XN5/2.5 мг PR або підібраного плацебо два рази в день. Щоденник учасника буде розподілений для того, щоб робити запис усього використання екстрених препаратів й зробити запис середніх 24-годинних показників болю. У подвійній сліпій фазі й фазі відкритого дослідження (Візит 10),

учасники пройдуть тести й процедури і закінчать інтерв'ю й анкетні опитування відповідно до Фіг. 13 (Таблиця 2). Відстеження Безпеки (Візит 15) прийме форму телефонного дзвінка або візиту до клініки 7 днів (+3) після останньої дози експериментального препарату. Мета візиту полягає в тому, щоб оцінити безпеку, включаючи, відстеження будь-якого триваючого побічного ефекту (AE FU) і зробити запис будь-яких нових побічних ефектів (ПЕ), які, можливо, зустрічалися й контролювати будь-які зміни в супутній терапії. Цей візит повинен також бути закінчений для будь-якого учасника, який рано припиняє дослідження.

Дослідження ефективності: первинний результат для первинного порівняння OXN PR проти плацебо: усереднені 24-годинні показники болю були зібрані протягом 7 днів, що передують візиту до клініки (тиждень 16). Наступні ключові вторинні результати для первинного порівняння OXN PR проти плацебо будуть перевірені в ієрархічній стратегії тестування: усереднені 24-годинні показники болю збирали протягом цих 7 днів, що передують індивідуальним візитам до клініки під час Подвійної Сліпої Фази; CGI-I: Відсоток учасників з позитивною динамікою (визначена як реакція "Дуже поліпшена" або "Дуже сильно поліпшена") за шкалою CGI-I (як визначено Дослідником). Інші дослідницькі результати: відсоток учасників з позитивною динамікою (визначена як реакція "Дуже поліпшена" або "Дуже сильно поліпшена") за шкалою PGI-I (як визначено учасником); Зміна від початкової за загальною оцінкою в балах й областях Шкали Оцінки Немоторних Симптомів для ХП до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Зміна від початкової за загальною оцінкою в балах UPDRS Частина III/IV Моторна Експертиза до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Зміна від початкової у відсотку учасників, які відповідають критерію виснаження (визначена як наявність принаймні одного симптому в WOQ-9 з поліпшенням після наступної дози анти-паркінсонічного медикамента); Зміна від початкової за загальною оцінкою в балах CiSI-ХП до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Частота використання препаратів невідкладної допомоги під час Подвійної Сліпої Фази; Зміна від початкової за загальною оцінкою в балах PDSS-2 до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Зміна від початкової за загальною оцінкою в балах PDQ-8 до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Зміна від початкової в індексі шкали EQ-5D до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Зміна від початкової в області занепокоєння шкали HADS до кінця Подвійної Сліпої Фази (тиждень 16); Зміна від початкової в області депресії шкали HADS до кінця Подвійної Сліпої Фази.

Додаткові переважні втілення даного винаходу відносяться до наступних:

1. Фармацевтична дозована форма, що містить опіоїдний агоніст і опіоїдний антагоніст для використання у лікуванні хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому.

2. Дозована форма за пунктом 1, де опіоїдний агоніст вибраний із групи, що включає морфін, оксикодон, гідроморфон, дигідроеторфін, еторфін, налбуфін, пропоксифен, нікоморфін, дигідрокодеїн, діаморфін, папаверет, кодеїн, етилморфін, фенілпиперидин, метадон, декстропропоксифен, бупренорфін, пентазоцин, тілідін, трамадол, тапентадол, гідрокодон і їх фармацевтично прийнятні солі; і де опіоїдний антагоніст вибраний із групи, що включає налтрексон, налоксон, налмефен, налорфін, налбуфін, налоксоназин, метилналтрексон, кетилциклазоцин, норбіналторфімін, налтриндол і їх фармацевтично прийнятні солі.

3. Дозована форма за пунктом 2, де опіоїдним агоністом є оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль, і опіоїдним агоністом є налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль.

4. Дозована форма за пунктом 3, де дозована форма містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 1 мг-160мг оксикодону HCl і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 0,5 мг - 80 мг налоксону гідрохлориду.

5. Дозована форма за пунктом 3 або 4, де дозована форма містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в масовому співвідношенні в 2:1.

6. Дозована форма за пунктом 2, де опіоїдним агоністом є гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль, і опіоїдним антагоністом є налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль.

7. Дозована форма за пунктом 6, де дозована форма містить гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 1 мг - 64 мг гідроморфону HCl і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 0,5 мг- 256 мг налоксону HCl.

8. Дозована форма за пунктом 6 або 7, де дозована форма містить гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в масовому співвідношенні 2:1, 1:1, 1:2 або 1:3.

9. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-8, де дозована форма є дозованою формою пролонгованого вивільнення.

10. Дозована форма за пунктом 9, де дозована форма містить матрицю пролонгованого вивільнення.

5 11. Дозована форма за пунктом 10, де матриця містить жирний спирт і гідрофобний полімер, переважно алкілцелюлозу і більш переважно етилцелюлозу.

12. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-8, де дозована форма є дозованою формою негайного вивільнення.

10 13. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-12, де дозована форма є оральною дозованою формою, переважно вибраною із групи, що включає таблетку, капсулу, мультичастинки, драже, гранули й порошок.

14. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-13, де принаймні один симптом хвороби Паркінсона є вибраним з моторного симптому, включаючи дискінезію, гіпокінезію, м'язову ригідність і тремор; і немоторного симптому (НМС), включаючи запор; дисфункцію кишечника; невідкладний позив до сечовипускання; ніктурію; серцево-судинні симптоми; розлади сну; втому; апатію; слинотечу; труднощі в підтримці концентрації; ураження шкіри; психіатричні розлади, включаючи депресію й занепокоєння; респіраторні симптоми; кашель; задишку й біль.

15 15. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-14, де дозована форма призначена для використання у лікуванні принаймні одного симптому хвороби Паркінсона, вибраного з дискінезії, болю і запору.

20 16. Дозована форма за пунктом 14 або 15, де дискінезія є L-Допа індукованою дискінезією (L-ID).

25 17. Використання опіоїдного агоніста в комбінації з опіоїдним антагоністом у фармацевтичній дозованій формі для лікування хвороби Паркінсона та/або принаймні її одного симптому.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Застосування фармацевтичної дозованої форми, що містить опіоїдний агоніст або його фармацевтично прийнятну сіль і опіоїдний антагоніст або його фармацевтично прийнятну сіль, для лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона, що страждають на дискінезію, де опіоїдним антагоністом є налоксон і де дозована форма є оральною дозованою формою.

2. Застосування за пунктом 1, де дискінезія викликана допамінергічним засобом, зокрема L-Допа (LID).

35 3. Застосування за пунктом 1 або 2, де опіоїдний агоніст вибирають з групи, що включає морфін, оксикодон, гідроморфон, дигідроеторфін, еторфін, налбуфін, пропоксифен, нікоморфін, дигідрокодеїн, діаморфін, папаверетум, кодеїн, етилморфін, фенілпіперидин, метадон, декстропропоксифен, бупренорфін, пентазоцин, тилідин, трамадол, тапентадол, гідрокодон та їх фармацевтично прийнятні солі.

40 4. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де опіоїдним агоністом є оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль і опіоїдним антагоністом є налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль.

5. Застосування за пунктом 4, де дозована форма містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 1-160 мг оксикодону HCl, і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 0,5-80 мг налоксону HCl.

6. Застосування за пунктом 4 або 5, де дозована форма містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в масовому співвідношенні в 2:1.

50 7. Застосування за пунктом 1-3, де опіоїдним агоністом є гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль і опіоїдним антагоністом є налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль.

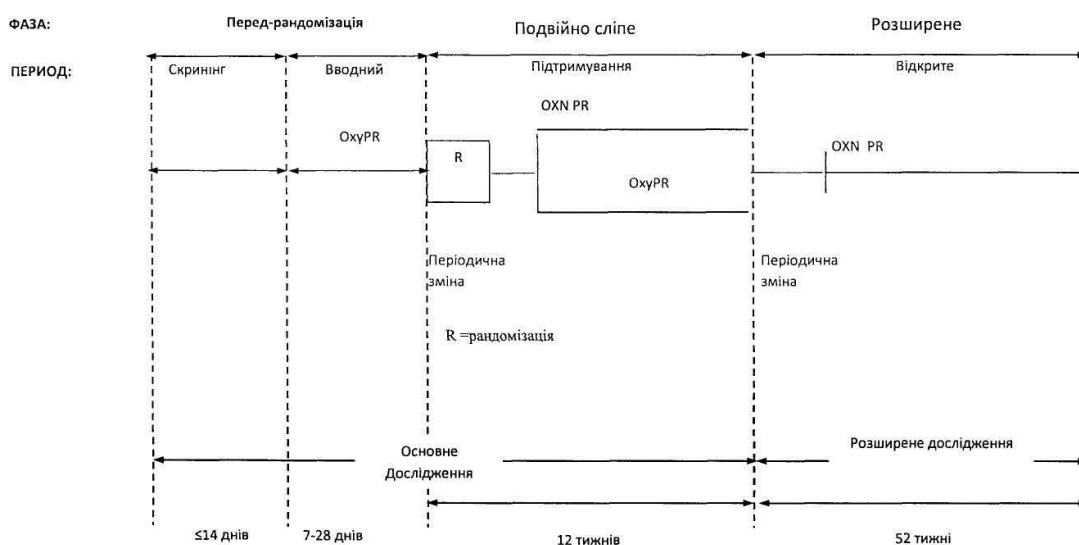
8. Застосування за пунктом 7, де дозована форма містить гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 1-64 мг гідроморфону HCl, і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в кількісному діапазоні, еквівалентному 0,5-256 мг налоксону HCl.

55 9. Застосування за пунктом 7 або 8, де дозована форма містить гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль і налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль в масовому співвідношенні 2:1, 1:1, 1:2 або 1:3.

60 10. Застосування за будь-яким з пунктів 1-9, де дозована форма є дозованою формою пролонгованого вивільнення.

11. Застосування за пунктом 10, де дозована форма містить матрицю пролонгованого вивільнення.
12. Застосування за пунктом 10 або 11, де дозована форма містить покриття пролонгованого вивільнення.
- 5 13. Застосування за пунктом 12, де матриця містить жирний спирт і гідрофобний полімер, переважно алкілцелюлозу, і більш переважно етилцелюлозу.
14. Застосування за будь-яким з пунктів 1-9, де дозована форма є дозованою формою миттєвого вивільнення.
- 10 15. Застосування за будь-яким з пунктів 1-14, де дозовану форму вибирають з групи, що включає таблетку, капсулу, мультичастинки, драже, гранули і порошок.

Фігура 1



Фігура 2

Фаза	Перед-Рандомізація			Подвійно-сліпе				
Період	Скринінг	Вводний період		Підтримання				
Візит дослідження	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5	Візит 6	Візит 7	Візит 8
Кількість Візитів	1	2	3	4	5	6	7	8
День Дослідження			1	8	15	29	57	85
Тривалість	≤14 днів	7 – 28 днів		12 тижнів				

Фігура 3А

Перед-рандомізаційна вводна фаза (відкрита)

Експериментальний препарат	Дозована форма	Дозована одиниця	Частота дозування	Спосіб застосування
Оксикодон пролонгованого вивільнення (ОхуPR)	Таблетки	10, 20 і 40 мг оксикодон	кожні 12 год.	Оральний

Фігура 3В

Подвійна Сліпа Фаза

Експериментальний препарат	Дозована форма	Дозована одиниця	Частота дозування	Спосіб застосування
Оксикодон / налоксон пролонгован. вивільнення (OXN PR)	Таблетки	комбінація оксикодон/нал оксон 10/5, 20/10 і 40/20 мг	кожні 12 год.	Оральний
Підібране плацебо для ОхуPR	Таблетки	підібрані плацебо для таблеток ОХУ 10, 20 і 40 мг	кожні 12 год.	Оральний

Фігура 3С

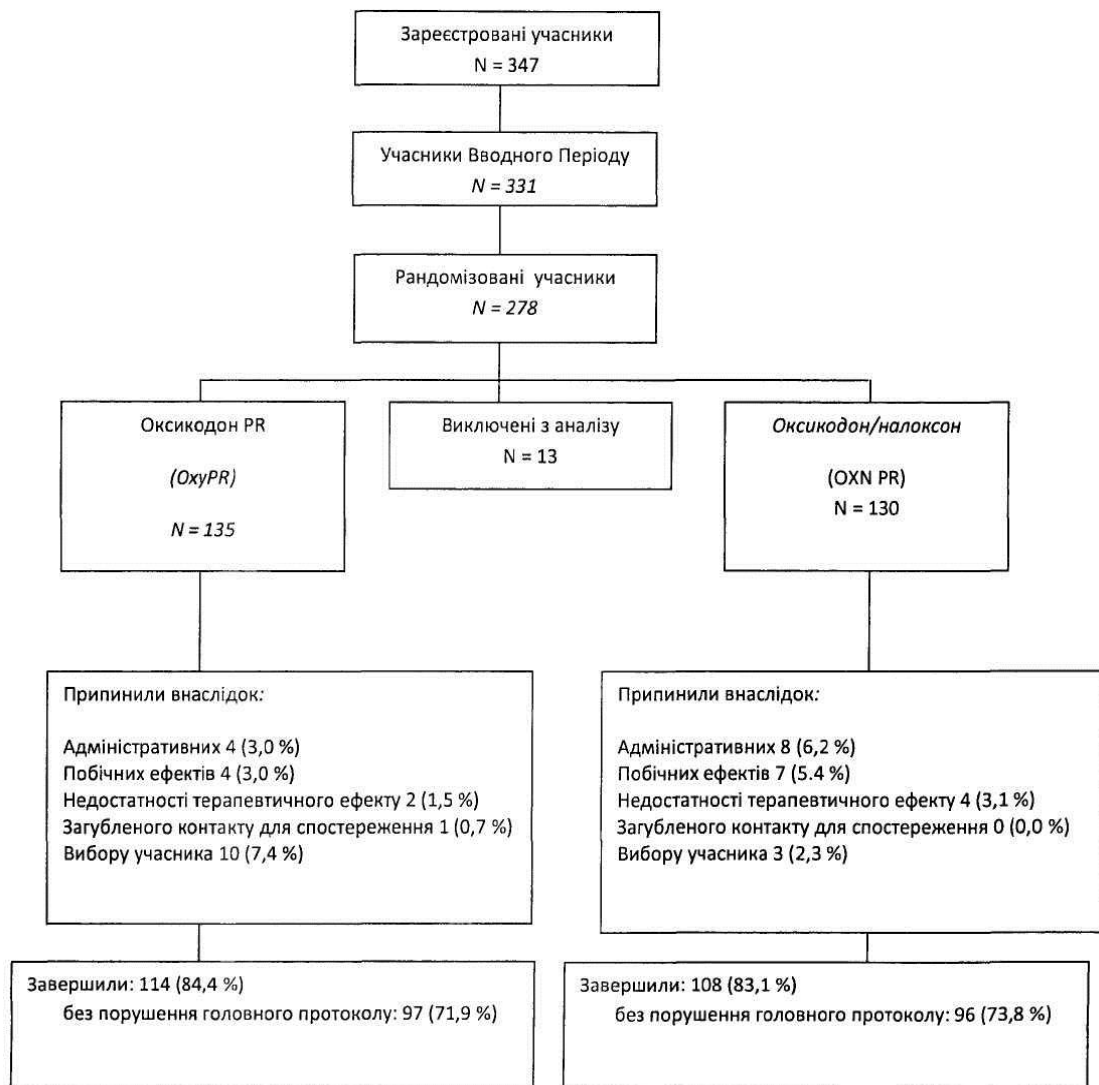
Подвійна Сліпа Фаза

Експериментальний препарат	Дозована форма	Дозована одиниця	Частота дозування	Спосіб застосування
Оксикодон пролонговано го вивільненн (ОхуPR)	Таблетки	10, 20 і 40 мг оксикодон	кожні 12 год.	Оральний
Підібране плацебо для OXN PR	Таблетки	Підібрані плацебо для таблеток OXN 10/5, 20/10 і 40/20 мг	кожні 12 год.	Оральний

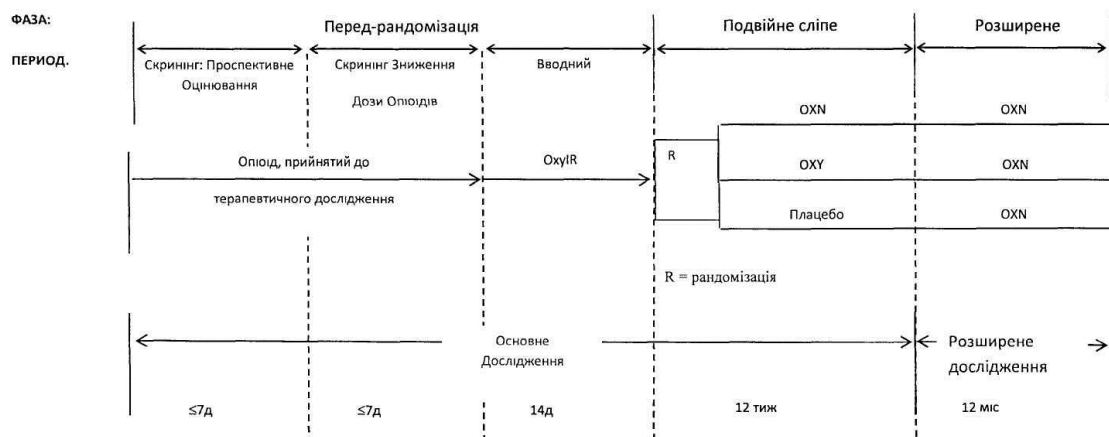
Фігура 4

Категорія	Оксикодон (N=135)	Оксикодон/Налоксон (N=130)	Загальна кількість (N=265)
Завершили	114 (84,4)	108 (83,1)	222 (83,8)
Без будь-якого порушення головного протоколу	97 (71,9)	96 (73,8)	193 (72,8)
Припинили внаслідок:	21 (15,6)	22 (16,9)	43 (16,2)
Адміністративних	4 (3,0)	8 (6,2)	12 (4,5)
Побічних ефектів	4 (3,0)	7 (5,4)	11 (4,2)
Недостатності терапевтичного ефекту	2 (1,5)	4 (3,1)	6 (2,3)
Загубленого контакту для спостереження	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)
Вибору учасників	10 (7,4)	3 (2,3)	13 (4,9)

Фігура 5



Фігура 6



Фігура 7

Фаза Період	Перед-Рандомізація			Подвійна сліпа				
	Скринінговий		Вводний					
	Проспективне Оцінювання ("початкове")	Зниження Дози Опіоїдів						
Тривалість	≤7 д	≤7 д		14 д	12 тиж			
Візит дослідження	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8A ^a
День Дослідження ^b				1	14	28	56	84
Шкала Інтенсивності Болю - "Біль Прямо зараз"		Щодня		Щодня	Щодня			
Шкала Інтенсивності Болю - "Середній Біль понад 24 Годин"		Щодня		Щодня	Щодня			
Визначення Кишкової Функції учасника ^h			x	Щодня	Щодня			
Самооцінка учасником Кишкової Функції ⁱ			x	x	x	x	x	x

Фігура 8А

<u>Експериментальний препарат</u>	<u>Дозована форма</u>	<u>Дозована одиниця</u>	<u>Частота дозування</u>	<u>Спосіб застосування</u>
Оксикодон негайного вивільнення(ОхуІR; тобто, Охупорм®)	Капсули	5 мг	кожні 4-6 год PRN	Оральний

Фігура 8В

<u>Експериментальний препарат</u>	<u>Дозована форма</u>	<u>Дозована одиниця</u>	<u>Частота дозування</u>	<u>Спосіб застосування</u>
Оксикодон / наллоксон пролонгованого вивільнення (OXN)	Таблетки	комбінація оксикодон/наллоксон 10/5 і 20/10 мг	кожні 12 год.	Оральний

Фігура 8С

<u>Експериментальний препарат</u>	<u>Дозована форма</u>	<u>Дозована одиниця</u>	<u>Частота дозування</u>	<u>Спосіб застосування</u>
Оксикодон / наллоксон пролонгованого вивільнення (OXN)	Таблетки	комбінація оксикодон/наллоксон 10/5, 20/10, і 40/20 мг	кожні 12 год.	Оральний

Фігура 8D

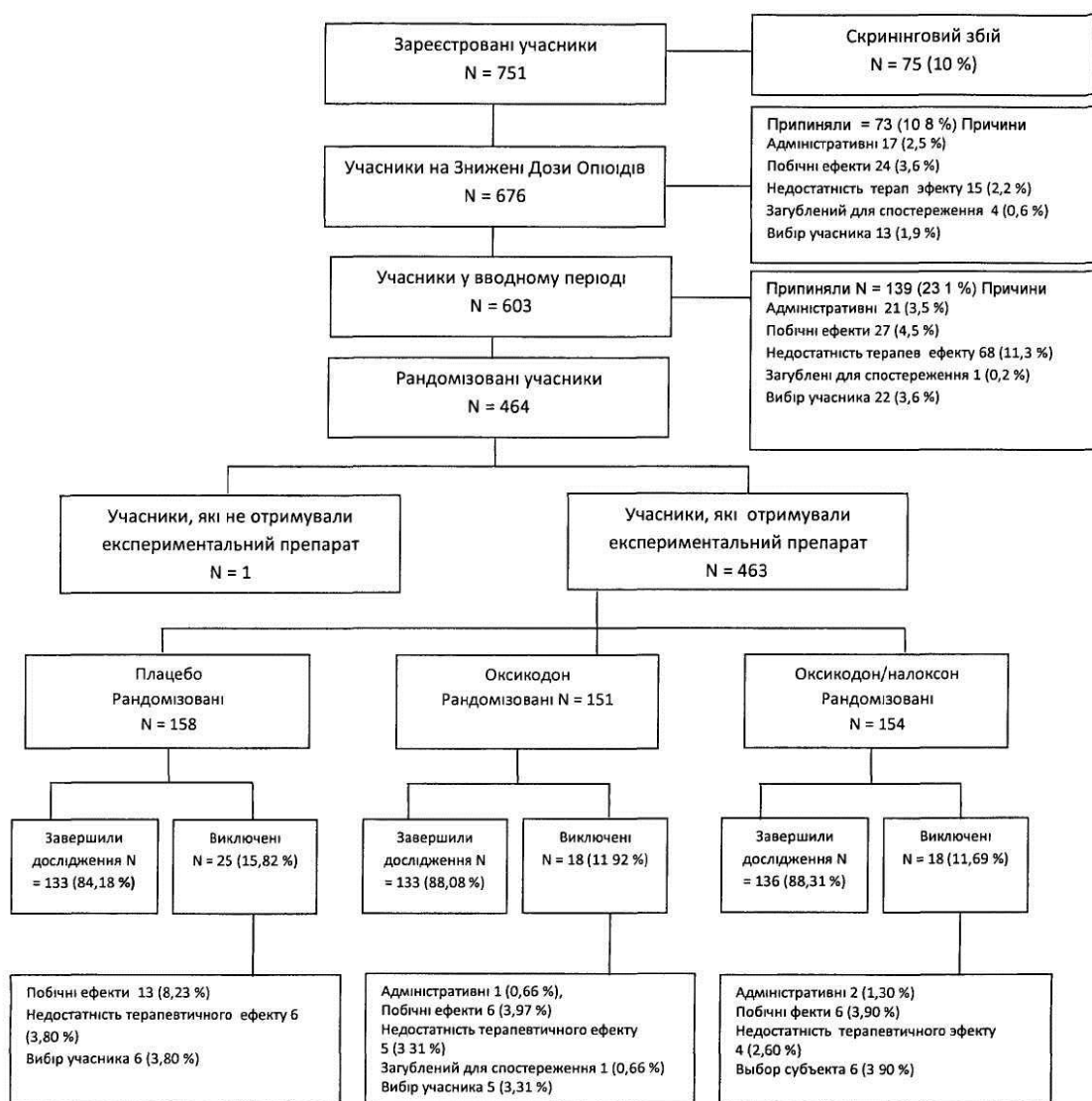
<u>Експериментальний препарат</u>	<u>Дозована форма</u>	<u>Дозована одиниця</u>	<u>Частота дозування</u>	<u>Спосіб застосування</u>
Оксикодон пролонгованого вивільнення (OXY)	Таблетки	10 і 20 мг	кожні 12 год.	Оральний
Підібране плацебо для OXN	Таблетки	0 мг	кожні 12 год.	Оральний
Підібране плацебо для OXY	Таблетки	0 мг	кожні 12 год.	Оральний

Фігура 9

Розподіл учасників дослідження : Подвійне сліпе дослідження вибірки для оцінки безпеки

	Групи Лікування			
	Плацебо	Оксикодон	Оксикодон/ Налоксон	Загальна кількість
	(N=158)	(N=151)	(N=154)	(N=463)
Завершили n (%)				
Так	133 (84.18)	133 (88.08)	136 (88.31)	402 (86.83)
Ні	25 (15.82)	18 (11.92)	18 (11.69)	61 (13.17)
Причина припинення n (%)				
Адміністративна	0 (0,00)	1 (0,66)	2 (1,30)	3 (0,65)
Побічний ефект	13 (8,23)	6 (3,97)	6 (3,90)	25 (5,40)
Недостатність терапевтичного ефекту	6 (3,80)	5 (3,31)	4 (2,60)	15 (3,24)
Загублений для спостереження	0 (0,00)	1 (0,66)	0 (0,00)	1 (0,22)
Вибір учасника	6 (3,80)	5 (3,31)	6 (3,90)	17 (3,67)

Фігура 10



Фігура 11

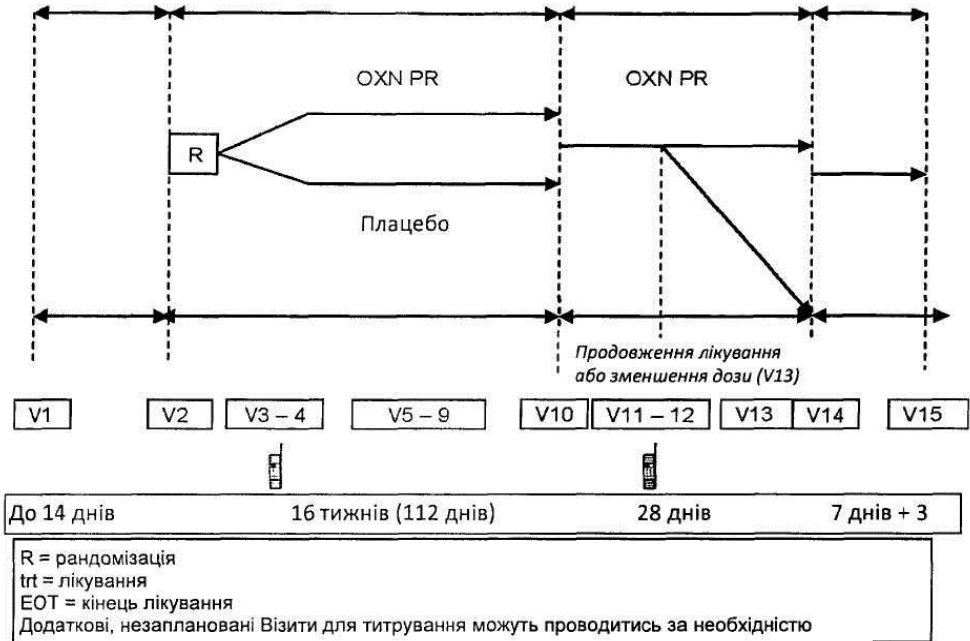
Графічне зображення дизайну

Фаза: Скринінг

Подвійно-сліпа терапія

Відкрите дослідж.

КТ Відстеження безпеки



Фігура 12

Таблиця 1 1. Скринінг(Візит 1) Схема Візитів і Процедур/CRF Модуль

Прим.: Процедури, виділені курсивом, були взяті з CRF/щоденників. Усі процедури (виділені курсивом і не курсивом) були взяті з первинних документів (окрім анкет і щоденників). Процедури повинні бути завершені в порядку представлення, наскільки це можливе на практиці.

Фаза ¹	Скринінг
Номер Візиту (проводиться у клініці)	1
День Дослідження	-14 до 0
Інформована згода	✓
Інформована згода на фармакогеномний аналіз	✓
Демографія (включаючи зріст)	✓
Медичний огляд	✓
Вимірювання показників життєво-важливих функцій (АТ, пульс, частота дихання, температура, вага)	✓
ЕКГ в 12-відведеннях	✓
Опитувач Немоторних Симптомів(учасник)	✓
Шкала Оцінки Немоторних Симптомів для ХП (Дослідник)	✓
Hoehn & Yahr оцінка стадії захворювання	✓
24год. щоденник болю (дані, зібрані за 7 днів перед Візитом 2)	✓
Оцінка виду болі (шкала Chaudhuri/Schapira)	✓
MMSE	✓
Медична історія і поточні медичні стани	✓
Історія лікування ХП, включаючи поточне	✓
Історія анальгетичної терапії, включаючи поточну	✓
Поточна терапія	✓
Клінічні лабораторні тести (гематологія, аналіз сечі)	✓
Уринарний тест на заборонені препарати	✓
Уринарний тест на вагітність ²	✓
Фармакогеномні проби (обов'язково)	✓
Оцінка усіх критеріїв Включення/Виключення	✓
Контакт IRT щодо реєстрування учасників (включаючи скринінговий відсів)	✓

Додаткова інформація, що забезпечує додаткові деталі для тестів/процедур у Таблиці 1

1. Усі опитування повинні завершитися, поки учасник знаходиться в «робочому» стані, наскільки можливо.
2. Сироватковий ФСГ для жінок у пост-менопаузі тільки, якщо є країно-залежні вимоги.

Фіг.13

Таблиця 2 Список візитів і Процедур/CRF Модулі з Рандомізації до кінця дослідження

Прим. Процедури, виділені курсивом, були взяті з CRF/щоденників. Усі процедури (виділені курсивом і не курсивом) були взяті з первинних документів (окрім анкет і щоденників). Процедури повинні бути завершені в порядку представлення, наскільки це можливе на практиці.

Фаза ¹	Незапланований Візит	Подвійно-Сліпа Фаза (Лікування)									Кінець П/С Старт Відкр.	Відкрите			Кінець Відкр.	Кінець дослідж ⁹ (Відстеження безпеки)
Номер Візиту		2	3	4	5	6	7	8	9	10/ ED ⁷	11	12	13	14/ ED ⁷	15	
Візит до клініки або в телефонному режимі		C	T	T	C	C	C	C	C	C	T	T	C	C	C	
День Дослідження		0	2	4	7	14	28	56	84	112	114	116	126	140	147	
Тривалість		16 тиж ⁸									28 днів ⁸			7 днів + 3 ⁹		
Оцінка критеріїв Включення/Виключення		v								v						
Медичний огляд										v				v		
Вимірювання показників життєво-важливих функцій (АТ, пульс, частота дихання, температура вага) ²	v	v			v	v	v	v	v	v			v	v		
ЕКГ з 12 відведеннями										v				v		
Активність	v		v	v							v	v				
Телефонний моніторинг контроль, якщо шкала болю вказує на необхідність збільшення дози, активність і реєстрування побічних ефектів ³	v ³		v	v							v	v				
Щоденник болю середній понад 24 год		v														
Оцінка виду болю (Шкала Chaudhuri/Schapiro)										v						
Шкала Оцінки Непотворних Симптомів для ХП (Дослідник)		v			v	v	v	v	v	v			v	v		
WOC-9 (учасник)		v					v	v	v	v				v		
UPDRS Part III/IV Оцінка моторних симптомів і ускладнень		v			v	v	v	v	v	v			v	v		
PDSS-2 (учасник)		v			v	v	v	v	v	v				v		
PDQ- 8 (учасник)		v								v				v		
CGI-I (Дослідник)					v	v	v	v	v	v						
PGI-I (учасник)					v	v	v	v	v	v						
HADS (учасник)		v						v		v						
EQ-5D (учасник)		v								v				v		
CISI-PD (учасник)		v			v	v	v	v	v	v						
Терапія ХП поточна	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	
Аналітична Терапія історія і поточна		v														

Фаза ¹	Незаплановані Візит	Подвійно-Сліпа Фаза (Лікування)								Кінець П/С Старт Відкр.	Відкрите			Кінець Відкр.	Кінець дослідж ³ (Відстеження безпеки)
Номер Візиту		2	3	4	5	6	7	8	9	10/ ED ⁷	11	12	13	14/ ED ⁷	15
Візит до клініки або в телефонному режимі		C	T	T	C	C	C	C	C	C	T	T	C	C	C
День Дослідження		0	2	4	7	14	28	56	84	112	114	116	126	140	147
Тривалість		16 тиж ⁸								28 днів ⁸			7 днів + 3 ⁹		
Будь-яка інша поточна терапія		v													
Клінічні лабораторні тести (гематологія, хімічний, аналіз сечі)										v					
Уринарний тест на вагітність ⁴										v					
Використання екстреної терапії		Щоденно в щоденниках													
Використання супутньої терапії	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Побічні ефекти (не встановлені повідомлення)	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Дзвінок IRT щоб оновити інформацію статусу учасника ⁵	v	v			v	v	v	v	v	v			v		
Рандомізація		v													
Розподіл експериментальних препаратів		v				v	v	v	v	v				v	
Розподіл щоденників учасникам		v				v	v	v	v	v				v	
Телефонне нагадування пацієнту розпочати вести щоденник болю		-7 днів до візиту													
Збір щоден учасників контроль відповідного завершення						v	v	v	v	v				v	v
Облік препарату і режим прийому препарату						v	v	v	v	v				v	v
Раннє переривання на Подвійно-Сліпій Фази											v				v ⁶
Терапія болю після дослідження ⁸											v				v
Раннє переривання на Відкритій Фази														v	v ⁶

Додаткова інформація, що забезпечує деталі для тестів/ процедур у Таблиці 2

- Усі опитування повинні бути завершені, поки учасник знаходиться у «робочому» стані, наскільки можливо
- Основні фізіологічні показники повинні бути зібрані при будь-якому незапланованому візиті або візиті титрування дози
- Телефонний моніторинг повинен бути завершений після будь-якого візиту титрування дози
- Уринарний тест на вагітність повинен робитися часто, залежно від вимог країни. Сироватковий ФСГ повинен визначатися залежно від вимог країни
- Дзвінок IRT повинен бути зроблений при незапланованому візиті або при ранньому перериванню і скринінговому відвіду
- Терапія болю після дослідження буде зібрана при останньому візиті учасника, Візит 10 або Візит 14, або при ранньому перериванні
- РП = Раннє переривання. Учасники будуть завершувати оцінку переривання, яка буде такою ж як вимагається при візиті 10 або Візиті 14 для раннього переривання Подвійно-Сліпої або Відкритої Фаз відповідно
- Інтервал Візитів – Візити 5 і 6 = +/- 3 дні, Візити 7 - 10, 13 і 14 = +/- 5 днів
- Візит відстеження безпеки повинен здійснюватися 7 (+3) дні після візиту останнього лікування, який може бути раніше, ніж день 147, якщо учасник рано перериває Подвійно-Сліпу або Відкрити Фази

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601