



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85471** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/485
A61P 25/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ОКСИКОДОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІСЦЕРАЛЬНОГО БОЛЮ

1

(21) a200708142
(22) 17.01.2006
(24) 26.01.2009
(86) РСТ/ЕР2006/050252, 17.01.2006
(31) 60/645,490
(32) 18.01.2005
(33) US
(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.
(72) ДРЕВЕС АСБЙОРН МОР, НІЛЬСЕН ЛАРС
АРЕНДТ
(73) ЄВРО-СЕЛТІК С.А.
(56) US 5656295 А, 12.08.1997
US 2004/254156 А1, 16.12.2004
US 5945416 А, 31.08.1999
(57) 1. Застосування оксикодону або його фарма-
цевтично прийнятої солі для виробництва меди-
каменту для лікування вісцерального болю.
2. Застосування за п. 1, в якому оксикодон або
його фармацевтично прийнятну сіль застосовують
для виробництва медикаменту для лікування гост-
рого вісцерального болю.
3. Застосування за будь-яким з пп. 1 або 2, де
оксикодон або його фармацевтично прийнятну
сіль застосовують для виробництва медикаменту
для селективного лікування вісцерального болю.
4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де медикаментом є пероральна дозована форма,
яка містить оксикодон або його фармацевтично
прийнятну сіль.
5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де вісцеральним болем є панкреатичний біль, біль
при пологових переймах, абдомінально-
хірургічний біль, пов'язаний з кишковою непрохід-
ністю, біль при синдромі подразненого кишечника,
абдомінальний біль при невиразковій диспепсії
або при дисменореї, печінковий біль, нирковий
біль, епігастральний біль, плевральний біль,
болюча жовчна колька, біль при апендициті.
6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де вісцеральний біль є наслідком захворювань
шлунка, дванадцятипалої кишки або товстого ки-
шечнику, хвороби Крона, від болю жовчного міху-
ра, від сильного менструального болю або певних
станів післяопераційного болю.
7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де медикамент є лікарською формою, що містить
оксикодон або його фармацевтично прийнятну

2

сіль, для прийому один раз на день, два рази на
день, три рази на день або чотири рази на день.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де медикамент є лікарською формою, що містить
оксикодон або його фармацевтично прийнятну
сіль в кількості приблизно 10 мг для прийому один
раз на день.

9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів,
де медикамент є лікарською формою, що містить
оксикодон або його фармацевтично прийнятну
сіль в кількості приблизно 5 мг, для прийому два
рази на день.

10. Застосування за будь-яким з попередніх пунк-
тів, в якому медикамент є лікарською формою, що
містить оксикодон або його фармацевтично при-
йнятну сіль в кількості приблизно 5 мг, для прийо-
му три рази на день.

11. Застосування за будь-яким з попередніх пунк-
тів, в якому медикамент є лікарською формою, що
містить оксикодон або його фармацевтично при-
йнятну сіль в кількості приблизно 5 мг, для прийо-
му чотири рази на день.

12. Застосування за будь-яким з попередніх пунк-
тів, в якому медикамент є лікарською формою
уповільненого вивільнення, яка містить не більше
40 мг оксикодону або його фармацевтично прийн-
ятої солі, переважно не більше 30 мг оксикодону
або його фармацевтично прийнятої солі і ще
більш переважно не більше 10 мг оксикодону або
його фармацевтично прийнятої солі.

13. Застосування за будь-яким з попередніх пунк-
тів, де медикамент є композицією з одною діючою
речовиною.

14. Застосування за будь-яким з попередніх пунк-
тів, в якому медикамент є пероральною дозова-
ною формою, яка містить оксикодон або його фа-
рмацевтично прийнятну сіль в дозі, яка є нижчою
за відповідну дозу морфіну, що необхідна для за-
безпечення однакового терапевтичного ефекту.

15. Застосування за будь-яким з попередніх пунк-
тів, в якому медикамент є пероральною дозова-
ною формою, яка містить оксикодон або його фа-
рмацевтично прийнятну сіль в дозі, яка забезпечує
значно кращий ефект, ніж пероральна еквівалентна
доза морфіну, де еквівалентність стосується
лікування шкірного і м'язового болю.

(13) **C2**

(11) **85471**

(19) **UA**

16. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, в якому оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль вводиться перорально в дозі, яка є нижчою, ніж еквівалентна пероральна доза морфіну, де еквівалентність стосується лікування шкірного і м'язового болю.

17. Застосування за п. 16, в якому співвідношення дози оксикодону та дози морфіну є меншим, ніж 1:2, переважно меншим, ніж 1:2,5, більш переважно меншим, ніж 1:3, і найбільш переважно меншим, ніж 1:4.

18. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де медикаментом є пероральна дозована форма контрольованого вивільнення для введення пацієнтам при вісцеральному болю, що включає:

а) від 5 мг до 80 мг оксикодону або його солі;

б) ефективну кількість акрил-полімерної матриці контрольованого вивільнення, згадувана акрил-полімерна матриця вибрана таким чином, що композиція забезпечує істотно рН-незалежні характеристики розпадання *in vitro*;

с) фармацевтичний розріджувач.

19. Застосування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаменту для лікування вісцерального болю у пацієнта, якого вже лікують перорально морфіном або його сіллю, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль вводиться перорально в кількості, меншій ніж 50 % від маси морфіну або його солі, після відміни перорального лікування морфіном.

20. Застосування за п. 19, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль вводиться перорально в кількості, меншій ніж 45 % від маси морфіну або його солі, переважно меншій ніж 40 % від маси, переважніше меншій ніж 35 % від маси, найбільш переважно меншій ніж 30 % від маси, і найбільш переважно 25 % від маси морфіну або його солі.

21. Спосіб лікування вісцерального болю у пацієнта, який включає введення ефективної кількості оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі.

22. Спосіб за п. 21 для лікування гострого вісцерального болю.

23. Спосіб за пунктами 21 або 22 для селективного лікування вісцерального болю.

24. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься в пероральній лікарській формі.

25. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів для лікування наступних видів болю: панкреатичний біль, біль при пологих переїздах, абдомінально-хірургічний біль, пов'язаний з кишковою непрохідністю, біль при синдромі подразненого кишечника, абдомінальний біль при невиразковій диспепсії або при дисменореї, печінковий біль, нирковий біль, епігастральний біль, плевральний біль, болюча жовчна колька, біль при апендициті.

26. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вісцеральний біль є наслідком захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки або товстого кишечника, хвороби Крона, болю від жовчного міхура, сильного менструального болю і певних станів післяопераційного болю.

27. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься в лікарських формах, що приймаються: один раз на день, два рази на день, три рази на день або чотири рази на день.

28. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у лікарській формі, що приймається два рази на день в кількості приблизно 5 мг.

29. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у лікарській формі, що приймається один раз на день в кількості приблизно 10 мг.

30. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у лікарській формі, що приймається три рази на день в кількості приблизно 5 мг.

31. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься у лікарській формі, що приймається чотири рази на день в кількості приблизно 5 мг.

32. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься в лікарській формі уповільненого вивільнення, що містить не більше, ніж 40 мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, переважно не більше, ніж 30 мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, і найбільш переважно не більше, ніж 10 мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі.

33. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де медикамент є композицією з одною діючою речовиною.

34. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься в пероральній лікарській формі у дозуванні, яке є меншим, ніж відповідне необхідне дозування морфіну для забезпечення такого ж терапевтичного ефекту.

35. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль приймається перорально в дозуванні, яке забезпечує значно кращий ефект, ніж еквівалентне пероральне дозування морфіну, де еквівалентність стосується лікування шкірного і м'язового болю.

36. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль приймається перорально в дозуванні, яке є меншим, ніж еквівалентне пероральне дозування морфіну, де еквівалентність стосується лікування шкірного і м'язового болю.

37. Спосіб за п. 36, де співвідношення дозування оксикодону та дозування морфіну є меншим ніж 1:2, переважно меншим ніж 1:2,5, переважніше меншим ніж 1:3 і найпереважніше меншим ніж 1:4.

38. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль міститься в пероральній дозованій формі контрольованого вивільнення для введення пацієнтам для лікування вісцерального болю, дозована форма містить:

а) від 5 мг до 80 мг оксикодону або його солі;

б) ефективну кількість акрил-полімерної матриці контрольованого вивільнення, згадувана акрил-

полімерна матриця вибрана таким чином, що композиція забезпечує істотно рН-незалежні характеристики розпадання *in vitro*;

с) фармацевтичний розріджувач.

39. Спосіб лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, що вже лікується морфіном або його сіллю, який включає:

(а) відміну лікування морфіном; і

(b) введення оксикодону або його солі в кількості, меншій ніж 50 % від ваги морфіну або його солі.

40. Спосіб за п. 39, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль вводяться перорально в кількості, меншій ніж 45 % від маси морфіну або його солі, переважно меншій ніж 40 % від маси, переважніше меншій ніж 35 % від маси, найбільш переважно меншій ніж 30 % від маси і найбільш переважно 25 % від маси морфіну або його солі.

41. Спосіб лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, що вже лікується гідроморфоном, оксиморфоном, кодеїном, гідрокодоном або їх солями, спосіб включає:

(а) відміну лікування гідроморфоном, оксиморфоном, кодеїном, гідрокодоном або їх солями; (b) введення оксикодону або його солі в кількості, меншій ніж еквівалентна вага гідроморфону, оксиморфону, кодеїну, гідрокодону або їх солей.

42. Спосіб лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, який включає:

(а) введення пацієнтові одиничної дози оксикодону або його солі в кількості 5 мг,

(b) моніторинг фармакодинамічних параметрів, викликаних зазначеною дозою у згаданого пацієнта, і визначення, чи є згадувані фармакодинамічні параметри прийнятними для лікування згаданого пацієнта повторюваними введеннями;

(с) титрування пацієнта шляхом регулювання дози оксикодону або солі, що призначається пацієнтові, введенням одиничної дози оксикодону або його солі з різною кількістю оксикодону або його солі, якщо визначається, що згадувані фармакодинамічні параметри незадовільні, або підтриманням дози оксикодону або його солі в згадуваній одиничній дозі в попередньо введеній кількості, якщо згадувані фармакодинамічні параметри вважаються прийнятними;

(d) продовження стадії титрування (с), підбираючи дозу оксикодону або його солі, поки не досягаються відповідні стабільні фармакодинамічні параметри у згаданого пацієнта; і

(е) продовження введення дози оксикодону або його солі, поки лікування не закінчується.

43. Спосіб за п. 42, де пацієнт титрований одиничною дозою, що містить оксикодон або його сіль в кількості 5 мг - 10 мг.

Представлений винахід стосується лікування вісцерального болю.

Існує постійна потреба в анальгетичних лікарських засобах, які є придатними для ефективного лікування вісцерального болю і, особливо, гострого вісцерального болю. Глибокий біль внутрішніх органів є звичайною причиною візитів до лікаря та довготривалих лікарняних в зв'язку з хворобою у західних країнах. Причини вісцерального болю можуть бути пов'язані як з органічними, так і функціональними станами, але загальним для них є те, що спостерігається комплексна активація нервової системи. У багатьох випадках вісцеральний біль зберігається, не зважаючи на первинну причину, що була цілком або частково виключена. На даний час у багатьох випадках для лікування вісцерального болю від помірного до сильного застосовують морфін.

Також існує постійна потреба в анальгетичних лікарських засобах, які здатні забезпечити високо-ефективну допомогу при болю з одночасним зменшенням можливих небажаних ефектів. Таким чином, найбільш бажано мати анальгетичні лікарські засоби, які забезпечують високоефективну допомогу при болю при низьких дозуваннях для того, щоб уникнути або принаймні зменшити небажані ефекти і особливо побічні ефекти, які спостерігаються при більш високих дозуваннях або для певних конкретних анальгетиків.

Хоча опіоїди призначають все частіше, відомості про їх вплив на вісцеральний біль є обмеженими. Однак, відомо, що крім анальгетичних ефек-

тів, морфін може також викликати ряд небажаних ефектів, включаючи, наприклад, пригнічення дихання, нудоту, блювоту, запаморочення, затінення розуму, дисфорію, свербіж, запор, підвищений тиск у жовчних протоках, затримку сечовиділення та гіпотензію.

Вплив певних активних агентів на пацієнтів є дуже різним. Вісцеральний біль відрізняється від болю в шкірі у багатьох відношеннях і часто є більш складним для лікування.

В літературі описані різні типи болю, пов'язаного із захворюваннями внутрішніх органів. Ці типи включають істинний або локалізований вісцеральний біль, гетеротопічний (ірадійований) вісцеральний біль, локалізований парієнтальний біль та ірадійований парієнтальний біль. Представлений винахід особливо стосується лікування істинного або локалізованого вісцерального болю.

Істинний вісцеральний біль часто спостерігається на початку захворювання і характеризується невизначеним, дифузним, тупим нючим болем, який локалізований, але може мати тенденцію до поширення. Він може супроводжуватися відчуттям нездужання і, у випадку сильного болю, може викликати сильні функціонально незалежні явища, такі як потіння, вазомоторні реакції, брадикардію, нудоту і блювоту, інколи тривожну реакцію. Він зазвичай відчувається всередині і глибоко в тілі.

Існує багато станів, при яких може відчуватися вісцеральний біль. Наприклад, панкреатичний біль, біль при пологових переймах, біль після абдомінальної хірургії, пов'язаний з кишковою непро-

хідністю, біль при синдромі подразненого кишечника, абдомінальний біль при невиразковій диспепсії, або при дисменореї. Подібним чином, печічковий біль, нирковий біль, епігастральний біль, плевральний біль та болюча жовчна колька, біль при апендициті можуть розглядатися як вісцеральний біль. Загрудинний біль або стиснення на ранній стадії інфаркту міокарду є також вісцеральним. Захворювання шлунку, дванадцятипалої кишки або кишечника можуть викликати вісцеральний біль. Існує ще багато станів, які можуть викликати вісцеральний біль.

Згідно з втіленням представленого винаходу було виявлено, що можна ефективно лікувати вісцеральний біль від помірного до сильного шляхом введення анальгетичних лікарських засобів, які містять опіоїд оксикодону або його фармацевтично прийнятні солі. Крім того, було виявлено, що вісцеральний біль і особливо гострий (тобто, нехронічний) вісцеральний біль можна ефективно лікувати введенням оксикодону в дозах, які є меншими, ніж відповідні дози інших опіоїдів, таких як морфін. Відповідно, даний винахід серед іншого стосується способу ефективного лікування вісцерального болю від помірного до сильного шляхом введення оксикодону при відносно низьких дозуваннях.

Згідно з одним із втілень представленого винаходу було виявлено, що лікування вісцерального болю конкретно дозою оксикодону є більш ефективним, ніж лікування того ж самого вісцерального болю вищою відповідною дозою морфіну, в той же час майже такий же ефект спостерігається, коли шкірний або м'язовий біль лікують шляхом введення відповідних доз оксикодону або морфіну. Іншими словами, відповідно до даного винаходу було виявлено, що вісцеральний біль і особливо гострий вісцеральний біль від помірного до сильного можна ефективно лікувати шляхом введення оксикодону у відносно низьких дозах, в той час як "відповідна доза" морфіну буде менш ефективною в лікуванні того ж самого вісцерального болю. Згідно з даним винаходом "відповідна доза" морфіну не означає ту ж саму кількість морфіну, стосується звичайної, еквіпотентної (еквівалентної за ефективністю) кількості морфіну, тобто, кількості морфіну, яка зазвичай забезпечує подібний знеболювальний ефект у пацієнта. Вагове співвідношення звичайної еквіпотентної (еквівалентної за ефективністю) кількості морфіну до оксикодону для перорального призначення складає приблизно 2:1 (відповідне молярне співвідношення складає приблизно 1,8:1).

Згідно з іншим втіленням, винахід стосується способу селективного лікування у пацієнта вісцерального болю від помірного до сильного, який полягає у введенні пацієнту, який має в цьому потребу, оксикодону у ефективній кількості для забезпечення анальгезії. Представлений винахід вперше дозволяє селективно лікувати вісцеральний біль від помірного до сильного, оскільки до представленого винаходу не було відомо, що такий специфічний біль можна ефективно лікувати введенням оксикодону в низьких дозах, в той час як інші опіоїди (подібні морфіну) в дозах, які повинні

розглядатися фахівцем як еквівалентні за ефективністю, є менш ефективними. Пацієнти, що потерпають виключно від гострого вісцерального болю, згідно з винаходом не повинні продовжувати лікуватися опіоїдами, зазвичай використовуваними для цих цілей (такими як морфін, гідроморфон, оксиморфон, кодеїн та гідрокodon), але лікуватися оксикодоном. Відповідно, представлений винахід відкриває нову терапевтичну нішу для опіоїду оксикодону.

Згідно з іншим втіленням винахід, стосується способу лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, який вже лікується морфіном або його сіллю, який полягає в:

(а) відміні лікування морфіном; та

(b) введенні оксикодону або його солі в кількості, меншій, ніж 50% від ваги морфіну або його солі.

Згідно з іншим втіленням, винахід стосується способу лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, який вже лікується гідроморфоном, оксиморфоном, кодеїном, гідрокодоном або їх солями, який включає:

(а) відміну лікування гідроморфоном, оксиморфоном, кодеїном, гідрокодоном або їх солями; та

(b) введення оксикодону або його солі в кількості, меншій, ніж еквівалентна за дією (еквіпотентна) кількість гідроморфону, оксиморфону, кодеїну, гідрокодону або їх солей.

В іншому втіленні даний винахід також дозволяє лікувати гострий вісцеральний біль шляхом введення оксикодону в дозі, яка є достатньо низькою, щоб зменшити небажані побічні ефекти або уникнути їх. Це означає, що терапевтичні рівні можуть досягатися без або з незначними побічними ефектами, такими як нудота, блювота, запор та дрімота, які можуть бути пов'язані з високими рівнями в крові оксикодону.

Висновок про те, що вісцеральний біль можна лікувати призначенням низьких доз оксикодону, дозволяє застосовувати композиції швидкого вивільнення та композиції тривалого вивільнення. Перевага згідно з винаходом надається лікуванню вісцерального болю, особливо гострого вісцерального болю шляхом введення оксикодон-містких лікарських форм один раз, два рази, три рази або чотири рази на день. Відповідно до представленого винаходу особлива перевага надається застосуванню оксикодон-містких композицій тривалого вивільнення, причому доза не перевищує 40мг оксикодону, переважно, не перевищує 30мг оксикодону і ще більш переважно, не перевищує 10мг оксикодону. Згідно з представленим винаходом найбільша перевага надається оксикодон-містким композиціям уповільненого вивільнення і переважно одноразовому, дворазовому, триразовому або чотириразовому прийому лікарських форм, які містять приблизно 10мг, приблизно 9мг, приблизно 8мг, приблизно 7мг, приблизно 6мг або приблизно 5мг оксикодону. Також в певних втіленнях переважним є застосування оксикодону або його солі як єдиного активного інгредієнта, наприклад, оксикодону або його солі без APAP або інших активних агентів.

Представлений винахід стосується лікування вісцерального болю, включаючи панкреатичний біль, біль при пологових переймах, біль після абдомінальної хірургії, пов'язаний з кишковою непрохідністю, біль при синдромі подразненого кишечника, абдомінальний біль при невиразковій диспепсії або при дисменореї, печінковий біль, нирковий біль, епігастральний біль, плевральний біль та болюча жовчна колька і біль при апендициті шляхом введення анальгетичних препаратів, які містять оксикодон, один або в комбінації з іншими активними агентами, і особливо іншими анальгетиками. Крім того, представлений винахід стосується лікування вісцерального болю, який виникає внаслідок захворювань шлунка, 12-палої кишки або товстого кишечника, хвороби Крона, болю жовчного міхура, сильного менструального болю, і певних станів післяопераційного болю. Представлений винахід також стосується лікування помірного, помірно сильного та/або сильного вісцерального болю.

Лікарська форма, яка використовується для лікування вісцерального болю згідно з даним винаходом, переважно є пероральною дозованою формою, такою як таблетка або капсула, але може також бути супозиторієм або іншою твердою або рідкою дозованою формою, яка може призначатися перорально, через імплантат, парентерально, сублінгвально або ректально. Переважно, композиція відповідно до даного винаходу - пероральна таблетка, капсула, або в будь-яка інша відповідна пероральна одинична дозована форма.

Згідно з представленим винаходом вісцеральний біль може лікуватися шляхом введення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі. Фраза "фармацевтично прийнятна сіль" включає, але не обмежується ними, солі металу, такі як натрієва сіль, калієва сіль, сіль цезію і подібні; сіль лужно-земельного металу, як наприклад, сіль кальцію, сіль магнію і подібні; органічні солі аміну, як наприклад, триетиламінова сіль, сіль піридину, піколінова сіль, етаноламінова сіль, триетаноламінова сіль, дициклогексиламінова сіль, N,N'-дибензилетилендіамін; неорганічні кислотні солі, як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат і подібні; органічні кислотні солі, як наприклад, форміат, ацетат, трифторацетат, maleат, fumarат, тартрат і подібні; сульфонати, як наприклад, метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і подібні; солі амінокислот, як наприклад, аргінат, аспарагінат, глутамат і подібні.

Оксикодон-місткі композиції, які є придатними для лікування вісцерального болю, згідно з даним винаходом можуть бути композиціями швидкого вивільнення або композиціями уповільненого вивільнення. Переважним може бути застосування композицій уповільненого вивільнення для лікування вісцерального болю і особливо переважним може бути введення дозованих лікарських форм, що містять оксикодон, один раз на день, два рази на день, три рази на день або чотири рази на день.

В певних втіленнях така пероральна дозована форма включає речовину уповільненого вивільнення, яка включена в матрицю разом з оксикодо-

ном або його фармацевтично прийнятною сіллю для забезпечення уповільненого вивільнення оксикодону. Речовини уповільненого вивільнення можуть бути гідрофобними або гідрофільними, як бажано. Пероральна дозована форма може бути виготовлена у формі гранул, сфероїдів, матричних мультичастинок і т.п., які містять оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль в матриці уповільненого вивільнення, яка, може бути спресована в таблетку або інкапсульована. Пероральна дозована форма може довільно включати інші фармацевтично прийнятні інгредієнти (наприклад, розріджувачі, зв'язуючі, барвники, лубриканти, і т.п.).

Необмежувальний перелік придатних речовин уповільненого вивільнення, які можуть бути включені в матрицю уповільненого вивільнення лікарської форми, що може використовуватися для лікування вісцерального болю згідно з представленим винаходом, включає гідрофільні та/або гідрофобні матеріали, як наприклад камеді, етери целюлози, акрилові полімери, похідні протейну, воски, шелак, і масла, як, наприклад, гідрогенізована касторова олія і гідрогенізована рослинна олія. Однак, будь-яка фармацевтично прийнятна гідрофобна або гідрофільна речовина уповільненого вивільнення, яка здатна до уповільненого вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, може використовуватися згідно з даним винаходом. Переважні полімери уповільненого вивільнення включають алкілцелюлози, як, наприклад, етилцелюлоза, полімер на основі акрилової і метакрилової кислот і співполімери; і етери целюлози, особливо гідроксилалкілцелюлози (особливо гідроксипропілметилцелюлоза) і карбоксилалкілцелюлози. Переважні акрилові і метакрилові співполімери і полімери включають сполуку з ряду: метилметакрилат, метилметакрилатні співполімери, етоксипропілметакрилати, етилакрилат, триметиламоніоетилметакрилат, ціаноетилметакрилат, аміноалкілметакрилатний співполімер, полі(акрилова кислота), полі(метакрилова кислота), співполімер метакрилова кислота-алкіламін, полі(метилметакрилат), полі(метакрилова кислота)(ангідрид), поліметакрилат, поліаламінамід, полі(ангідрид метакрилової кислоти), і гліцидилметакрилатні співполімери.

Оксикодон-місткі композиції, які можуть використовуватися для лікування вісцерального болю згідно з представленим винаходом описані, наприклад, в WO 02/087512 та EP 0 576 643, які включені тут як посилання.

EP 0 576 643 посилається на тверду пероральну дозовану форму контрольованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість оксикодону або його солі в матриці.

Пероральні дозовані форми описані в EP 0 576 643, можуть бути особливо прийнятними для даного винаходу. Дозовані форми згідно EP 0 576 643 включають композиції типу "двічі на день". Пероральна дозована форма може бути представлена у вигляді, наприклад, гранул, сфероїдів або пілюль, капсул або в будь-якій іншій відповідній твердій формі.

Згідно з даним винаходом переважним може бути, якщо пероральна дозована форма міститиме між 1 і 50мг, переважно між 1 і 15мг, переважніше між 5 і 10мг і, особливо переважно, приблизно 5мг гідрохлориду оксикодону. Альтернативно, дозована форма може містити такі ж самі або молярно еквівалентні кількості інших солей оксикодону або основи оксикодону.

Матриця дозованої форми, яка використовується для лікування вісцерального болю згідно з даним винаходом, може бути переважно матрицею контрольованого вивільнення, хоча також можуть використовуватися матриці нормального вивільнення, що мають оболонку, яка контролює вивільнення. Відповідні речовини в матриці контрольованого вивільнення включають:

(а) гідрофільні полімери, як наприклад, камеді, етери целюлози, акрилові полімери і похідні протеїну. Серед цих полімерів особливо переважними є етери целюлози, особливо етери гідроксиалкілцелюлози і карбоксиалкілцелюлози. Дозована форма може містити 1%-80% (за масою) щонайменше одного гідрофільного або гідрофобного полімеру;

б) легкозасвоювані довголанцюгові (C8-C50, особливо C12-C40), заміщені або незаміщені вуглеводні, як наприклад, жирні кислоти, жирні спирти, гліцеринові ефіри жирних кислот, мінеральні і рослинні масла і воски. Перевага надається вуглеводням, що мають температуру плавлення між 25°C і 90°C. Серед цих довголанцюгових вуглеводнів переважними є жирні (аліфатичні) спирти. Дозована форма може містити аж до 60% (за масою) принаймні одного легкозасвоюваного довголанцюгового вуглеводню;

(с) поліалкіленгліколі, дозована форма може містити аж до 60% (за масою) принаймні одного поліалкіленгліколю.

Одна особливо придатна матриця містить принаймні одну гідросолюбільну гідроксиалкілцелюлозу, принаймні один C12-C36, переважно C14-C22, аліфатичний спирт і, необов'язково, принаймні один поліалкіленгліколь.

Принаймні одна гідроксиалкілцелюлоза може переважно бути гідрокси(C1-C6) алкілцелюлозою, такою як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза,

гідроксипропілметилцелюлоза і, особливо, гідроксиетилцелюлоза. Кількість принаймні однієї гідроксиалкілцелюлози в пероральній дозованій формі буде визначена, *inter alia*, необхідною точною швидкістю вивільнення оксикодону. Переважно, однак, пероральна дозована форма містить 5%-25%, особливо 6,25%-15% (від ваги) принаймні однієї гідроксиалкілцелюлози.

Принаймні один аліфатичний спирт може бути, наприклад, лауриловим спиртом, міристиловим спиртом або стеариловим спиртом. Однак, у особливо переважних втіленнях принаймні одним аліфатичним спиртом є цетиловий спирт або цетостеариловий спирт. Кількість принаймні одного аліфатичного спирту в пероральній дозованій формі буде визначатися точною необхідною швидкістю вивільнення оксикодону.

Згідно з іншим переважним втіленням, композиція контрольованого вивільнення, може містити приблизно 5-25% акрилового полімеру і приблизно

8-40% аліфатичного спирту від маси готової дозованої форми. Акриловий полімер, якому надається особлива перевага, містить Eudragit® RS 30D, що серійно випускається фірмою Rohm Pharma.

Крім згаданих вище інгредієнтів, матриця контрольованого вивільнення також може містити прийнятні кількості інших речовин, наприклад, розріджувачів, лубрикантів, зв'язуючих засобів, гранулювальних засобів, барвників, ароматизаторів, які є загально прийнятими у фармацевтичній галузі.

Як альтернатива матриці контрольованого вивільнення, дозована форма, яка використовується для лікування вісцерального болю, може містити матрицю нормального вивільнення, яка має оболонку, що контролює вивільнення лікарської речовини. У особливо переважних аспектах винаходу дозована форма може містити вкриті оболонкою сфероїди, що містять активний інгредієнт і негідросолюбільний сферонізуючий агент. Термін „сфероїд” відомий у фармацевтичній галузі і означає сферичну гранулу, що має діаметр 0,5мм-2,5мм, особливо 0,5мм-2мм. Деталі щодо пліткових сфероїдів і виробництва вищевказаних дозованих форм також описані в патенті EP 0 576 643, включеному тут як посилання.

Оксикодон-містка композиція контрольованого вивільнення, яка може бути особливо прийнятною для лікування вісцерального болю згідно з даним винаходом, може містити гідрохлорид оксикодону, лактозу (висушену розпиленням), Povidone, Eudragit® RS 30 D (тверді), Triacetin®, стеариловий спирт, тальк і стеарат магнію.

Інші оксикодон-місткі композиції уповільненого вивільнення, що є прийнятними для лікування вісцерального болю згідно із даним винаходом, описані у WO 02/087512, включеній тут посиланням.

Згідно з даним винаходом може бути переважним використовувати дозовану форму, що забезпечує анальгетичний ефект протягом, принаймні, приблизно 24 годин після перорального введення при стабільному стані у пацієнтів; і дозована форма, що забезпечує середнє C₂₄/C_{стах} співвідношення оксикодону 0,6-1,0 після перорального введення при стабільному стані у пацієнтів. У певних втіленнях винаходу дозована форма після введення пацієнтам може забезпечувати середній T_{глах} оксикодону *in-vivo*, який відбувається протягом приблизно 2-17 годин (наприклад, приблизно 2-8 годин) після введення при стабільному стані дозованої форми. Термін "середнє" для цілей представленого винаходу, коли використовують для визначення фармакокінетичного значення (наприклад, T_{мах}), представляє середнє арифметичне значення, виміряне у групі хворих. У певних втіленнях винаходу середній T_{мах} оксикодону *in vivo* може відбуватися через приблизно 6,5-17 годин, приблизно 8-16 годин, приблизно 10-16 годин, або приблизно 12-16 годин після введення при стабільному стані дозованої форми. Термін "стабільний стан" означає, що кількість медикаменту, що досягає системи, приблизно така ж, як кількість медикаменту, що залишає систему. Тому, при "стабільному стані" організм пацієнта виводить медикамент з приблизно такою ж швидкістю, з

якою медикамент шляхом абсорбції надходить в кровотік організму пацієнта.

У певних втіленнях дозована форма уповільненого вивільнення, яка може використовуватися для лікування вісцерального болю згідно з даним винаходом, містить матрицю, яка включає речовини уповільненого вивільнення і оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль. У певних втіленнях матриця спресована в таблетку і може бути необов'язково вкрита оболонкою, яка додатково до речовин уповільненого вивільнення матриці може контролювати вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі із композиції, так що рівні у крові активного інгредієнта підтримуються в межах терапевтичного діапазону протягом тривалого періоду часу. У певних альтернативних втіленнях матриця може бути інкапсульована.

У певних втіленнях дозована форма уповільненого вивільнення, яка використовується згідно з даним винаходом, може бути осмотичною дозованою формою, яка містить одношарове або двошарове ядро, що включає оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль; здатний до розширення полімер; напівпроникну мембрану, що оточує ядро; і прохід, розташований в напівпроникній мембрані для уповільненого вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, так що рівні активного інгредієнта у крові підтримуються в межах терапевтичного діапазону протягом тривалого періоду часу після введення пацієнтові.

У певних втіленнях дозована форма уповільненого вивільнення, яка використовується згідно з даним винаходом, містить по-суті гомогенне ядро, що включає оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль і здатний до розширення полімер; напівпроникну мембрану, що оточує ядро; і прохід, розташований в напівпроникній мембрані для уповільненого вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, так що рівні активного інгредієнта у крові підтримуються в межах терапевтичного діапазону протягом тривалого періоду часу після введення пацієнтові.

Інша пероральна анальгетична дозована форма уповільненого вивільнення, яка може бути прийнятною для використання згідно з даним винаходом, описана в EP 1 449 531, що включена тут як посилання. Згадувана дозована форма містить комбінацію фармацевтичного екструдату у формі мультичастинок, що включають 5мг-400мг оксикодону або його солі, диспергованих в матриці. EP 1 449 531 частково відноситься до нових розплавлено-екструдованих пероральних дозованих форм уповільненого вивільнення, які включають фармацевтично прийнятну гідрофобну речовину, уповільнювач, вибраний з восків, жирних спиртів і жирних кислот, і медикамент. Екструдат може бути розділений на одиничні дози опіоїдного анальгетика. Одиничні дози мультичастинок можуть потім вводитись в тверду фармацевтичну дозовану композицію, наприклад, шляхом пресування або формування в таблетки, розміщуючи необхідну кількість у внутрішній частині желатинової капсули або

утворюючи екструдований продукт у форму супозиторію.

Інші матриці контрольованого вивільнення або дозовані форми контрольованого вивільнення, які можуть бути прийнятними згідно з даним винаходом, описані в наступних документах:

EP 0 548 448, що включений тут як посилання, стосується стабілізованої твердої дозованої форми контрольованого вивільнення, що має покриття, утворене водною дисперсією етилцелюлози, яке одержане покриттям субстрату, включаючи терапевтично активний інгредієнт, водною дисперсією етилцелюлози з наступним отвердінням вкритої оболонкою субстрату при температурі і відносній вологості, підвищених до відповідного рівня відносно навколишніх умов, поки вкрита оболонкою дозована форма не досягне стабільного профілю розпадання, що суттєво не змінюється за умов зберігання при підвищеній температурі та підвищеній відносній вологості.

EP 0 531 611, що включений тут як посилання, стосується дозованої форми контрольованого вивільнення, що має матрицю із альгілату натрію і солі кальцію. Коли композиція призначається ректально, матриця комбінується із терапевтично активним агентом і прийнятною супозиторією основою. Коли композиція призначається перорально, матриця додатково включає вищий аліфатичний спирт.

EP 0 553 392, EP 0 630 646 і EP 0 636 366 стосуються лікарських форм контрольованого вивільнення, що мають певні покриття. EP 0 647 448 і EP 0 698 389 також описують пероральні опіоїдні композиції, що забезпечують контрольоване або уповільнене вивільнення активного агента. Кожний з вищезазначених документів включений тут як посилання.

Опіоїдні композиції уповільненого вивільнення, що приймаються один раз на день, розкриті в патентах US 5,478,577; 5,672,360; 5,958,459; 6,103,261; 6,143,322; 5,965,161; 5,958,452 і 5,968,551, що включені тут як посилання.

Крім того, існують також оксикодон-місткі пероральні препарати, що випускаються серійно, які можуть використовуватися для лікування вісцерального болю згідно з даним винаходом. Ці наявні у продажу оксикодон-місткі препарати включають Охупорм^(R) (препарат швидкого вивільнення) і ОхуСонтін^(R). ОхуСонтін - анальгетик контрольованого вивільнення, який випускається серійно фірмою Purdue Phama L.P. ОхуСонтін^(R) доступний в 10мг, 20мг, 40мг, і 80мг дозуваннях. ОхуСонтін також випускаються серійно у Великобританії фірмою Napp Phamaceuticals в 5мг дозуванні. Згідно з представленим винаходом перевага надається низьким дозам препаратів.

Особлива перевага надається дозованим формам, що мають ОхуСонтін^(R) - подібну матрицю і містять приблизно 5мг гідрохлориду оксикодону.

Переважає згідно з цим винаходом може бути одержання дозованої форми, яка містить комбінацію опіоїдного агоніста і опіоїдного антагоніста для того, щоб зменшувати або запобігати потенційному зловживанню. Прийнятні дозовані форми, що включають комбінацію з опіоїдного агоніста і

опіоїдного антагоніста описані, наприклад, в WO 99/32119, WO 99/32120, WO 01/58447, WO 03/013479 і WO 03/013476.

Таким чином, це стосується різних аспектів представленого винаходу. Однак, зрозуміло, що даний винахід не обмежений цими аспектами. Потрібно розуміти, що для цілей представленого винаходу наступні терміни мають наступні тлумачення:

Термін "вісцеральний біль" визначений для цілей представленого винаходу як біль в межах внутрішніх органів організму людини і, особливо, біль від внутрішніх органів.

Термін "гострий вісцеральний біль" визначений для цілей представленого винаходу як вісцеральний біль, який не є хронічним.

Термін "ефективний" у поєднанні з анальгетичним ефектом визначений для цілей представленого винаходу як задовільне послаблення або усунення болю разом з процесом терпимого рівня побічних ефектів, як визначено на пацієнтах.

Термін "селективне лікування", що визначений для цілей представленого винаходу, стосується селективного застосування оксикодону для лікування певного болю, а саме, гострого вісцерального болю. Лікування вісцерального болю, наприклад, морфіном, також повинно приводити до подібного анальгетичного ефекту, але не повинно розглядатися як "селективне", оскільки такий анальгетичний ефект був би значно нижчим у порівнянні з оксикодоном і також повинен спостерігатися при іншому болю. Іншими словами, ніякого селективного ефекту не повинно спостерігатися при лікуванні вісцерального болю морфіном.

Даний винахід включає наступні аспекти:

Згідно з одним з аспектів представлений винахід стосується способу ефективного лікування вісцерального болю, який включає введення оксикодону у дозуванні, яке є достатньо низьким для того, щоб зменшувати або уникати небажаних побічних ефектів.

Згідно з іншим аспектом представлений винахід стосується способу лікування вісцерального болю, який включає введення оксикодон-місткої дозованої форми, де дозована форма забезпечує швидке вивільнення або уповільнене вивільнення оксикодону.

Згідно з іншим аспектом представлений винахід стосується способу ефективного лікування вісцерального болю, який включає введення оксикодону у дозуванні, яке забезпечує істотно кращий ефект, ніж перорально еквівалентне дозування морфіну або іншого опіоїду, де еквівалентність стосується лікування шкірного і м'язового болю.

Згідно з подальшим аспектом представлений винахід стосується способу селективного лікування гострого вісцерального болю у пацієнта, спосіб, що включає пероральне введення оксикодону у ефективній кількості для забезпечення анальгезії у пацієнта, що потребує цього.

Згідно з іншим втіленням винахід стосується способу лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, що уже лікується перорально морфіном або його сіллю, де спосіб включає:

- (a) відміну перорального лікування морфіном; і
- (b) пероральне введення оксикодону або його солі в кількості, меншій, ніж 50% від маси морфіну або його солі. Може бути переважним пероральне введення оксикодону або його солі в кількості, меншій, ніж 45% від маси, переважно меншій, ніж 40% від маси, переважніше, меншій, ніж 35% від маси, найбільш переважніше, меншій, ніж 30% від маси і найбільш переважніше, 25% від маси морфіну або його солі.

Крім того, даний винахід включає наступні аспекти:

Спосіб гострого вісцерального болю введенням оксикодону у дозуванні, яке є нижчим, ніж відповідне необхідне дозування морфіну для забезпечення такого ж терапевтичного ефекту.

Спосіб лікування вісцерального болю введенням оксикодону у дозуванні, яке є нижчим, ніж відповідне необхідне дозування морфіну для такого ж ефективного лікування вісцерального болю.

Спосіб ефективного лікування вісцерального болю пероральним введенням оксикодону у дозуванні, яке є нижчим, ніж еквівалентне дозування перорального морфіну, де еквівалентність відноситься до лікування шкірного і м'язового болю. Вагова пропорція вищезазначеного дозування оксикодону до вищезазначеного дозування морфіну переважно менше, ніж 1:2, переважніше менше, ніж 1:2,5, найбільш переважніше, менше, ніж 1:3 і, найпреважніше, менше, ніж 1:4.

Застосування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі для виробництва медикаментів для лікування вісцерального болю.

Застосування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль використовується для виробництва медикаментів для лікування гострого вісцерального болю.

Застосування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, де оксикодон або його фармацевтично прийнятна сіль використовується для виробництва медикаментів для селективного лікування вісцерального болю.

Застосування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, де медикаментом є пероральна дозована форма, що містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль.

Застосування пероральної дозованої форми контрольованого вивільнення для виробництва медикаментів для контролю вісцерального болю у пацієнтів, пероральна дозована форма контрольованого вивільнення містить:

- a) від 5мг до 80мг оксикодону або його солі;
- b) ефективну кількість акрил-полімерної матриці контрольованого вивільнення, згадувана акрил-полімерна матриця, вибрана таким чином, що композиція забезпечує суттєво рН-незалежні характеристики розпадання in-vitro;
- c) фармацевтичний розріджувач.

Згідно з даним винаходом, термін "суттєво рН-незалежний" означає, що різниця в будь-який даний час між кількістю вивільненого оксикодону при рН 1,2 і кількістю, вивільненій при рН 7,5 (коли вимірюється in-vitro з використанням USP методу Basket при 100 обертах на хвилину в 900мл водно-

го буфера), складає 15%, переважно 10% (від маси, виходячи від загальної кількості оксикодону або його солі у дозованій формі) або менше.

Застосування пероральної дозованої композиції контрольованого вивільнення для виробництва медикаментів для контролювання вісцерального болю у пацієнтів, пероральна дозована композиція контрольованого вивільнення включає:

- а) приблизно 5мг оксикодону або його солі;
- б) ефективну кількість акрил-полімерної матриці контрольованого вивільнення, згадувана акрил-полімерна матриця вибрана таким чином, що композиція забезпечує суттєво рН-незалежні характеристики розпадання *in-vitro*; і
- с) фармацевтичний розріджувач. Подальші аспекти розкриті у формулі.

Згідно з іншим аспектом винахід стосується способу лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, який включає повторне введення 5мг оксикодону уповільненого вивільнення двічі на день, тричі на день, або чотири рази на день.

Згідно з іншим аспектом винахід стосується способу лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, який включає повторне введення 10мг уповільненого вивільнення оксикодону один раз на день.

Повинно бути зрозумілим, що наступні аспекти представлених винаходів можуть бути конкретними або переважними втіленнями вищевикладених аспектів представленого винаходу.

Згідно з даним винаходом може бути переважним, щоб оксикодон-місткі медикаменти були у формі твердої пероральної дозованої форми подібно таблетці або капсулі.

Згідно з даним винаходом може бути переважним, щоб оксикодон-містка пероральна дозована форма забезпечувала швидке вивільнення оксикодону.

Згідно з даним винаходом може бути переважним, щоб оксикодон-містка пероральна дозована форма забезпечувала уповільнене вивільнення оксикодону.

Згідно з даним винаходом може бути переважним, щоб оксикодон-містка дозована форма уповільненого вивільнення призначалась перорально один раз або двічі на день.

Згідно з даним винаходом може бути переважним, щоб оксикодон-місткі медикаменти включали оксикодон у кількості від приблизно 1мг до 50мг, переважно між 1 і 15мг, переважніше між 5 і 10мг і, особливо, приблизно 5мг або еквівалентну кількість його фармацевтично прийнятної солі. Якщо оксикодон-місткі медикаменти є у формі дозованої форми уповільненого вивільнення для призначення один раз або двічі на день, кількості оксикодону у деяких випадках можуть бути вищими і можуть бути в діапазоні приблизно 5мг-160мг, але переважно не перевищують 40мг, переважніше не перевищують 20мг і, найпереважніше, не перевищують 10мг.

Згідно з іншим аспектом винахід стосується способу лікування вісцерального болю від помірного до сильного у пацієнта, який включає:

(а) введення пацієнтові одиничної дози оксикодону або його солі в кількості 5мг;

(б) моніторинг фармакодинамічних параметрів, викликаних зазначеною дозою в згаданого пацієнта і визначення того, чи є згадані фармакодинамічні параметри прийнятними для безперервного лікування згаданого пацієнта повторюваними введеннями;

(с) титрування пацієнта шляхом регулювання дози оксикодону або солі, що призначається пацієнтові, введенням одиничної дози оксикодону або його солі з різною кількістю оксикодону або його солі, якщо визначається, що згадані фармакодинамічні параметри не задовільні, або підтриманням дози оксикодону або його солі в згаданій одиничній дозі в попередньо введеній кількості, якщо згадані фармакодинамічні параметри вважаються прийнятними;

(d) продовження стадії титрування (с), підбираючи дозу оксикодону або його солі, поки не досягаються відповідні стабільні фармакодинамічні параметри у згаданого пацієнта; і

(е) продовження введення дози оксикодону або його солі, поки лікування не закінчується. Може бути переважним, коли пацієнта титрують одиничною дозою, що містить оксикодон або його сіль в кількості 5мг-10мг.

Згідно іншим втіленням представленого винаходу оксикодон-місткі медикаменти можуть включати інший активний агент, переважно інший опіоїдний або неопіоїдний анальгетичний агент. Переважні комбінації оксикодону і інших активних агентів описані тут вище.

Вищевикладене також підтверджується експериментальними результатами, наведеними нижче.

Експериментальні дослідження, наведені нижче, засновані на порівнянні різних медикаментів на здорових добровольцях, шляхом індукування експериментального болю, оскільки клінічні дослідження забезпечують недостатню інформацію, частково завдяки великій різниці, яка існує між пацієнтами і частково завдяки факту, що більшість хвороб мають багато симптомів, окрім болю, який впливає на оцінку анальгетичної ефективності. Експериментальний біль може викликатися при контрольованих умовах на здорових добровольцях таким чином, щоб уникати систематичної похибки. Однак, необхідні деякі експериментальні стимули, щоб моделювати комплексну клінічну ситуацію. Також необхідно, щоб використовувалися різні опіоїди, щоб одержати достатню диференційну інформацію про глибокий біль при різних механізмах болю і оцінці клінічного спектру дії опіоїдів. Для тестування ефективності різних опіоїдів для лікування вісцерального болю застосовувалась стандартизована тестова батарея шкірних, м'язових і вісцеральних стимулів. Зразки крові були взяті для визначення концентрації опіоїдів у плазмі.

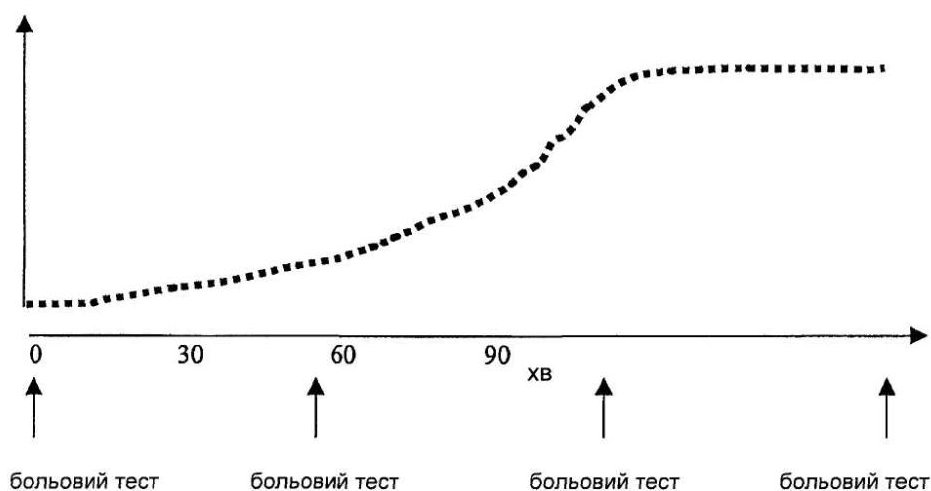
У останні роки були розвинені способи, при яких можуть бути відтворені глибокі і вісцеральні стимули. Ці способи дозволяють активувати систему болю з різними стимулами, з можливістю активування різних видів нервових шляхів в такому ж експерименті. У дослідженні, описаному тут,

була порівняна ефективність різних опіоїдів при різних видах шкірних, м'язових і кишкових стимулів на здорових добровольцях. Шкірний і м'язовий біль індукувався тиском, током і температурою (тільки на шкірі). Стимулювання внутрішніх органів також здійснювали тиском через повітряну кулю, розміщену внизу стравоходу. Повітряна куля може надуватися і викликати механічні стимули, які подібні до м'якого болю/дискомфорту. Крім того, холодові і теплові стимули можуть застосовуватися, вводячи воду різних температур в повітряну кулю.

Метою даного дослідження було порівняння ефективності двох різних опіоїдів на різних експериментальних моделях болю, де індукований біль дуже подібний клінічному болю. Експериментальний індукований біль повинен активізувати різні периферичні глибокі/вісцеральні больові шляхи в декількох органах протягом контрольованих умов. Протягом дослідження інтенсивності біль вимірювали послідовно, як результат добре визначеного больового стимулу, але анальгетичний ефект перорально введеного опіоїду створювався згідно блок-схеми, наведеній нижче:

Блок-схема

Очікувана клінічна ефективність перорально введеного опіоїду *



* Підтверджені аналізом концентрації опіоїдів в плазмі і їх розподіл між плазмою і центральною нервовою системою.

Кожний експеримент здійснювався на здорових добровольцях і включав 24 індивідууми віком між 18 і 65, пропорція чоловік/жінка 1:1, без будь-яких попередніх хронічних або захворювань на даний період часу, що спричиняють біль. Суб'єкти піддавалися медичному огляду і скринінгу щодо будь-яких хвороб з дослідженням сечі (білок і цукор) і аналізів крові (гемоглобін, С-реактивний білок, тромбоцити, лейкоцити, креатинін, аспаратамінотрансфераза, лужна фосфатаза, протромбіновий індекс) перед дослідженням. Тривалість кожного з субдосліджень - максимально 2 години. Суб'єкти залучалися тричі, з мінімум одним тижнем між кожним дослідженням.

У серіях досліджень морфін порівнювали з оксикодоном. Крім того, обидва медикаменти були порівняні з плацебо. Медикаментозні субстанції були перевірені, використовуючи експериментальні моделі болю, включно шкірне, внутрішньом'язове і вісцеральне больове стимулювання у здорових суб'єктів.

Дослідження проводилися згідно з планом блок-рандомізованого (три блоки), подвійно-сліпого, балансованого (послідовність опіоїдів), плацебо-контрольованого перехресного дослідження, за трьома напрямками (опіоїди і пла-

цебо) і відкритим терапевтичним контролем. Засліплення для пацієнтів і тих, що одержують лікування, було виконане розливанням медикаментів разом з виноградним соком (забезпечення засліплення плацебо) згідно з наступним зразком.

Таблиця

Опіоїд	Плацебо, мг	Морфін 30мг	Оксикодон 15мг
	100мл виноградного соку	15мл морфіну ДАК пероральний розчин + 85мл виноградного соку	15мл Охупонг пероральний розчин 1мг/мл + 85мл виноградного соку

Спливало принаймні 7 днів між кожною дозою, що гарантувало суттєвий період промивання.

Було виконано декілька окремих досліджень, де плацебо і 2 опіоїди були перевірені на експериментальних моделях болю. Перед виконанням дослідження, в якому суб'єктів тестували щодо різних больових стимулів, їх вчили відмічати на шкалі (інтенсивність і розповсюдження болю). Больові стимули надавали перед і протягом лікування (при очікуваному максимальному ефекті меди-

каменту). Модель була спочатку перевірена на шкірних, м'язових і езофагальних стимулах. Стимули шкірних, м'язових і вісцеральних тестів застосовувались при різних інтенсивностях, протягом дослідження і після 30, 60 і 90 хвилин.

Ефект опіоїдів при механічних стимулах вивчався стимулюванням шкіри і м'язів з тисковим альгометром (альгометр Somedia) і стимулюванням стравоходу з повітряною кулею, де може бути розрахована перехресно-секційна площа (імпедансна планиметрия). Сенситивність щодо електричних стимулів вивчалася на шкірі і в м'язах плеч ("єдині і повторні стимули"). Таким чином, було гарантовано дослідження чистого периферичного болю і центральних механізмів ("повторні стимули"). Ефект температурних стимулів вимірювали на шкірі плеча (Somedic термотест) і в стравоході перфузією теплої і холодної води через повітряну кулю. Крива відповідь-стимул проводилася для всіх видів стимулів. Інтенсивність болю була оцінена по візуальній аналоговій шкалі (VAS) від 0 (немає болю) до 10 (нестерпний), яка комбінує безболісні (0-4,9 по шкалі) і болючі (5-10 по шкалі) стимули. Надані стимули з інтенсивністю 1, 3,5 = поріг виявлення болю і 7 = помірний біль.

Зразки крові 10мл для оцінки варіацій концентрацій в плазмі для опіоїдів були узяті з периферичної вени для дозування опіоїдів (порожнє дослідження) і через 30, 45, 60, 90 і 120 хвилин після дозування. Загальний об'єм 240мл крові брали потім за весь період дослідження (4 тижні).

Пероральний розчин Морфіну DAK 2мг/мл; доза: 30мг Пероральний розчин 1мг/мл Оксинорм(Охупонг); доза: 15мг

Передбачалось, що еквіпотентне співвідношення морфіну до оксикодону є приблизно 2:1 за масою.

Больовий поріг був визначений для різних стимулів перед дослідженням і після 30 хвилин (очікуваний початковий ефект), 60 і 90 хвилин (очікуваний максимальний ефект). Стимули здійснювалися з різними інтенсивностями для дії на шкірі, м'язах і стравоході. Дані зберігалися в електронному вигляді і вводилися до CRF. Анальгетичний ефект перед і протягом дослідження був визначений 2-стороннім дисперсійним аналізом за факторами: 1) будь-які плацебо проти морфіну або морфін проти оксикодону і 2) інтенсивність або больовий стимул і залежна варіабельна "оцінка болю". Ефект на якість болю вивчався за датською версією анкетування "McGill Pain Questionnaire", що заповнюється при максимальному болю.

Ефект при больовому порозі після 90 хвилин зараховували як первинний кінцевий результат. Інші дані (ефект при інших інтенсивностях болю, зміна в якісних описових словах, зміна в повідомленій області болю) були розцінені, як вторинні, описові варіабельні результати. Вимірювання зразків плазми були розцінені, таким чином, як вторинні кінцеві результати, використовувані в описовій фазі для забезпечення ефекту на больові дані.

На шкірі обидва опіоїди - морфін і оксикодон, мали значно більший анальгетичний ефект, ніж плацебо і не було ніякої істотної різниці між морфіном і оксикодоном для всієї тестованої модальності (див. Фіг.1). Також відзначено, що пропорція ефективності 2:1 (оксикодон: морфін) була підтверджена в цьому дослідженні, як "еквіпотентна" для шкірного болю.

На м'язах опіоїди знову мали значно сильніший анальгетичний ефект, ніж плацебо і не було ніякої істотної різниці між морфіном і оксикодоном для всієї тестованої модальності (див. Фіг.1). Також відзначено, що пропорція ефективності 2:1 (оксикодон:морфін) була підтверджена в цьому дослідженні, як "еквіпотентна" для м'язового болю.

На внутрішніх органах (тут стравохід) у порівнянні морфіну і плацебо значно кращий анальгетичний ефект спостерігався для оксикодону проти механічного стимулювання (через розтягування повітряної кулі) (див. Фіг.2). Морфін, однак, також забезпечував певний анальгетичний ефект (у порівнянні з плацебо).

Була також значно більша анальгезія оксикодоном при тепловій стимуляції (через гарячу воду в повітряну кулю) у порівнянні з морфіном і плацебо (див. Фіг.2). Морфін, однак, також забезпечував певний анальгетичний ефект (у порівнянні з плацебо).

Вищевикладені результати ясно підтверджують, що вісцеральний біль і, особливо гострий вісцеральний біль, може бути ефективно і селективно усунені призначенням оксикодону у дозуванні, яке є нижчим, ніж відповідне, тобто еквіпотентне, дозування іншого морфіно-подібного опіоїду.

Тому, повинно бути зрозумілим, що описані в деталях переважні втілення представленого винаходу, визначені згаданими вище параграфами, не повинні обмежуватися конкретними деталями, згаданими вище в описі, оскільки можливо багато очевидних змін, не відхилення від духу та об'єму представленого винаходу.

Всі цитовані документи або посилання тут ("тут цитовані документи"), включно інструкції будь-якого виробника, описи, специфікації виробу і інструкція-вкладиш виробу для будь-яких виробів, згаданих тут або в будь-якому документі, на які є посилання, введені тут посиланням і можуть застосовуватися на практиці винаходу. Цитування або ідентифікація будь-якого документа в цій заявці не означає, що такий документ визнається як документ попереднього рівня техніки щодо представленого винаходу. Наголошується, що в цьому розкритті терміни, як наприклад, "містить", "містили" і "що містять" і подібні, можуть мати значення, передбачувані патентним законом США; наприклад, вони можуть означати "включає", "включає", "включаючи" і подібні.

ФІГ. 2

