



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104027297 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 10

(21) 申请号 201410239260. 4

A61P 1/10(2006. 01)

(22) 申请日 2006. 02. 28

(30) 优先权数据

05004377. 7 2005. 02. 28 EP

(62) 分案原申请数据

200680005969. 1 2006. 02. 28

(71) 申请人 欧洲凯尔特公司

地址 卢森堡

(72) 发明人 彼得拉·莱恩德克 米夏埃尔·霍普

凯文·史密斯

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 31/485(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书100页 附图45页

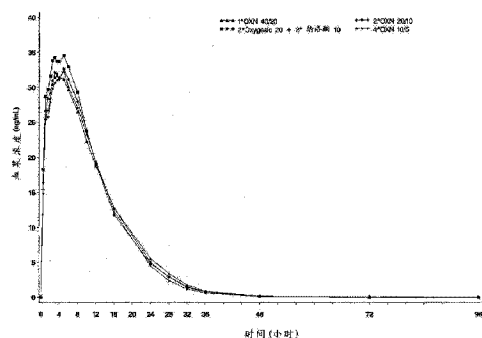
(54) 发明名称

含有羟考酮和纳洛酮的剂型

(57) 摘要

本发明涉及包含羟考酮和纳洛酮的剂型,其通过特定的体内参数,如 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_t 值、平均肠功能分数和 / 或镇痛效力持续时间进行表征。

以治疗剂划分的羟考酮随时间的平均血浆浓度-时间曲线-药代动力学全分析群



1. 羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疼痛的药物中的用途,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐存在于至少一种经口持续释放剂型中,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以每天 80mg 至 160mg 的量施用,并且其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐以重量比 2 : 1 存在于所述至少一种剂型中。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述羟考酮或其药学上可接受的盐是盐酸羟考酮。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述纳洛酮或其药学上可接受的盐是盐酸纳洛酮。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的用途,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐存在于至少两种经口持续释放剂型中,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以每天 80mg 至 160mg 的量施用,并且其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐以重量比 2 : 1 存在于所述至少两种剂型中。

5. 根据权利要求 4 所述的用途,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐存在于至少两种经口持续释放剂型中,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以每天 80mg 的量施用,并且其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐以重量比 2 : 1 存在于所述至少两种剂型中,使得每天施用 40mg 纳洛酮或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求 4 所述的用途,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐存在于至少两种经口持续释放剂型中,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以每天 160mg 的量施用,并且其中羟考酮或其药学上可接受的盐以及纳洛酮或其药学上可接受的盐以重量比 2 : 1 存在于所述至少两种剂型中,使得每天施用 80mg 纳洛酮或其药学上可接受的盐。

含有羟考酮和纳洛酮的剂型

[0001] 本申请是申请日为 2006 年 2 月 28 日、申请号为“200680005969.1”、发明名称为“含有羟考酮和纳洛酮的剂型”的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请 PCT/EP2006/060341 的中国国家阶段申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含羟考酮和纳洛酮的剂型,其通过特定的体内参数,如 t_{max} 、 C_{max} 、AUCt 值、平均肠功能分数和 / 或镇痛效力持续时间进行表征。

背景技术

[0003] 治疗由疾病如癌症、风湿病和关节炎引起的重度疼痛是治疗这些疾病的中心问题。肿瘤患者承受的疼痛包括骨膜和骨本身的疼痛以及内脏痛和软组织痛。所有的这些疼痛形式使患者的日常生活难以忍受,并且经常导致抑郁状态。因此,导致持久地改善患者生活质量的成功的疼痛治疗对于成功的综合治疗来说是同等重要的,如同治疗疾病的实际病因一样。

[0004] 考虑到成功的疼痛治疗的重要性,世界卫生组织 (WHO) 已经开发了用于治疗肿瘤痛患者的四步模式。已经证明该模型在日常常规实践中有效,并且可以扩展到患有慢性痛或由除癌症以外其他疾病引起的疼痛形式的患者。取决于疼痛的强度、种类和位置,在该治疗中区分了四个步骤,其中每当所使用的疼痛缓解剂的效力不足时,就需要进行下一个步骤 (Ebell, H. J. ;Bayer A. 编辑 :Die Schmerzbehandlung von Tumorpatienten, Thieme1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Band3) 和 Zech, D. ;Grond, S. ;Lynch, J. ;Hertel, D. ;Lehmann, K. :Validation of World Health Organisation Guidelines for Cancer Pain Relief :a10-year prospective study, Pain(1995), 63, 65-76)。

[0005] 根据 WHO 的这一 4 步模式,阿片样物质镇痛药在疼痛治疗中发挥中心作用。除了吗啡 (代表这些药物活性剂的原型) 之外,阿片样物质镇痛药还包括羟考酮、氢吗啡酮、尼可吗啡、双氢可待因、二乙酰吗啡、阿片全碱、可待因、乙基吗啡、苯基哌啶及其衍生物 ;美沙酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、喷他佐辛、替利定、曲马多和氢可酮。WHO 的 ATCC 分类 (解剖学治疗学化学分类) 表明了药物活性剂是否为阿片样物质镇痛药。阿片样物质镇痛药显著的疼痛缓解效应是由于其模仿了内源吗啡样作用物质 (“内源阿片样物质”) 的效应,后者的生理功能是控制痛觉刺激的接收和处理。

[0006] 阿片样物质抑制痛觉刺激的传播。除了直接抑制脊髓中阿片样物质引起的神经刺激信号的传导之外,活化由脑干伸入脊髓的神经束也发挥作用。这种活化导致抑制痛觉在脊髓中传播。此外,阿片样物质限制丘脑的痛觉接收,并且它们通过影响边缘系统来影响感性疼痛评估。

[0007] 阿片样物质受体可见于体内不同部位。肠和脑的受体对于通过阿片样物质进行疼痛治疗尤其重要,特别是它们的存在会引起不同的副作用。

[0008] 如果阿片样物质镇痛药以高亲和力与阿片样物质受体结合并诱导对痛觉接收的强抑制,则认为它们是强激动剂。也以高亲和力与阿片样物质受体结合,但不导致痛觉接收降低并且由此抵抗阿片样物质激动剂作用的物质称为拮抗剂。取决于结合行为和诱导的活性,阿片样物质可以分为纯激动剂、混合激动剂/拮抗剂和纯拮抗剂。纯拮抗剂包括如纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、烯丙吗啡、纳布啡、naloxoneazinen、甲基纳曲酮、ketylcyclazocine、norbinaltorphimine、naltrindol、6- β -纳洛醇(naloxol)和6- β -纳曲醇(naltrexol)(Forth W.;Henschler, D.;Rummel W.;Starke, K.:Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie,7. Auflage,1996, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford)。

[0009] 由于其良好的镇痛效力,化合物如羟考酮、替利定、丁丙诺啡和喷他佐辛已经以药物的形式用于疼痛治疗。已经证明药物如含有羟考酮作为镇痛活性化合物的**Oxygesic®**和含有替利定作为镇痛活性化合物的**Valoron®**在疼痛治疗中是有价值的。

[0010] 然而,使用阿片样物质镇痛药进行疼痛治疗可能伴随着不期望的副作用。例如长期使用阿片样物质镇痛药可引起心理和生理上的依赖性。

[0011] 特别是遭受疼痛的患者对阿片样物质镇痛药的生理依赖性可能导致发生耐受,即在长期摄入后,患者必须服用剂量越来越高的疼痛缓解剂以缓解疼痛。阿片样物质镇痛药的致欣快效应可能引起疼痛缓解药的滥用。药物滥用和心理依赖性在青少年中尤为严重。然而,阿片样物质镇痛药合法地用于医学目的,医学中不能缺少它们。

[0012] 除了上述缺点以外,使用高效阿片样物质镇痛药进行疼痛治疗还经常引起不期望的副作用,例如便秘、呼吸抑制、恶心和镇静作用。较不经常地观察到尿急或小便障碍。

[0013] 已经进行了不同的尝试来对抗疼痛治疗中发生的习惯性过程和其他副作用。这可以通过如常规治疗方法来实现。对于药物成瘾的情况这可以是药物撤除治疗,对于便秘的情况则可以通过施用轻泻药来实现。

[0014] 其他尝试着眼于通过施用对抗阿片样物质镇痛药的拮抗剂来使阿片样物质镇痛药的成瘾和习惯性形成可能以及其他副作用最小化。这些拮抗剂可以是纳曲酮或纳洛酮。

[0015] 已经存在众多关于如何使用上述活性化合物避免不期望的习惯性和依赖性甚至成瘾的提议和建议。

[0016] US 3, 773, 955 和 US 3, 966, 940 提出将镇痛药与纳洛酮组合配制,据称用于在胃肠外给药时防止依赖性促进效应如欣快感。没有提到避免副作用如便秘。

[0017] 为了限制口服形式的胃肠外滥用,US 4, 457, 933 提出使用限定范围内的吗啡与纳洛酮的组合。该专利中也没有提到避免副作用如便秘。

[0018] 也是为了避免滥用,US 专利 No. 4, 582, 835 描述了胃肠外或舌下给药的制剂,所述制剂包含丁丙诺啡与纳洛酮的组合。

[0019] EP 0 352 361 A1 涉及通过口服阿片样物质镇痛药和一种拮抗剂来治疗疼痛治疗中的便秘。避免滥用阿片样物质镇痛药不是该申请的主题。

[0020] DE 43 25 465 A1 也涉及使用包含阿片样物质镇痛药和拮抗剂的制剂治疗疼痛治疗中的便秘。根据其公开内容,拮抗剂(可以为纳洛酮)可以以高于阿片样物质镇痛药(优选吗啡)的量存在。避免滥用阿片样物质镇痛药不是 DE 43 25 465 A1 的主题。

[0021] 为了避免疼痛药物的滥用,已经在市场上引入了可以口服并且包含阿片样物质镇痛药和阿片样物质拮抗剂纳洛酮的制剂。Windrop/Sterling 的药物 **Talwin®** 包含喷他佐辛和纳洛酮。**Gödeke** 的药物 **Valoron®** 包含替利定 - 纳洛酮组合。

[0022] 除了高效镇痛效果、降低成瘾可能和避免副作用之外,适于成功的疼痛治疗的药物还应该具有其他特征。

[0023] 一般而言,必须以使活性化合物在标准保存条件下尽可能长期稳定的方式配制药剂。还必须以长期保存时活性化合物的预期释放谱不发生变化的方式配制药剂。

[0024] 适于疼痛治疗的药物所含有活性化合物的量或其配制方式应该使患者仅以长的时间间隔使用。疼痛缓解剂的应用方案越简单、对患者而言为什么使用和以何种频率使用何种片剂越明确,他就能越准确地遵照医嘱。仅需要不频繁地使用疼痛缓解剂会使患者使用疼痛缓解剂的意愿(顺应性)提高。

[0025] 药物 **Oxygesic®** 是以持续方式释放阿片样物质镇痛药羟考酮的制剂。**Oxygesic®** 不含有阿片样物质拮抗剂。

[0026] 根据 EP 0 352 361 A1,阿片样物质镇痛药和拮抗剂均不配制为以持续方式释放。因此,这些制剂的有效时间段是有限的,每天必须多次使用制剂。没有实现期望的患者顺应性。EP 0 352 361 A1 也没有公开特征在于活性化合物时间稳定性和独立释放的制剂配方的优势。该公开内容也没有提到这些制剂的保存稳定性。

[0027] DE 43 25 465 A1 公开了通过以下方法防止疼痛治疗中出现便秘的配方:持续释放阿片样物质激动剂,而过量存在的拮抗剂不以持续方式释放。由于纳洛酮的高首过效应,因此必须使用相对大量的该化合物。然而,DE 43 25 465 A1 未公开特征在于时间稳定性和独立释放的活性化合物的制剂。其中也没有描述这些制剂的保存稳定性。

[0028] 包含替利定纳洛酮组合的疼痛缓解剂以商标 **Valoron®** 面市。根据产品文献,使用了其中两种活性化合物均以持续方式释放的配方。使用的基质包含显著量的水可溶胀材料,即 HPMC。然而,假若替利定和纳洛酮的质量比相同但绝对量不同,该配方显示不同的释放谱。激动剂和拮抗剂的释放率并不彼此独立。因此,如果希望提高剂量,尽管替利定:纳洛酮的质量比不变,医师也必需对每个个体患者进行大量的滴定实验,因为不能假定两种组分的释放谱会保持恒定。因此适用于治疗的镇痛药的量的范围是有限的。

[0029] W003/084520 描述了用于疼痛治疗的保存稳定性药物制剂,所述制剂包含羟考酮和纳洛酮,活性化合物以持续、不变和独立的方式从制剂中释放。

[0030] 存在对以下列体内参数为特征的需要:提供迅速且持久的镇痛效果,同时防止和/或治疗疼痛治疗中的副作用并且还防止或减少药物滥用的体内参数。

发明内容

[0031] 因此本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型提供迅速的镇痛效果,并且同时适用于慢性维持疗法。

[0032] 本发明的另一目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型适于防止和/或治疗疼

痛治疗中的副作用,例如阿片样物质肠功能障碍综合征如便秘,而不显著降低羟考酮的镇痛效果。

[0033] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型适于防止疼痛治疗中习惯性和 / 或成瘾的促成作用而不显著降低羟考酮的镇痛效果。

[0034] 本发明的另一目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型适于防止制剂被例如药瘾者滥用。

[0035] 特别地,本发明的目的在于提供用于疼痛治疗的剂型,除了高镇痛活性之外,其特征在于降低的滥用可能和降低的副作用,所述剂型特征还在于施用频率降低,从而保证患者顺应性提高以及便于对每个患者进行剂量的个体适应。

[0036] 本发明的另一目的在于提供持续释放的羟考酮纳洛酮配方,所述配方也可用于滴定接受羟考酮治疗的患者,并且同时在滴定患者后适用于慢性维持治疗。

[0037] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型在患者或健康人受试者中不引发临床显著的阿片样物质戒断症状。

[0038] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,如果例如通过静脉或鼻腔途径施用,所述剂型在阿片样物质成瘾个体和阿片样物质滥用者中引发阿片样物质戒断症状。

[0039] 此外,本发明的目的在于提供降低轻泻药摄入的羟考酮纳洛酮剂型。

[0040] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型就不良作用如腹泻而言是可接受的。

[0041] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型在稳态中降低所引发的阿片样物质典型不良事件的严重性,但不显著提高所引发的纳洛酮典型不良事件的严重性。

[0042] 此外,本发明的目的在于提供显示良好的效力和耐受性的羟考酮纳洛酮剂型。

[0043] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型就药代动力学参数如 AUC, t_{max} 和 c_{max} 而言不在进食高脂肪饮食后显示临床相关的食物效应。

[0044] 此外,本发明的目的在于提供羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型可以在没有纳洛酮的情况下施用羟考酮时无需指出的量在患者或个体中使用。

[0045] 本发明一个特别的目的在于提供持续释放的药物剂型,其包含羟考酮和纳洛酮的比例特别适合于同时确保镇痛效力和耐受性、降低和 / 或防止副作用以及减少和 / 或防止滥用或习惯性作用和 / 或成瘾促成作用。

[0046] 独立权利要求的特征组合用于获得这些及其他可从本发明以下描述中搜集的目的。在从属权利要求中定义了本发明的优选实施方案。

[0047] 在本发明的一个方面中,提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且所述剂型在以稳态或单剂量对人患者或健康人受试者给药后对羟考酮提供约 1 至约 17 小时、约 2 至约 15 小时、约 3 至约 8 小时或约 4 至约 5 小时的平均 t_{max} 。在一个优选实施方案中,所述剂型在以单剂量或稳态对健康人受试者或人患者给药后对羟考酮提供 3 小时、3.5 小时或 4.0 小时的平均 t_{max} 。在优选的实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从

基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0048] 在本发明的又一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且所述剂型在疼痛治疗中提供肠功能的改善,特别是与单独施用羟考酮相比。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0049] 在本发明的又一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且所述剂型在以稳态或单剂量对人患者或健康人受试者给药后提供至少约 12 小时或至少约 24 小时的镇痛效果。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0050] 在本发明的又一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且所述剂型在以稳态或单剂量对人患者或健康人受试者给药后对羟考酮提供约 100ng · h/mL 至约 600ng · h/mL 或约 300ng · h/mL 至约 580ng · h/mL 或约 400ng · h/mL 至约 550ng · h/mL 或约 450ng · h/mL 至约 510ng · h/mL 的平均 AUC_t 值。在一个实施方案中,若以单剂量或在稳态中施用 10mg、20mg 或最高 40mg 羟考酮的剂量强度,则获得这些值。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0051] 在本发明的一个方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且所述剂型在以稳态或单剂量对人患者或健康人受试者给药后对羟考酮提供约 5ng/mL 至约 50ng/mL 或约 20ng/mL 至约 40ng/mL 或约 30ng/mL 或约 35ng/mL 的平均 C_{max}。在一个实施方案中,若以单剂量或在稳态中施用 10mg、20mg 或最高 40mg 羟考酮的剂量强度,则获得这些值。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0052] 在本发明的另一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且优选地或作为替代地,所述剂型就效力而言由多于 50% 的患者、优选多于 70% 的患者评为好或很好。

[0053] 在本发明的另一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且优选地或作为替

代地,所述剂型就可耐受性而言由超过 60%的患者、优选超过 70%或甚至 80%的患者评为好或很好。

[0054] 在本发明的另一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且所述剂型在轻泻药摄入天数上提供至少 10%、优选至少 20%、更优选至少 25%并甚至更优选至少 30%的减少。一些本发明的剂型甚至允许至少 35%或至少 40%的减少。

[0055] 在本发明的另一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且优选地或作为替代地,所述剂型就不良事件而言是临床可接受的。

[0056] 在本发明的另一方面中提供了包含羟考酮和纳洛酮的剂型,并且优选地或作为替代地,所述剂型降低所引发的阿片样物质典型不良事件的严重程度,但不显著提高所引发的纳洛酮典型不良事件的严重程度。

[0057] 本发明的另一实施方案涉及羟考酮纳洛酮剂型制剂,优选地或作为替代地,所述剂型制剂不显示显著的食物效应。

[0058] 本发明的另一实施方案涉及羟考酮纳洛酮剂型制剂,所述剂型制剂优选在通过静脉或通过鼻腔途径施用制剂时在阿片样物质依赖性人中促成戒断症状。在一个实施方案中,本发明的剂型与单独的纳洛酮相比促成持续更久的戒断效果。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0059] 根据本发明的另一方面提供了通过施用本发明的剂型来治疗患者的中度至重度疼痛的方法。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0060] 根据本发明的另一方面提供了如下方法:通过施用本发明的剂型来治疗中度至重度疼痛和 / 或降低和 / 或防止和 / 或治疗在疼痛治疗中发生的副作用,如阿片样物质肠功能障碍综合征如便秘,和 / 或不良事件如腹泻和 / 或轻泻药摄入。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0061] 根据本发明的另一方面提供了通过施用本发明的剂型来治疗患者的中度至重度疼痛同时防止或减少滥用的方法。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约

80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型可以以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0062] 根据本发明的优选实施方案提供了如下方法:通过施用本发明的剂型来治疗患者的中度至重度疼痛同时确保可耐受性并防止或减少滥用和副作用,如阿片样物质肠功能障碍综合征如便秘、腹泻等。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0063] 根据本发明的另一方面提供了治疗中度至重度疼痛的方法,其中在稳态中降低了所引发的阿片样物质典型不良事件的严重性,而所引发的纳洛酮典型不良事件没有增加,并基本保持相同。

[0064] 根据本发明的另一方面提供了治疗患者组的中度至重度疼痛的方法,其中能施用的羟考酮的量在不存在纳洛酮时将是被禁止的。在一个实施方案中,这些方法用于在初次接受阿片样物质的患者或老年患者中治疗中度至重度疼痛。

附图说明

[0065] 图 1 显示用于评估肠功能指标 (BFI3) 的纸单,其适用于评估肠功能的方法。

[0066] 图 2 显示环形肠功能指标 (BFI3) 计,其适用于评估肠功能的方法。

[0067] 图 3 和 4 显示实施例 1 中测试的患者组的人口统计。

[0068] 图 5 显示用于实施例 1 的临床研究的研究设计示意图。

[0069] 图 6 至 8 为概述在实施例 1 的 ITT 群体中以剂量比、以纳洛酮绝对剂量和以给出相同羟考酮 / 纳洛酮剂量比的纳洛酮绝对剂量划分的各个研究访视时的平均肠功能值的图表。

[0070] 图 9 为概述测试实施例 1 中各剂量纳洛酮与安慰剂相比的差的图表。

[0071] 图 10 显示基于实施例 1 的模型参数的 RSREG 估值来研究的完整剂量范围的面曲线。

[0072] 图 11 显示根据实施例 1 有造粒 10 的肠功能的轮廓曲线。

[0073] 图 12 至 15 显示实施例 1 中测试的制剂的总体评价结果。

[0074] 图 16 和 17 显示实施例 1 所述临床试验中轻泻药摄入的结果。

[0075] 图 18 至 21 显示实施例 1 的临床试验中观察到的不良事件的结果。

[0076] 图 22 至 28 显示根据实施例 2 观察到的羟考酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸、纳洛酮、去甲羟考酮 (noroxycodone)、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮 (noroxymorphone) 和 6- β -纳洛醇的平均血浆浓度-时间曲线。

[0077] 图 29 展示实施例 3 的临床试验的研究设计。

[0078] 图 30 至 37 显示实施例 3 的临床试验中观察到的羟考酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和纳洛酮的药代动力学参数的结果。

- [0079] 图 38 展示实施例 4 的临床试验的研究设计。
- [0080] 图 39 和 40 展示实施例 4 的实验疼痛模型及其中测量的参数。
- [0081] 图 41 至 43 显示实施例 4 中测量的疼痛相关诱发电位和平均持续性痛分数。
- [0082] 图 44 和 45 显示实施例 5 的大鼠中静脉注射羟考酮的药代动力学参数测定和剂量应答曲线。
- [0083] 图 46 至 48 显示实施例 5 中戒断症状出现的结果。
- [0084] 图 49 至 52 显示实验 1 中测定的所引发的阿片样物质典型不良事件和所引发的纳洛酮典型不良事件的总分。

具体实施方式

[0085] 羟考酮是在 1998 年作为控释配方(**Oxygesic®**)引入德国市场的阿片样物质镇痛药。其适应证为恶性和非恶性来源的重度至最重度疼痛。然而,像所有的阿片样物质一样,羟考酮有滥用的可能。世界范围内对麻醉药的限制使阿片样物质在医学领域的用途受到限制,并且阻碍了使用强阿片样物质进行慢性痛患者的疼痛治疗。根据本发明,应该将习惯性和成瘾的发生以及顽固性便秘和呼吸抑制考虑为有镇痛效果的阿片样物质激动剂如羟考酮的副作用。

[0086] 纳洛酮是市售的静脉麻醉拮抗剂,其标明用于阻断外源施用的阿片样物质。它作用于所有的阿片样物质受体位点(μ 、 κ 和 δ)。口服给药后,纳洛酮(在 5-30 分钟内)被快速吸收,但是由于广泛的首过代谢,其具有 < 3% 的极低的口服生物利用率。在低口服剂量下,纳洛酮不全身有效,而是主要作用于在胃肠道中的局部阿片样物质受体。

[0087] 根据本发明,可以通过施用本发明的羟考酮 / 纳洛酮剂型来治疗重度至中度痛,同时防止和 / 或治疗疼痛治疗中的副作用,例如阿片样物质肠功能障碍综合征如便秘,和 / 或同时防止或减少药物滥用。在具体实施方案中,本发明的剂型消除了将患者转换到用于慢性治疗的持续释放剂型之前首先对患者就立即释放羟考酮剂型进行滴定的需要。

[0088] 通过施用本发明的剂型而与纳洛酮一起共施用羟考酮赋予了关于一些药物副作用的优势。与单独的羟考酮相比,本发明的羟考酮 / 纳洛酮剂型降低了阿片样物质肠功能障碍综合征如便秘的频率和强度。此外,本发明的羟考酮 / 纳洛酮剂型减少了羟考酮的口服、鼻内和静脉注射滥用。由于预计纳洛酮不进入脑中,因此本发明的剂型不抑制羟考酮的疼痛缓解作用。组合产物中纳洛酮的量优选高至足以促成戒断效果或至少为强厌恶感。

[0089] 可以通过参数如 C_{\max} 、 t_{\max} 和 AUC 来描述浓度梯度或血浆曲线。这些参数在特定药物配方的药代动力学特性描述中是很重要的。

[0090] C_{\max} 值表示活性剂即羟考酮和 / 或纳洛酮的最高血浆浓度。

[0091] t_{\max} 值表示达到 C_{\max} 值的时间点。换言之, t_{\max} 是观察到最高血浆浓度的时间点。就持续释放配方而言,一般期望具有迟 t_{\max} 的血浓度梯度,因为假定只有这样才能保证延长的效果。然而,迟 t_{\max} 值的缺点可能为实现镇痛效果所需的长时间。

[0092] AUC(曲线下面积)值对应于浓度曲线的面积。AUC 值与吸收进血液循环的活性剂即羟考酮和纳洛酮的总量成比例,因此是生物利用率的量度。

[0093] AUCt 值是血浆浓度 - 时间曲线下从施用时间至最后一个可测量浓度的面积的值。通常使用线性梯形法计算 AUCt。可以使用认为在末端对数线性(lock-linear)段中的那些

点来估计末期速率常数 λZ 。一般由 $\ln 2$ 与 λZ 的比来确定表观末期半衰期 $t_{1/2Z}$ 。可以由最终观察血浆浓度 ($C_{\text{最后}}$) 与 λZ 的比来计算血浆浓度-时间曲线下最后测量点与无穷大之间的面积。然后将其与 AUC_t 相加获得 AUC_{inf} ，它是血浆浓度-时间曲线下从施用时间至无穷大的面积。

[0094] 可以通过首先对大量测试人一次性施用活性剂如羟考酮和纳洛酮在临床试验中获得描述血浆曲线的参数。接着对个体测试人的血浆值取平均，获得如平均 AUC 、 C_{max} 和 t_{max} 值。在本发明的上下文中，药代动力学参数如 AUC 、 C_{max} 和 t_{max} 指平均值。此外，在本发明的上下文中，体内参数如 AUC 、 C_{max} 、 t_{max} 、肠功能或镇痛效力的值是指以稳态或单剂量对人患者和 / 或健康人受试者给药后获得的参数或值。

[0095] 如果对健康人受试者测量药代动力学参数如平均 t_{max} 、 c_{max} 和 AUC ，则通常通过测量约 16 至 24 个健康人受试者的测试群体中血浆值随时间的发展来获得所述参数。监管机构如欧洲药品审评委员会 (EMA) 或食品与药物管理局 (FDA) 通常会接受得自如 20 或 24 个测试人的数据。

[0096] 在此上下文中术语“健康”人受试者指通常为白种人来源的典型男性或女性，其就身高、体重和生理参数如血压等而言为平均值。根据基于临床试验国际协调会议 (ICH) 的推荐并与其一致的纳入和排除标准选择用于本发明目的的健康人受试者。就本发明目的而言，可以根据实施例 2、3、4 和 6 中列出的纳入和排除标准来鉴别健康人受试者。

[0097] 因此，纳入标准包括年龄在 ≥ 18 且 ≤ 45 岁之间；BMI 在 19-29kg/m² 范围内；男性体重在 60-100kg 范围内，女性为 55-90kg；女性必须为非哺乳期、未怀孕，并在接受研究药物前 24 小时内提供阴性尿 β -hCG 妊娠测试；通过病史、身体检查、临床实验室检验、生命体征和 ECG 等无显著异常所证明为总体健康。

[0098] 排除标准包括在研究药物第一次给药 3 个月内接触任何试验药或安慰剂；在研究药物第一次给药前 30 天内的任何明显疾病；病史、身体检查或实验室分析的研究前筛选中鉴别出的任何临床明显异常；在研究药物第一次给药前 21 天内使用任何处方药（除了绝经后女性的 HRT 和避孕药），或 7 天内使用任何非处方药包括控酸药、维生素、草本产品和 / 或矿物质补充剂；已知干扰胃肠药物吸收（如胃排空延迟、吸收不良综合征）、分布（如肥胖症）、代谢或排泄（如肝炎、肾小球肾炎）的当前医学病症；研究者认为会危害受试者安全完成研究的能力的病史或当前医学病症；使患者需要药物治疗的癫痫病史；每天多于 5 支香烟的当前吸烟史；根据 DSM-IV 标准有药物滥用或酒精滥用当前或既往史证据的受试者；报告每天规律地消费 2 或更多酒精饮料或筛选时血液乙醇水平 $\geq 0.5\%$ 的受试者；在研究药物第一次给药前 3 个月内献血或血液产品多于 500mL 或其他重大失血；筛选时采集的尿样在预先研究筛选中对于乙醇、阿片制剂类、巴比妥酸盐类、安非他明类、可卡因代谢物、美沙酮、右丙氧芬、苯环利定、苯二氮~~草~~类和大麻素类的任何阳性结果；已知对羟考酮、纳洛酮或相关化合物等的敏感性。

[0099] 如果在患者中获得药代动力学参数如平均 t_{max} 、 c_{max} 和 AUC ，则患者组将包含 10 至 200 个之间的患者。合理的患者数为例如 10、20、30、40、50、75、100、125 或 150 个患者。患者根据待治疗病症的症状进行选择。就本发明目的而言，可以根据实施例 1 的纳入和排除标准选择患者。因此，患者将为 ≥ 18 岁，患严重的肿瘤和非肿瘤来源的慢性痛，用 WHO II 或 II 镇痛药等显示效力不足和 / 或可耐受性。如果有当前酒精或药物滥用、当前严重的心血

管和呼吸疾病、严重的肝和肾机能不全等的指征,则不考虑将患者用于药代动力学参数的测定。

[0100] 应该理解,上文和下文指出的药代动力学参数值是基于实验 2、3、4 和 6 获得的数据推导的,所述实验均涉及健康人受试者中的单剂量研究。但是,假定在健康人受试者中稳态给药或在人患者中单剂量和稳态给药后会获得相当的结果。加以必要修改后,可同样用于参数如镇痛效力、可耐受性、轻泻药摄入、不良事件的发生等,所述参数在实施例 1 中通过在稳态患者中测试本发明制剂来测定。

[0101] 可以使用 WinNonlin 企业版,4.1 版进行药代动力学参数的计算。

[0102] 就本发明目的而言,术语“生物利用率”定义为活性剂如羟考酮和纳洛酮从单位剂型中吸收的程度。

[0103] 就本发明目的而言,术语“持续释放”定义为羟考酮和 / 或纳洛酮以使血液水平在约 8 小时、或约 12 小时、或约 24 小时或甚至更长的时间段内维持在治疗范围内而在毒性水平以下的速率释放。术语“持续释放”将本发明的制剂与“立即释放”制剂区分开来。

[0104] 就本发明目的而言,涉及羟考酮血浆浓度的语句“(初始)迅速升高”定义为表示在给药时患有可测量的(如果不是显著的)疼痛的患者中迅速达到最低的有效镇痛浓度。具体地,这可以通过施用本发明的剂型来实现,所述剂型提供最高为 17 小时、优选最高为 10 小时、更优选最高为 6 小时或甚至更短,如最高为 5 小时或最高为 4 小时或最高为 3 小时的 t_{max} 。

[0105] 就本发明目的而言,术语 $T_{1/2}$ 定义为羟考酮和 / 或纳洛酮可吸收剂量的一半转移至血浆所需的时间量。该值可以计算为“真实”值(应该考虑清洗过程的影响),而不是“表观”吸收半衰期。

[0106] 术语“稳态”指已经达到给定药物的血浆水平,并用随后的药物剂量维持在最低有效治疗水平或大于最低有效治疗水平的水平,并且对羟考酮而言在最低毒性血浆水平以下。就阿片样物质镇痛药如羟考酮而言,最低有效治疗水平可以通过在给定患者中实现疼痛缓解的量来部分测定。医学领域的技术人员会理解,疼痛测量是高度主观的,并且在患者中可能出现很大的个体差异。显然,在施用每一剂量以后,浓度经过最大值然后又下降至最小值。

[0107] 稳态可以描述如下:在时间 $t = 0$,即施用第一个剂量时,浓度 C 也为 0。其后浓度经过第一个最大值并接着下降至第一个最小值。在浓度下降至 0 以前施用另一剂量,以使浓度的第二次升高不从 0 开始。在第一个浓度最小值的基础上,曲线在施用第二个剂量之后经过在第一个最大值以上的第二个最大值,并下降至在第一个最小值以上的第二个最小值。因此血浆曲线由于重复剂量和伴随的活性剂的逐步累积而逐步升高,直至在吸收和清洗达到平衡的点变平。吸收和清洗保持平衡、并且浓度在确定的最小值和确定的最大值之间恒定地波动的这种状态称为稳态。

[0108] 就本发明目的而言,术语“维持治疗”和“慢性治疗”定义为在用阿片样物质镇痛药对患者滴定至上文定义的稳态以后对患者施用的药物治疗。

[0109] 在本发明上下文中,“激动剂”或“镇痛药”均指羟考酮,“拮抗剂”均指纳洛酮。本发明的活性化合物为羟考酮和 / 或纳洛酮和 / 或其药学可接受的盐。除非另外明确指出,否则本文所述活性化合物的量和比例均指实际使用的形式,即游离碱或其药学可接受的盐。

此外,除非另外明确指出,否则本文所述活性化合物的量和比例均指化合物的无水形式。

[0110] 在一个方面中,本发明提供包含羟考酮和纳洛酮的剂型,所述剂型在对健康人受试者或患者以单剂量或稳态给药后,对羟考酮提供约 1 至约 17 小时、约 2 至约 2 至约 15 小时、约 3 至约 8 小时或约 4 至约 5 小时的平均 t_{max} 。还优选约 6、约 7、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 15、约 16 小时或更长的羟考酮的平均 t_{max} 值。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。这些制剂优选以每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用。特别优选以每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0111] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型提供疼痛治疗中肠功能的改善。在本发明上下文中,疼痛治疗中肠功能的改善通常指与单独施用羟考酮相比肠功能得到改善,例如与纳洛酮安慰剂组合。

[0112] 一般通过与肠功能相关的观察参数来评估肠功能。具体地,可以基于选自以下的参数测定肠功能:排便的容易或困难、肠排空不完全感和/或患者对于便秘的个人评价。可以作为替代地或附加地来观察以评估患者肠功能的其他参数包括排便频率、排便一致性、痉挛和排便疼痛。

[0113] 优选通过使用这些参数的数值模拟标度 (NAS) 来测量肠功能相关参数,以测定肠功能,因为这样可以提供更准确的结果。这在评估接受镇痛药治疗的患者的肠功能时特别有利,因为药物的镇痛效力一般使用数值模拟标度进行评估。由此,使用接受镇痛药治疗的患者来处理数值模拟标度,用于获得有意义的结果。

[0114] 在优选实施方案中,本发明的羟考酮/纳洛酮剂型在以稳态或单剂量对人患者或健康人受试者施用后提供肠功能的改善,所述改善的特征在于平均肠功能分数提高至少 5、至少约 8、至少约 10 或至少约 15,其中使用范围从 0 至 100 的数值模拟标度来衡量平均肠功能分数。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高为每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型可以以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0115] 根据本发明,可以通过优选在患者中测量的肠功能指数 (BFI) 来评估肠功能。在该上下文中,可以使用实施例 1 的纳入和排除标准选择患者。类似地,可以使用与实施例 1 中相当的患者数测量 BFI。

[0116] 就本发明目的而言,术语 BFI 和 BFI3 可互换使用。

[0117] 具体地,通过用于评估患者肠功能的方法测定平均肠功能分数,所述方法包括以下步骤:

[0118] - 为患者提供至少一种参数的数值模拟标度,所述参数与肠功能相关;

[0119] - 使患者在数值模拟标度上标出所经历的该参数的量和/或强度;和

[0120] - 观察数值模拟标度上标出的至少一种参数的量和/或强度,以评估肠功能。

[0121] 一般使患者标出在最后几天或几周中,如在最后 1、2、3、4、5、6、7、10 或 14 天中,经

历的参数的量和 / 或强度。

[0122] 患者标出其对于观察参数的主观经历的数值模拟标度可以是任何大小或形式,范围可以从 0 或任何其他数字至任何数字,如从 0 至 10 或从 0 至 50 或从 0 至 300 或从 1 至 10。

[0123] 如果观察一个以上的参数,则可以以数值的形式获得平均肠功能,其为所观察参数如用于排便容易或困难、肠排空不完全感和便秘评价的三个数值模拟标度值的平均值。平均肠功能也称为平均肠功能分数、肠功能指数或 BFI3(如果观察三个参数)。

[0124] 是肠功能的量度或与肠功能相关的参数可包括阿片样物质肠功能障碍 (OBD) 综合征。OBD 经常是与强阿片样物质镇痛药治疗如羟考酮相关的严重不良药物反应,限制了疼痛患者的连续治疗。OBD 主要伴随便秘,但也伴随腹部痉挛、胃气胀和胃食管反流。

[0125] 具体地,可以基于以下三个参数测定肠功能:

[0126] - 根据患者评估的排便容易或困难,例如最近 7 天中,其中 0 对应于无困难,100 对应于严重的困难;

[0127] - 根据患者评估的肠排空不完全感,例如最近 7 天中,其中 0 对应于无肠排空不完全感,100 对应于非常强烈的肠排空不完全感;

[0128] - 患者对于便秘的个人评价,例如最近 7 天中,其中 0 对应于完全不便秘,100 对应于非常严重的便秘。

[0129] 可以以数值的形式获得平均肠功能,所述数值为所观察参数例如排便容易或困难、肠排空不完全感和便秘评价的三个数值模拟标度值的平均值。

[0130] 具体地,通过使用下文所述的设备或类似标度实施评估肠功能的方法。

[0131] 在一个实施方案中,呈现于患者的参数标度或数值模拟标度可以是连续线,所述连续线不含有除了在末端表示未经历或非常强烈地经历待观察参数以外的指示或标记。接着使患者通过在连续线上画杠来标出感知的参数的量和 / 或强度。接着健康护理提供者或医师可以测量从所述杠到表示未经历的末端或到表示非常强烈经历的末端的距离,并用该度量除以两个末端之间的距离。该结果为肠功能分数的数值。如果观察一种以上的参数,则一般通过平均每一参数的数值模拟标度值来测定平均肠功能分数。如果观察三个参数,该平均肠功能分数也称为肠功能指数或 BFI3。可以通过该标度检测 Rome II 标准。

[0132] 在另一实施方案中,图 1 展示了可用于评估肠功能指数或平均肠功能分数的纸单实例。具体地,可以要求患者或负责该患者的医师回答纸单上提出的问题,所述问题涉及肠功能相关参数如排便容易或困难(如最近 1、3、7 或 14 天中)、肠排空不完全感(如最近 1、3、7 或 14 天中)和患者关于便秘的个人评价(同样例如最近 1、3、7 或 14 天中)。在该实施方案中,通过在线上 0 和 100 之间作标记来回答问题,其中 0 对应于无困难且 100 对应于严重的排便困难和 / 或其中 0 对应于根本无肠排空不完全感且 100 对应于非常强的肠排空不完全感和 / 或其中 0 对应于根本不便秘且 100 对应于非常重的便秘。当然,标度的范围可以从 0 或任何其他数字至任何数字,如从 0 至 10 或 0 至 50 或 0 至 300 或 1 至 10。可以通过测量从标记到表示未经历的末端或到表示非常严重经历的末端的距离并用该度量除以两末端之间的距离来获得这三个数值,接着优选将其相加并除以 3,以获得平均肠功能分数或平均肠功能指数 (BFI) 或 BFI3。

[0133] 在另一实施方案中,图 2 展示了用于测定平均肠功能分数的环形 BFI 计。优选地,环形 BFI 计含有带问题的纸单,所述问题涉及患者对一种或多种上述肠功能相关参数的评

估。此外,这些环形 BFI 计优选在内环上含有数值标度并在外环标度上含有数值标度。数值标度优选彼此相关,从而一个标度上的值是另一标度上相应值的倍数,其中所述因子对应于所观察参数的数目。例如,如果观察三个参数,则一个标度上的值显示另一标度上除以或乘以 3 的相应值。此外,BFI 计含有针或指针,所述针或指针附在环中间并可围绕环移动,以便于关联内环和外环上的数值标度上的相应值。

[0134] 例如,在 BFI 计环上的内部区域给出三个问题以获得 BFI3,所述问题涉及排便容易或困难,如最近 7 天中,其中 0 对应于无困难且 100 对应于非常困难;根据患者评估的肠排空不完全感,如最近 7 天中,其中 0 对应于一点也不且 100 对应于非常强烈;以及患者关于便秘的个人评价。在内环 (3) 上排列了按顺时针方向从 0 至 300 的标度。在外环 (4) 上排列了按顺时针方向从 0 至 100 的标度,其与内环标度的标记一致并显示内环的值除以 3。为了便于计算,在环中间附带了可以围绕环移动的针或指针 (1)。在针的外端为框定内环和外环数字的窗口 (2)。为了评估平均肠功能,可以将针移至内环上问题 1 结果的数字。接着通过将针移至内环的那一点来加上问题 2 的结果。在第三步中通过将针移至所得的内环上的点来加入问题 3 的结果。结果在外环上可见平均肠功能分数。

[0135] 在另一优选实施方案中,可以使用如 US 6, 258, 042 B1 和 W003/073937 A1 所述的模拟标度来实施本发明的方法,所述标度需要调适以用于上文所述设备或模拟标度。这两篇参考文献的公开内容通过参考并入本文。

[0136] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型在以稳态或单剂量施用于人患者之后提供至少 8 小时、更优选至少 12 小时或最优选至少约 24 小时的镇痛效果。

[0137] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型在以稳态或单剂量施用于人患者或健康人受试者之后对羟考酮提供约 1 至约 17 小时、约 2 至约 15 小时、约 3 至约 8 小时或约 4 至约 5 小时的平均 t_{max} 。在一个优选实施方案中,所述剂型在以稳态或单剂量施用于人健康受试者或人患者之后对羟考酮提供约 3 小时、3.5 小时或 4.0 小时的平均 t_{max} 。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高为每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0138] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型在以稳态或单剂量施用于人患者或健康人受试者之后对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸提供约 0.25 至约 15 小时、约 0.5 至约 12 小时、约 1 至约 4 小时或约 1 至约 3 小时的平均 t_{max} 。在一个优选实施方案中,所述剂型在以稳态或单剂量施用于人健康受试者或人患者之后对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸提供约 0.5 小时、1 小时或 2.0 小时的平均 t_{max} 。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高为每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0139] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对羟考酮提供约 100ng·h/mL 或约 200ng·h/mL 或约 300ng·h/mL 至约 600ng·h/mL、更优选约 400ng·h/mL 至约 550ng·h/mL、最优选从约 450ng·h/mL 至约 510ng·h/mL 的 AUCt 值。优选地,这些羟考酮的平均 AUCt 值是指本发明的羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型包含 40mg 羟考酮或其药学可接受盐以及例如 20mg 纳洛酮或其药学可接受盐。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0140] 就包含少于 40mg 羟考酮或其药学可接受盐的本发明羟考酮纳洛酮剂型而言,羟考酮的平均 AUCt 值可较低,如 50ng·h/mL 或 75ng·h/mL。这可以是施用 20mg 羟考酮和 10mg 纳洛酮或者 10mg 羟考酮和 5mg 纳洛酮的情况(参阅如实施例 3 和 4)。这些值同样涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。

[0141] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对羟考酮提供约 10ng·h/mL mg 至约 15ng·h/mL mg、优选约 10ng·h/mL mg 至约 14ng·h/mL mg 并最优选从约 11.2ng·h/mL mg 至约 14ng·h/mL 的平均 AUCt/mg 羟考酮值。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0142] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸提供约 100ng·h/mL 或约 200ng·h/mL 或约 300ng·h/mL 至约 750ng·h/mL、更优选约 400ng·h/mL 至约 700ng·h/mL 并最优选从约 500ng·h/mL 至约 600ng·h/mL 的平均 AUCt 值。优选地,这些纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的平均 AUCt 值是指本发明的羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型包含 40mg 羟考酮或其药学可接受盐以及例如 20mg 纳洛酮或其药学可接受盐。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0143] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸提供约 20ng·h/mL mg 至约 35ng·h/mL mg、优选约 25ng·h/mL mg 至约 30ng·h/mL mg 的平均 AUCt/mg 纳洛酮值。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0144] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对羟考酮提供约 5ng/mL 至约 50ng/mL、更优选约 20ng/mL 至 40ng/mL 或最优选约 30ng/mL 至约 35ng/mL 的平均 C_{max} 值。优选地,这些羟考酮的平均 C_{max} 值是指本发明的羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型包含 40mg 羟考酮或其药学可接受盐以及例如 20mg 纳洛酮或其药学可接受盐。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1

的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0145] 就包含少于 40mg 羟考酮或其药学可接受盐的本发明羟考酮纳洛酮剂型而言,羟考酮的平均 C_{max} 值可较低,如 1ng/mL 或 3ng/mL。这可以是施用 20mg 羟考酮和 10mg 纳洛酮或者 10mg 羟考酮和 5mg 纳洛酮的情况(参阅如实施例 3 和 4)。

[0146] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对羟考酮提供约 0.125ng/mL mg 羟考酮至约 1.25ng/mL mg 羟考酮、更优选约 0.5ng/mL mg 羟考酮至 1ng/mL mg 羟考酮或最优选约 0.75ng/mL mg 羟考酮至约 0.875ng/mL mg 羟考酮的平均 C_{max} 值。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0147] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸提供约 10pg/mL 至约 100pg/mL、更优选约 40pg/mL 至 90pg/mL 或最优选约 60pg/mL 至约 90pg/mL 的平均 C_{max} 值。优选地,对于羟考酮的这些平均 C_{max} 值参考本发明的羟考酮纳洛酮剂型,所述剂型包含 40mg 羟考酮或其药学可接受盐以及例如 20mg 纳洛酮或其药学可接受盐。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0148] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸提供约 2pg/mL mg 纳洛酮至约 4.5pg/mL mg 纳洛酮、更优选约 3pg/mL mg 纳洛酮至 4.5pg/mL mg 纳洛酮的平均 C_{max} 值。上述值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,所述剂型包含约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本上不可膨胀的分散基质中释放活性剂,所述分散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0149] 本发明的羟考酮纳洛酮配方优势在于实现迅速且更强的镇痛效力,所述配方提供初始迅速的血浆浓度上升速率和/或具有例如最高 8 小时、优选最高 6 小时或最高 5 小时或甚至最高 4 小时的 t_{max} 值。不显示基本平坦的血清浓度曲线,而是提供更迅速的初始阿片物质释放,从而可以在许多患者中更迅速地达到最低有效镇痛浓度。通过避免对首先用立即释放羟考酮纳洛酮剂型进行滴定的需要,这使得本发明剂型也适用于在将患者切换至用于长期治疗的持续释放剂型之前对患者进行滴定。上述 t_{max} 值涉及健康人受试者或患者中的单剂量给药或稳态给药。在优选的实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征

而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0150] 优选地或作为替代地,本发明的羟考酮纳洛酮剂型提供由患者评价为与包含相同量羟考酮但不包含纳洛酮的制剂的效力和可耐受性同等良好的效力和可耐受性。

[0151] 可以使用 0 至 7 的数值模拟标度在患者中测量效力总体评估(1 = 很好,2 = 好,3 = 稍好,4 = 中,5 = 稍差,6 = 差,7 = 很差)。可以使用相同的 0 至 7 数值模拟标度在患者中测量可耐受性。可以考虑的另一参数为使用 0 至 3NAS 的就研究药物的效力 / 可耐受性而言的维持(羟考酮 / 纳洛酮组合)或滴定 / 导入(run-in)(仅羟考酮)的优选性(1 = 滴定 / 导入,2 = 维持,3 = 无优选性)。

[0152] 就效力的总体评估而言,接着可以根据本发明就以下组别进行可耐受性和优选性概括统计:羟考酮和纳洛酮剂量比、纳洛酮绝对剂量和给出相同羟考酮 / 纳洛酮之比的纳洛酮绝对剂量。

[0153] 在一个实施方案中,本发明提供羟考酮纳洛酮剂型,如果使用上述 NAS,则所述剂型就效力而言由 50% 以上的患者、优选由 70% 以上的患者评为好或很好。

[0154] 附加地或作为替代地,本发明的剂型包含羟考酮和纳洛酮,并且如果使用上述 NAS,则所述剂型就可耐受性而言由 60% 以上的患者、优选由 70% 或甚至 80% 以上的患者评为好或很好。在优选的实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0155] 优选地或作为替代地,与仅包含羟考酮而不包含纳洛酮的制剂相比,本发明的羟考酮纳洛酮剂型使得可以降低轻泻药摄入的剂量和频率。

[0156] OBD 症状如便秘是阿片样物质给药的典型副作用,一般通过施用轻泻药进行治疗。然而,尚不了解是否存在不仅确保效力和可耐受性,而且还使得可以同时防止或至少降低 OBD 症状如便秘的独特的阿片样物质激动剂与拮抗剂的比例。

[0157] 可以根据本发明由患者的报告计算轻泻药摄入 / 平均轻泻药剂量的发展。在本发明的一个实施方案中,对患者进行最近 7 天中平均轻泻药剂量和 / 或排便事件的分析。在此上下文中,可以通过 WHO ATC 代码 A06A 来鉴别轻泻药。就轻泻药摄入而言,可以计算每次研究访视最近 7 天中的排便天数以及最近 7 天中的排便天数百分比。此外,可以计算完整的维持期中和随访期中排便天数的百分比。实施例 1 提供了确定对轻泻药摄入的需要和本发明制剂的影响的实例。

[0158] 在一个实施方案中,本发明提供羟考酮和纳洛酮剂型,所述剂型提供轻泻药摄入天数减少至少 10%、优选至少 20% 更优选至少 25% 并甚至更优选至少 30%。一些本发明剂型甚至允许减少至少 35% 或至少 40%。这应该同样适用于轻泻药摄入的剂量。在优选的实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀

的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0159] 本发明的另一实施方案涉及羟考酮纳洛酮剂型制剂,优选地或作为替代地,所述制剂不在患者或健康人受试者中诱导显著的戒断症状,即阿片样物质使用者组不会与阿片样物质成瘾者或药物滥用者混淆。

[0160] 将纳洛酮与羟考酮组合使用的原理之一是阻止本发明制剂被这些阿片样物质依赖性个体或药物滥用者滥用。然而,当对需要疼痛治疗的患者施用包含阿片样物质激动剂和拮抗剂的制剂时不应发生戒断症状。本发明显示存在具有独特比例的羟考酮和纳洛酮制剂,令人吃惊地,所述制剂确保镇痛效力、非常为患者所喜欢、使得可以特异性地治疗副作用如便秘和轻泻药摄入,并且同时不引起显著的戒断症状。

[0161] 本发明的戒断主观症状(SOWS)可以由患者每天在日志中记录,并可包括如下参数:我焦虑;我打呵欠;我在流汗;我在流泪;我在流鼻涕;我起鸡皮疙瘩;我在发抖;我感觉热;我感觉冷;我的骨头和肌肉痛;我好动;我觉得恶心;我呕吐;我的肌肉在颤搐;我有腹部痉挛;我无法静坐。可以通过NAS评价这些症状,如“0 = 完全没有”、“1 = 很少”、“2 = 中度”、“3 = 强烈”或“4 = 极端强烈”。

[0162] 在一个实施方案中,在维持期的最初7天中记录SOWS。接着可以对每一患者和每一天计算SOWS选项的总分(=分数总和)。

[0163] 在一个实施方案中,本发明提供羟考酮和纳洛酮的持续释放剂型,所述剂型在临床相关范围内不引起SOWS总分的显著提高,因此不在患者或健康人受试者中产生安全性问题。在优选的实施方案中,这些剂型包含重量比为2:1的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天80mg羟考酮和40mg纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天40mg羟考酮和20mg纳洛酮的量施用这些2:1制剂。所述剂型优选包含约80mg羟考酮和40mg纳洛酮,更优选约40mg羟考酮和20mg纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0164] 本发明的另一实施方案涉及羟考酮纳洛酮剂型制剂,优选地或作为替代地,所述制剂就不良事件如腹泻的发生而言是临床可接受的。

[0165] 就本发明目的而言,不良事件可以认为是施用药物产品,包括安慰剂,的患者或临床研究受试者中的任何不利的医学事件,它不一定与治疗有因果关系。实施例1中详细描述了分类、测量和评估不良事件如腹泻的方法,在上下文中,所述实施例不应理解为受限于所测试的具体制剂。

[0166] 引发的阿片样物质典型不良事件认为是如《Medical Dictionary for Regulatory Affairs》(MeDRA)中确定的恶心、呕吐、镇静、皮肤反应。引发的纳洛酮典型不良事件认为是如MeDRA所给出定义的腹痛、痉挛和腹泻。

[0167] 这些不良事件的严重性可以通过总分来衡量,通过指定例如最近7天中发生的上述不良事件的分数来计算所述总分。如果在最近7天中未观察到各个副作用则指定为0分,如果不良事件为轻度则给1分,如果不良事件为中度则为2分,如果不良事件为重度则为3分。这意味着引发的阿片样物质典型不良事件的最高总分为12,而引发的纳洛酮典型不良事件最高总分为9。

[0168] 已经令人吃惊地发现,与仅使用羟考酮的治疗相比,本发明制剂在维持期即稳态中提供引发的阿片样物质典型不良事件严重性的降低,而引发的纳洛酮典型不良事件的严重性没有显著提高,即与仅使用羟考酮的治疗相同或有所降低。

[0169] 因此本发明的一个实施方案涉及包含羟考酮和纳洛酮的剂型,所述剂型提供改善的副作用谱,即在与施用仅含羟考酮的剂型相比,在稳态给药中引起通过计算总分来衡量的所引发阿片样物质典型不良事件严重性的降低,而不提高引发的纳洛酮典型不良事件的严重性。

[0170] 在优选的实施方案中,这些剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0171] 本发明的另一实施方案涉及羟考酮纳洛酮剂型制剂,优选地或作为替代地,所述制剂不显示显著的食物效应。

[0172] 根据本发明,通过在单剂量或稳态给药后测量健康人受试者或患者中所确定的药代动力学参数如 AUC、 c_{max} 和 t_{max} 来测定食物效应。已经观察到,本发明的剂型不引起纳洛酮药代动力学参数的提高。这是很重要的,因为其显示食物不会对本发明制剂的镇痛效力产生不利影响。

[0173] 如果 FDA 高脂肪饮食之后的药代动力学参数显著地,即临床相关程度上,在 AUC、 c_{max} 和 t_{max} 生物等效性 90% 置信限以外,则会观察到食物效应。实验 3 中描述了测定食物效应的一种方法,所述实验 3 在该上下文中不应理解为限于所测试的具体制剂。

[0174] 在优选的实施方案中,不显示显著的食物效应的剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0175] 本发明的另一实施方案涉及羟考酮纳洛酮剂型制剂,所述制剂在阿片样物质依赖性人中促成戒断症状。在优选实施方案中,如所预期的一样,本发明剂型促成的戒断效果比纳洛酮更显著更持久。这些剂型特别适用于防止通过如静脉内应用或通过鼻腔途径给药来滥用该剂型。

[0176] 可提供以上特征的阿片样物质激动剂和拮抗剂制剂是非常理想的,所述特征即良好的镇痛效力、良好的可耐受性、BFI 的改善、轻泻药摄入的减少、患者无戒断症状、无食物效应,但同时阿片样物质依赖性个体如药物滥用者中诱发戒断症状。

[0177] 实验 5 显示静脉注射施用 2 : 1 比例的羟考酮 : 纳洛酮在羟考酮依赖性大鼠中促成戒断症状。由于 2 : 1 比例在上述参数上的优点,考虑到实施例 5 的数据,假定本发明的制剂也会在阿片样物质依赖性人个体中促成戒断症状。2 : 1 比例令人吃惊的特征是尽管存在羟考酮,但是组合产物的戒断症状事实上延长了,并且更为显著。

[0178] 在优选的实施方案中,具有在阿片样物质依赖性人中促成戒断效果延长的能力的剂型包含重量比为 2 : 1 的羟考酮和纳洛酮。优选地,这些剂型甚至能在成瘾者中延长促成的戒断效果,导致长期持续的戒断症状。优选以最高为每天 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮的总量施用这些制剂。特别优选以最高每天 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的量施用这些 2 : 1 制剂。所述剂型优选包含约 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,更优选约 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮。所述剂型优选以持续、不变和独立的方式从基本不可膨胀的扩散基质中释放活性剂,所述扩散基质就其释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0179] 本发明的另一方面涉及本发明制剂用于人个体特别是通常不用更高量的羟考酮进行治疗的患者的用途。例如,80mg 和 160mg 剂量强度的 OxyContin 不用于治疗初次使用阿片样物质的患者,因为可能出现呼吸抑制。类似的,医师非常不愿意用上述高量的羟考酮治疗老年患者。然而,如果存在纳洛酮,则本发明制剂可以以 80mg 和最高 160mg 羟考酮的量用于治疗初次使用阿片样物质的个体和 / 或老年患者。这特别适用于 2 : 1 比例的羟考酮 : 纳洛酮。因此,本发明还提供在目前不能用相当的大剂量羟考酮治疗的患者组中治疗中度至重度疼痛的方法。大剂量羟考酮认为是 80mg 以上、优选 100mg 以上、更优选 120mg 以上、甚至更优选 140mg 以上的羟考酮,最优选 160mg 以上的羟考酮。这是可以的,因为存在纳洛酮,优选以 2 : 1 的羟考酮 : 纳洛酮比例存在。

[0180] 在一个实施方案中,本发明涉及包含羟考酮和纳洛酮的剂型用于提供改善的副作用谱的用途,即用于在稳态给药中提供引发的阿片样物质典型不良事件严重性的降低,而不增加引发的纳洛酮典型不良事件的严重性。

[0181] 如上文所提到的,已经惊讶地发现可以获得羟考酮和纳洛酮持续释放制剂,所述制剂允许 (1) 有效且持久的疼痛治疗,即最高 24 小时 ;(2) 显示肠功能的改善 ;(3) 显示优异的可耐受性 ;(4) 不在患者和健康人受试者中显示阿片样物质戒断症状总分的显著提高 ;(5) 考虑减少轻泻药摄入 ;(6) 就不良事件如腹泻而言是临床可接受的 ;(7) 不显示食物效应并且 (8) 可能在阿片样物质成瘾个体中促成戒断症状。

[0182] 实验 1 至 6 清楚地显示羟考酮 : 纳洛酮比例为 2 : 1 的羟考酮纳洛酮制剂特别适于这些不同的目的。所述实验还清楚地确定,如果优选每天施用 80mg 羟考酮和 40mg 纳洛酮,则羟考酮与纳洛酮 2 : 1 的比例特别适用于实现以上目的。在特别优选的实施方案中,以 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮的日剂量施用该 2 : 1 比例剂型。该比例看来是组合实现上述效果的最优条件。在另一优选实施方案中,本发明的制剂可包含 40mg 羟考酮或等当量的药学可接受盐以及 20mg 纳洛酮或等当量的药学可接受盐。这些制剂将优选包含包埋进基本不可膨胀的非侵蚀性分散基质中的活性成分,所述分散基质就其基本释放特征而言由乙基纤维素和至少一种脂肪醇形成。

[0183] 此外,没有出现显著更高的副作用如便秘的发生率,这通常是由于初始迅速的血浆浓度上升速率而出现的更高的峰值血浆浓度所预计发生的。

[0184] 此外,特别地,如果本发明的剂型为基质配方,则确保激动剂即羟考酮以及拮抗剂即纳洛酮总是以预定的百分比释放,并且其释放速率不互相影响。因此防止了以可以选择性地从配方中提取羟考酮为先决条件的药物滥用。因此本发明的配方使得不能从剂型中选择性地提取羟考酮而没有相应量的拮抗剂纳洛酮,与所选择的激动剂和拮抗剂的绝对和相对量无关。

[0185] 因此,本发明的剂型也适用于用持续释放的羟考酮纳洛酮配方对人患者进行滴定的方法。该实施方案的第一步包括对人患者施用(例如在每天两次或每天一次的基础上)单位剂量的上文和以下段落中所述的持续释放羟考酮/纳洛酮剂型。其后本实施方案包括另一步骤,所述步骤为监测所述人患者中该配方引发的药代动力学和药效学参数,并在重复基础上确定所述药代动力学和/或药效学参数是否适于治疗该患者。如果确定所述药代动力学和/或所述药效学参数不令人满意,则通过调整对患者施用的羟考酮和/或纳洛酮的剂量对患者进行滴定,所述调整通过施用单位剂量的含有不同量羟考酮和/或纳洛酮的本发明剂型来进行;或者如果认为所述药代动力学和/或药效学参数合适,则以先前施用的量来维持单位剂量中羟考酮和/或纳洛酮的剂量。通过进一步调整羟考酮和/或纳洛酮的剂量继续进行滴定,直至在患者中获得合适的稳态药代动力学/药效学参数。其后继续施用本发明持续释放剂型中的羟考酮和/或纳洛酮剂量(如在每天两次或每天一次的基础上),直至治疗结束。

[0186] 在另一优选的实施方案中,羟考酮和/或纳洛酮以持续、不变和/或独立的方式从本发明剂型中释放。

[0187] 本实施方案保证了,如果相对量相同,则活性化合物显示相同的释放谱,与存在的绝对量无关。如果已知最佳的激动剂/拮抗剂之比,那么这样的独立释放行为就为医师提供了广泛的镇痛活性物质可用绝对量。因此可以通过逐步提高剂量或必要时逐步降低剂量来方便地为每个个体患者调整剂量。从医学观点来看,这种为个体患者调整剂量的能力是非常有用的。

[0188] 活性化合物即羟考酮和纳洛酮或其药学可接受盐的持续、不变和/或独立释放还保证了根据本发明生产的药物制剂特征为低给药频率,从而实现高的患者顺应性。此外,本发明的制剂允许医师为个体患者调整剂量。本发明的制剂允许就活性化合物的可用绝对量而言在广泛的范围内使用,并且保证了甚至在长期保存后活性化合物以相同的释放谱生效。

[0189] 根据本发明,羟考酮或其药学可接受盐和/或纳洛酮或其药学可接受盐的持续释放指药物活性物质在比已知立即释放(immediate release)配方更长的时间段中从药物中释放。根据 USP 浆法测量时,立即释放制剂一般在约 30 分钟内释放基本上所有的活性成分。

[0190] 在本发明的具体实施方案中,4 小时后的剂型释放为羟考酮或其药学可接受盐和/或纳洛酮或其药学可接受盐的 25%至 65%之间,优选在 30%至 60%之间,更优选在 35%至 55%之间,甚至更优选在 40%至 50%之间。

[0191] 本发明的其他具体实施方案涉及一种剂型,所述剂型在 8 小时后释放羟考酮或其药学可接受盐和/或纳洛酮或其药学可接受盐的 70%至 100%之间,优选 75%至 100%之间,更优选 80%至 95%之间,甚至更优选 80%至 85%之间、85%至 90%之间或 90%至 95%之间。本发明的优选实施方案还涉及一种剂型,所述剂型在 8 小时后释放羟考酮或其药学可接受盐和/或纳洛酮或其药学可接受盐的约 80%、约 85%、约 90%或约 95%。

[0192] 根据本发明,保证这种活性化合物从制剂或剂型中持续释放的药物剂型或配方称为延缓配方、持续释放配方或延长释放配方。根据本发明,活性化合物的释放优选以独立于 pH 的方式发生。

[0193] 根据本发明,术语“基本独立于 pH”指在任何给定时间, pH1.2 下释放的羟考酮量

与 pH6.8 下释放的量（在 900ml 水性缓冲液中以 100rpm 使用 USP 篮法体外测量时）之间的差异为 20%，优选 15%，更优选 10%（以重量计，基于剂型中的羟考酮或其盐的总量）或更低。同样的方法加以必要修改后适用于纳洛酮。特定时间点的释放值一般是基于 5 次测量的平均值。

[0194] 此外，根据本发明，术语“持续释放”指活性化合物在延长的时间段中从药物中释放。它并不暗示在规定地点的控释；因此这不意味着活性化合物仅在胃或肠中释放。

[0195] 根据本发明，“独立释放”指如果存在至少两种活性化合物，则一种化合物绝对量的改变不影响其他化合物的释放谱，从而其他化合物的释放谱不发生改变。就本发明剂型或配方而言，这些独立释放行为独立于测定释放的 pH 值或生产方法。pH 独立性特别适用于酸性范围，即 < 7 的 pH 值。释放谱或释放行为定义为活性化合物从配方中的释放随时间的改变，所释放的每种活性化合物的量以活性化合物总量的百分比提供。

[0196] 可以通过已知的测试测定释放谱。优选地，通过 USP 篮法使用 HPLC 以 pH1.2 或 pH6.5 测定活性化合物从持续释放配方中的释放。

[0197] 例如，这意味着含 12mg 羟考酮和 4mg 纳洛酮的羟考酮 / 纳洛酮组合所观察到的羟考酮释放谱没有与具有包含 12mg 羟考酮和 6mg 纳洛酮的相同配方的相应制剂不同。

[0198] 如果比较具有基本相同组成的制剂的释放谱，则独立释放是有意义的。基本相同组成的制剂的活性化合物的量不同，但就显著影响释放行为的组合物组分而言基本相同。

[0199] 例如，如果比较的是上述制剂（第一种制剂包含 12mg 羟考酮和 4mg 纳洛酮，第二种制剂包含 12mg 羟考酮和 6mg 纳洛酮），在其总重量相同的条件下，如果纳洛酮量上的差异被配方中一般不影响释放行为的组分代替，那么两种制剂都将对羟考酮和纳洛酮提供相同的释放谱。

[0200] 本领域技术人员非常了解，如果两种剂型中活性化合物的差异量被配方中释放行为所必需的物质如乙基纤维素或脂肪醇代替，则释放行为会出现差异。因此，所述剂型优选提供独立释放，所述剂型活性化合物的量不同，但就显著影响释放行为的组分而言相同或至少高度近似（在比较总重量相同的配方的条件下）。

[0201] 根据本发明，“不变的释放行为”或“不变的释放谱”定义如下：如果改变活性化合物的绝对量，则每个时间单位中释放的每种活性化合物绝对量的百分比不显著改变，并充分保持恒定。充分恒定的百分比指每个时间单位中释放的百分比偏离平均值不高于 20%，优选不高于 15%，特别优选不高于 10%。可以由释放谱的六个测量结果计算平均值。当然，每个时间单位中释放的量必须满足法律法规的要求。

[0202] 例如，这意味着给定 12mg 羟考酮和 4mg 纳洛酮的羟考酮 / 纳洛酮组合，在前 4 个小时中释放了 25% 的羟考酮和 20% 的纳洛酮。如果羟考酮 / 纳洛酮组合含有 24mg 羟考酮和 8mg 纳洛酮，则在前 4 个小时中仍然释放 25% 的羟考酮和 20% 的纳洛酮。在两种情况下与平均值的偏差均不高于 20%（在该实例中为 25% 羟考酮和 20% 纳洛酮）。

[0203] 如同独立释放行为中所指出的一样，不变的释放在比较基本相同组成的制剂时特别有意义。这些制剂在活性化合物的量上存在差异，但就制剂中影响释放的组分而言组成相同或至少高度近似。活性化合物量的差异一般被不显著影响制剂释放行为的药物惰性赋形剂的量代替。这些药物惰性赋形剂可以为乳糖，它是药物制剂中的典型填充剂。本领域技术人员非常了解，在活性化合物量的差异被已知显著影响制剂释放行为的物质如乙基纤

纤维素或脂肪醇代替的制剂中可能不提供不变的释放。

[0204] 根据本发明,“保存稳定”或“保存稳定性”指在标准条件下保存时(在室温和通常湿度下保存至少两年),药物配方中活性化合物的量与原始量之间的偏差不高于普通药典的说明或指导中给出的值。根据本发明,保存稳定性还指根据本发明生产的制剂可以在标准条件(60%相对湿度,25℃)下保存,这是上市许可所必需的。

[0205] 根据本发明,“保存稳定”或“时间稳定”还指在标准条件下保存后,活性化合物显示与不保存而立即使用时相同的释放谱。根据本发明,可以容许的释放谱波动其特征为每个时间单位中释放的量波动不高于平均值的20%,优选不高于15%,特别优选不高于10%。由释放谱的六个测量结果计算平均值。

[0206] 优选通过 USP 浆法使用 HPLC 以 pH1.2 测定保存稳定性。

[0207] 根据本发明,“不可膨胀”或“基本不可膨胀”的分散基质指基质配方,其中活性化合物的释放不受(或至少不到相关程度)基质膨胀(特别是在患者身体相关靶位点的生理流体中)的影响。

[0208] 根据本发明,术语“基本不可膨胀”的分散基质还指在水溶液中(特别是在患者身体相关靶位点的生理流体中)体积增加约300%、优选约200%、更优选约100%、约75%或约50%、甚至更优选约30%或约20%并最优选约15%、约10%、约5%或约1%的基质。

[0209] 根据本发明生产的制剂可以口服、鼻腔、直肠给药和/或通过吸入给药用于疼痛治疗。本发明未设想胃肠外给药。特别优选用于口服的配方。

[0210] 在一个实施方案中,羟考酮和/或纳洛酮以游离碱的形式存在于剂型中。

[0211] 在作为替代的优选实施方案中,羟考酮和/或纳洛酮以药学可接受盐、衍生物等形式存在于剂型中。优选的盐尤其包括盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸氢盐(bitratrate)、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐等。

[0212] 此外,优选存在的激动剂过量于拮抗剂。基于组合制剂中存在的拮抗剂单位剂量的量定义激动剂的过量。通常以激动剂与拮抗剂的重量比给出阿片样物质激动剂过量的程度。羟考酮或其药物活性盐与纳洛酮或其药物活性盐的优选重量比为25:1、15:1、10:1、5:1、4:1、3:1、2:1和1.5:1。

[0213] 此外,优选本发明的剂型每单位剂量包含10mg至150mg羟考酮或其药物活性盐、更优选20mg至80mg羟考酮或其药物活性盐和/或1mg至50mg纳洛酮或其药物活性盐、更优选5mg至20mg纳洛酮或其药物活性盐。在本发明另一优选的实施方案中,剂型或制剂可包含5至50mg羟考酮或其药物活性盐、10至40mg羟考酮或其药物活性盐、15至30mg羟考酮或其药物活性盐或约20mg羟考酮或其药物活性盐。本发明的优选剂型还可以包含1至40mg纳洛酮或其药物活性盐、5至30mg纳洛酮或其药物活性盐或每单位剂量10至20mg纳洛酮或其药物活性盐。

[0214] 可以优选地使用基于基质的延缓配方作为本发明的剂型或配方。特别优选所述剂型基于基本不可膨胀的分散基质。

[0215] 优选地,本发明剂型的基质材料包括基于乙基纤维素的聚合物,乙基纤维素为特别优选的聚合物。特别优选的基质包括以商标 Ethocel Standard45 **Premium**[®] 或 **Surelease**[®] 市售的聚合物。特别优选使用乙基纤维素 N45 或 **Surelease**[®] E-7-7050。

[0216] 特别优选本发明的剂型包含乙基纤维素和至少一种脂肪醇作为显著影响基质释放特征的基质组分。乙基纤维素和所述至少一种脂肪醇的量可以显著变化,从而可以获得释放谱不同的制剂。尽管本发明的制剂通常会同时包含上述两种组分,但在一些情况下会优选制剂仅包含乙基纤维素或脂肪醇作为释放决定组分。

[0217] 本发明的剂型还可包含填充剂和其他物质,如造粒助剂、润滑剂、染料、流动助剂和增塑剂。

[0218] 乳糖、葡萄糖或蔗糖、淀粉及其水解产物、微晶纤维素、cellatose、糖醇如山梨糖醇或甘露醇、多可溶性钙盐如磷酸氢钙、磷酸二钙或磷酸三钙可用作填充剂。

[0219] 聚维酮可用作造粒助剂。

[0220] 优选地,高分散二氧化硅(**Aerosil®**)、滑石、玉米淀粉、氧化镁和硬脂酸镁或硬脂酸钙可用作流动助剂或润滑剂。

[0221] 优选地,硬脂酸镁和/或硬脂酸钙可用作润滑剂。也可优选使用脂肪酸如硬脂酸或脂肪如水合蓖麻油。

[0222] 聚乙二醇和脂肪醇如鲸蜡醇和/或硬脂醇和/或鲸蜡/硬脂醇也可用作影响延缓的其他物质。

[0223] 如果使用填料和其他物质如染料和所述润滑剂、流动助剂和增塑剂,则必须注意根据本发明仅使用这些组合以及基质形成物质和/或多种基质形成物质,这保证了活性化合物的体内参数与本发明一致。

[0224] 所有这些其他制剂组分均应优选以如下方式进行选择:释放基质接受基本在水中不可膨胀或在缓冲液中不可膨胀并且非侵蚀性的分散基质的特性。

[0225] 根据本发明,特别优选所述剂型包含乙基纤维素如乙基纤维素 N45 或 **Surelease®** E-7-7050 作为基质构建物质、硬脂醇作为脂肪醇、硬脂酸镁作为润滑剂、乳糖作为填充剂、聚维酮作为造粒助剂。

[0226] 在一个实施方案中,本发明的剂型含有对应于 20mg 无水盐酸羟考酮的量的羟考酮以及对应于 10mg 无水盐酸纳洛酮的量的纳洛酮。对于含有 20mg 盐酸羟考酮和 10mg 盐酸纳洛酮的剂型,特别优选延缓材料选自乙基纤维素和硬脂醇。在一些具体的实施方案中,这些剂型含有至少 29mg 硬脂醇或至少 29.5mg 硬脂醇,或者甚至至少 30mg 硬脂醇。本实施方案的剂型中乙基纤维素的优选量为至少 8 或至少 10 或至少 12mg 乙基纤维素。

[0227] 在其他实施方案中,所述剂型含有对应于 10mg 无水盐酸羟考酮的量的羟考酮以及对应于 5mg 盐酸纳洛酮的量的纳洛酮。在该实施方案中也优选延缓材料选自乙基纤维素和硬脂醇。该实施方案的剂型中乙基纤维素和硬脂醇的优选量为至少 8 或至少 10 或至少 12mg 乙基纤维素和/或至少 20 或至少 25 或至少 27mg 硬脂醇。

[0228] 在其他优选实施方案中,本发明的剂型含有对应于 40mg 无水盐酸羟考酮的量的羟考酮以及对应于 20mg 无水盐酸纳洛酮的量的纳洛酮。同样优选延缓材料选自乙基纤维素和硬脂醇。在该实施方案中,所述剂型优选含有至少 22mg 或至少 24mg 或至少 26mg 乙基纤维素和/或至少 55mg 或至少 59mg 或至少 61mg 硬脂醇。本实施方案剂型中乙基纤维素的优选量为至少 8 或至少 10 或至少 12mg 乙基纤维素。

[0229] 可以像所有普通剂型那样生产本发明的剂型,所述普通剂型原则上适用于延缓配方并提供与本发明一致的活性化合物(即羟考酮和纳洛酮)的体内参数。特别合适的为片

剂、多层片剂和胶囊剂。可以使用其他施用形式如颗粒剂或粉剂,只要这些施用形式可以提供充分的延缓和与本发明一致的释放行为。

[0230] 药物制剂还可包含膜包衣。但是,必须保证所述膜包衣不对活性化合物由基质中释放和活性化合物在基质内的保存稳定性产生不利影响。必要时,这些膜包衣可以是彩色的,或者可以包含活性化合物的初始剂量。该初始剂量的活性化合物将立即释放,从而非常迅速地达到治疗有效的血浆水平。

[0231] 可以通过堆积 (build-up) 或破碎 (break-down) 造粒来生产本发明的药物制剂或其预备阶段。优选的实施方案为通过喷雾造粒和其后的干燥颗粒来产生。另一优选的实施方案为通过在滚筒或造粒盘中堆积造粒来生产颗粒。接着可以使用适当的其他物质和方法将颗粒压成例如片剂。本领域技术人员熟悉用于药物技术的造粒技术。

[0232] 通过挤出技术生产本发明的药物制剂或其预备阶段是特别有利的。在一个优选的实施方案中,用同向或反向旋转的包含两个螺杆的挤出机通过熔融挤出来生产药物制剂或其预备阶段。另一优选的实施方案为通过挤出方法进行的生产,其中挤出机包含一个或多个螺杆。这些挤出机还可以包含捏合元件。

[0233] 挤出也是药物技术中一种成熟的生产方法,并为本领域技术人员所熟知。本领域技术人员非常了解,在挤出过程中可以改变多种参数如进料速率、螺杆转速、不同挤出机区域的加热温度(如果有的话)、含水量等,以产生具有所希望特征的产品。

[0234] 上述参数将取决于所使用挤出机的具体类型。在挤出过程中,加热区的温度(本发明配方的组分在其中熔融)可为 40 至 120°C 之间,优选 50 至 100°C 之间,更优选 50 至 90°C 之间,甚至更优选 50 至 85°C 之间,最优选 65 至 80°C 之间,特别是使用反向旋转的双螺杆挤出机(如 Leistritz Micro18GGL 或 Leistritz Micro27GGL) 时。本领域技术人员非常了解,不是每个加热区都必须加热。特别是在混合组分的进料器之后,冷却在约 25°C 可能是必要的。螺杆转速可以在 100 至 500 转每分钟 (rpm) 之间变化,优选 100 至 250rpm 之间,更优选 100 至 200rpm 之间,最优选约 150rpm,特别是在使用反向旋转的双螺杆挤出机(如 Leistritz Micro18GGL) 时。可以如所需选择喷嘴的几何形状和直径。普遍使用的挤出机的喷嘴直径一般在 1 至 10mm 之间,优选 2 至 8mm 之间,最优选 3 至 5mm 之间。可以用于生产本发明制剂的挤出机的螺杆长度与直径的比例一般为约 40 : 1。

[0235] 通常必须选择加热区的温度,从而不出现可能破坏药物活性化合物的温度。应选择进料速率和螺杆转速,以使药物活性化合物以持续、独立和不变的方式从通过挤出生产的制剂中释放,并且在基质中保存稳定。如果提高如进料速率,可能必须相应地提高螺杆转速,以保证相同的延缓。

[0236] 本领域技术人员了解,所有上述参数均取决于具体的生产条件(挤出机类型、螺杆几何形状、组分数等),并必须进行调适以使通过挤出生产的制剂提供与本发明一致的羟考酮体内参数。

[0237] 下文公开了展示本发明非常有利的实施方案的实施例。所述实施例不应解释为限制本发明可能的实施方案。

[0238] 实施例

[0239] 实施例 1 :疼痛患者中纳洛酮 - 羟考酮比例的优化

[0240] 1. 目的

[0241] 本研究的主要目的是研究与单独的羟考酮相比,本发明的羟考酮/纳洛酮组合是否会在患肿瘤和非肿瘤来源的重度慢性痛并需要轻泻药的患者中引起相当的镇痛和便秘的减少。另一目的是研究就肠功能改善、镇痛效力和安全性而言,哪个羟考酮与纳洛酮的剂量比是最有效并且最适合于进一步开发的。第三个目的是比较治疗组之间其他副作用的发生率。

[0242] 在欧洲进行的 II 期临床研究中使用了用于评估肠功能的方法和该方法中使用的模拟标度。

[0243] 2. 测试群、纳入和排除标准

[0244] 对总计 202 名患者进行随机化,152 名患者接受纳洛酮和羟考酮;50 名患者接受羟考酮和纳洛酮安慰剂。意向性试验 (Intent to Trial, ITT) 群由 196 名 (97,0%) 患者组成。符合方案 (Per Protocol, PP) 群由 99 名 (49%) 患者组成。

[0245] 根据纳入和排除标准选择研究参与者。一般而言,本研究招入年龄 ≥ 18 岁、患肿瘤和非肿瘤来源的重度慢性痛并需要阿片样物质治疗的男性或女性患者。WHO II 或 III 镇痛效力或可耐受性不足的患者和使用稳定的羟考酮治疗 (40-80mg/天) 的患者适合用于筛选。双盲治疗期中包括的患者进行稳定的羟考酮治疗,并存在对定时摄入轻泻药的医学需要。

[0246] 根据以下纳入标准选择患者。

[0247] 纳入标准

[0248] - 年龄 ≥ 18 岁

[0249] - 患肿瘤和非肿瘤来源的重度慢性痛,需要阿片样物质治疗

[0250] - 和/或 WHO II 或 III 镇痛效力不足

[0251] - 和/或 WHO II 或 III 镇痛可耐受性不足

[0252] - 或当前进行稳定的羟考酮治疗 (40-80mg/天) 的患者

[0253] - 能够自愿参与并提供书面的知情同意

[0254] - 能理解方案的需要并愿意且能够完成它们

[0255] 维持治疗期 (维持面) 和滴定或导入中包括的患者为:

[0256] - 进行 40-80mg/天的稳定的羟考酮治疗,每周摄入救护药物 (羟考酮) 不多于 5 次

[0257] - 对于定时摄入轻泻药以实现至少 3 次肠排空/周 (bowel evaluation/week) 存在医学需要

[0258] 排除标准

[0259] 从研究中排除的患者为:

[0260] - 目前有酒精或药物滥用

[0261] - 目前有严重的心血管和呼吸系统疾病 (如肺癌和转移)

[0262] - 目前有严重的肝和肾机能不全 (转氨酶在正常水平以上 3 倍) 和/或肝/肾癌和/或转移

[0263] - 有麻痹性肠梗阻病史

[0264] - 目前患急性胰腺炎

[0265] - 有精神病病史

- [0266] - 有帕金森病病史
 [0267] - 在疾病相关的提前退休过程中
 [0268] - 除羟考酮以外还接受其他阿片样物质治疗
 [0269] - 已知对研究药物之一具有超敏性
 [0270] - 在研究开始 30 天内参与了其他临床研究
 [0271] - 怀孕或哺乳期的女性
 [0272] - 有怀孕可能并且未对针对怀孕提供充分保护的女性
 [0273] 测试群的说明可得自图 3 和 4。

[0274] 3. 测试治疗、剂量和给药模式

[0275] 所施用的制剂

[0276] 通过喷雾造粒制备剂量强度为 20mg 羟考酮、10mg 羟考酮、5mg 纳洛酮和 10mg 纳洛酮的片剂。通过使用一片 10mg 剂量强度的片剂和一片 20mg 剂量强度的片剂来施用 30mg 的羟考酮剂量强度。通过使用两片 20mg 剂量强度的片剂来施用 40mg 的羟考酮剂量强度。

[0277] 盐酸羟考酮 PR 片剂 10mg

[0278] 盐酸羟考酮 PR 片剂 10mg 为圆形双面凸起白色膜包衣片，一面为 0C，另一面为 10。盐酸羟考酮 PR 片剂 10mg 的组成如下所示：

[0279] 盐酸羟考酮 PR 片剂 10mg 的组成

[0280]

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>功能</u>	<u>标准参考</u>
-----------	-------------	-----------	-------------

片芯

活性组分

盐酸羟考酮 ¹ (羟考酮碱等效物)	10.00 (9.00)	活性成分	Ph Eur
---------------------------------	-----------------	------	--------

其他组分

一水乳糖(喷雾干燥的乳糖)	69.25	稀释剂	Ph Eur
---------------	-------	-----	--------

[0281]

聚维酮(K 30)	5.00	粘合剂	Ph Eur
甲基丙烯酸铵共聚物分散体 (Eudragit RS 30 D) ² (固体)	10.00	延缓剂	USP/NF
甘油三乙酸酯	2.00	增塑剂	Ph Eur
硬脂醇	25.00	延缓剂	Ph Eur
滑石	2.50	助流剂	Ph Eur
硬脂酸镁	1.25	润滑剂	Ph Eur
芯总重 ³	130		

膜包衣

Opadry 白色 Y-5R-18024-A ⁴	5.00	包衣	
纯水 ⁵	-	溶剂	Ph Eur
片剂总重	135		

[0282] 膜包衣组成

[0283] 5mg 膜包衣的大致组成如下：

[0284] 组分

[0285]

羟丙甲纤维素 3 mPa.s (E464)	1.750	成膜剂	Ph Eur
羟丙甲纤维素 50 mPa.s (E464)	0.250	成膜剂	Ph Eur
羟丙纤维素	1.500	成膜剂	Ph Eur
二氧化钛(E171)	1.000	着色剂	Ph Eur
聚乙二醇 400	0.500	增塑剂	Ph Eur

[0286] ¹ 无水主药。根据测定 / 含湿量调整批次量。

[0287] ²Eudragit RS30D 由甲基丙烯酸铵共聚物 NF(聚[丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸 2-三甲基乙酯氯化铵]{1:2:0.1}NF) 在纯水 Ph Eur 中的 30% 分散体组成,用 0.25% (E, E)-己-2,4-二烯酸(山梨酸)Ph Eur/NF 保存。

[0288] ³ 包括~4%的残留水分,即每片芯 5mg。

[0289] ⁴ 包衣实际量为约 5mg。对芯片应用包衣以获得 3-4%的重量增加和一致的外观。

[0290] ⁵ 在加工中除去。

[0291] 盐酸羟考酮 PR 片剂 20mg

[0292] 盐酸羟考酮 PR 片剂 20mg 为圆形双面凸起粉色膜包衣片,一面为 0C,另一面为 20。

下文给出了盐酸羟考酮 PR 片剂 20mg 的组成。

[0293] 盐酸羟考酮 PR 片剂 20mg 的组成

[0294]

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>功能</u>	<u>标准参考</u>
-----------	-------------	-----------	-------------

片芯

活性组分

盐酸羟考酮 ¹ (羟考酮碱等效物)	20.0 (18.00)	活性成分	Ph Eur
---------------------------------	-----------------	------	--------

其他组分

一水乳糖(喷雾干燥的乳糖)	59.25	稀释剂	Ph Eur
---------------	-------	-----	--------

[0295]

聚维酮(K 30)	5.00	粘合剂	Ph Eur
甲基丙烯酸铵共聚物分散体 (Eudragit RS 30 D) ² (固体)	10.00	延缓剂	USP/NF
甘油三乙酸酯	2.00	增塑剂	Ph Eur
硬脂醇	25.00	延缓剂	Ph Eur
滑石	2.50	助流剂	Ph Eur
硬脂酸镁	1.25	润滑剂	Ph Eur
芯总重 ³	130		

膜包衣

Opadry 粉色 YS-1R-14518-A ⁴	5.00	包衣	
纯水 ⁵	-	溶剂	Ph Eur
片剂总重	135		

[0296] 膜包衣组成

[0297] 5mg 膜包衣的大致组成如下：

[0298] 组分

[0299]

羟丙甲纤维素 3 mPa.s (E464)	1.5625	成膜剂	Ph Eur
羟丙甲纤维素 6 mPa.s (E464)	1.5625	成膜剂	Ph Eur
二氧化钛(E171)	1.4155	着色剂	Ph Eur
聚乙二醇 400	0.4000	增塑剂	Ph Eur
聚山梨酯 80	0.0500	湿润剂	Ph Eur
氧化铁红(E172)	0.0095	着色剂	HSE

[0300] ¹ 无水主药。根据测定 / 含湿量调整批次量。

[0301] ²Eudragit RS30D 由甲基丙烯酸铵共聚物 NF(聚[丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸 2-三甲基乙酯氯化铵]{1 : 2 : 0.1}NF) 在纯水 Ph Eur 中的 30% 分散体组成,用 0.25% (E, E)-己-2,4-二烯酸(山梨酸)Ph Eur/NF 保存。

[0302] ³ 包括~4%的残留水分,即每片芯 5mg。

[0303] ⁴ 包衣实际量为约 5mg。对芯片应用包衣以获得 3-4%的重量增加和一致的外观。

[0304] ⁵ 在加工中除去。

[0305] 纳洛酮片剂

[0306] 纳洛酮延长释放片剂为使用硬脂醇和乙基纤维素作为延缓剂的控释片剂。所述片剂每片含有 10mg 盐酸纳洛酮。下文给出了对纳洛酮延长释放片剂的组分和量的组成的完整说明。

[0307] 纳洛酮 (Naloxone) 延长释放片剂

[0308]

组分	量(mg/片)			功能	标准参考
	Nal 5mg	Nal 10mg	Nal 15mg		
二水盐酸纳洛酮	5.45	10.90	16.35	活性	Ph. Eur.*
对应于					
无水盐酸纳洛酮	5.00	10.00	15.00		
纳洛酮碱	4.50	9.00	13.50		
聚维酮 K30	5.00	5.00	5.00	粘合剂	Ph. Eur.*
缓释悬液 (retarding suspension) (Surelease E-7-7050) (干重) 包含	10.00	10.00	10.00	释放控制基质的延缓组分	Ph.Eur.* U.S.N.F.* U.S.N.F.* Ph.Eur.*
1. 乙基纤维素	6.93	6.93	6.93		
2. 癸二酸二丁酯	1.60	1.60	1.60		
3. 油酸	0.77	0.77	0.77		
4. 无水二氧化硅	0.70	0.70	0.70		
硬脂醇	25.00	25.00	25.00	延缓剂	Ph. Eur.*
一水乳糖	74.25	69.25	64.25	稀释剂	Ph. Eur.*
纯滑石	2.50	2.50	2.50	助流剂	Ph. Eur.*
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25	润滑剂	Ph. Eur.*
片剂总重	123.0	123.0	123.0		*现行版本

[0309] 研究设计

[0310] 临床研究在德国进行,为多中心的前瞻性可控随机双盲(安慰剂对照)四组平行研究,使用口服控释(CR)羟考酮、口服控释(CR)纳洛酮和相应的纳洛酮安慰剂。

[0311] 总的研究持续时间为至多 10 周,包括筛选期、最少两周的滴定期(最多三周)(或一周的导入期)、四周的治疗期(羟考酮和纳洛酮/纳洛酮安慰剂)和两周的随访期。

[0312] 将符合所有纳入/排除标准的进行稳定疼痛控制的患者随机分入双盲治疗的三个纳洛酮治疗组之一或纳洛酮安慰剂治疗组。

[0313] 该研究有三个核心期:预随机期、4 周的双盲治疗期(维持期)和随访期。预随机期由筛选和滴定/导入组成。患者在筛选后进入滴定或导入期。疼痛预处理不足的患者进入最少 2 周的滴定期,各自进行滴定并稳定在每天 40mg、60mg 或 80mg 的羟考酮剂量。在筛选时进行稳定的羟考酮预处理(40-80mg/天之间)并伴随便秘的患者进入 1 周的导入期,并可无需预先滴定而进入维持期。对于所有的患者都可以在滴定或导入中调整羟考酮剂量,研究者保持每隔一天强制电话接触,以评估疼痛控制和进行剂量的改变。

[0314] 在滴定/导入期结束时,将接受每天 40mg、60mg 或 80mg 羟考酮稳定维持剂量(每周摄入救护药物不多于 5 次)并存在对定时摄入轻泻药的医学需要的患者随机分入 3 个纳洛酮治疗组之一或纳洛酮安慰剂治疗组。每名患者每天接受其羟考酮维持剂量加 10mg、20mg、40mg 或纳洛酮安慰剂 CR 片(见表 2)。

[0315] 治疗期之后,患者将其羟考酮维持剂量仅再维持两周的随访期(每天 40mg、60mg 或 80mg 羟考酮)。患者保持每天记日志,并在研究过程中进行效力和安全性评估。

[0316] 表 1:基于纳洛酮每日剂量的维持期治疗组

[0317]

	组 1	组 2	组 3	组 4
纳洛酮 日剂量 (mg)	安慰剂 0	5 + 5 10	10 + 10 20	20 + 20 40
羟考酮 日剂量 (mg)	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80
羟考酮 +纳洛酮 剂量 (mg)	40/pl 60/pl 80/pl	40/10, 60/10, 80/10	40/20, 60/20, 80/20	40/40, 60/40, 80/40
比例	40/pl 60/pl 80/pl	4/1, 6/1, 8/1	2/1, 3/1, 4/1	1/1, 1.5/1, 2/1

[0318] 注:对 40/10mg 与 80/20mg(4/1) 以及 40/20mg 和 80/40mg(2/1) 得到相同的剂量比

[0319] 202 名受试者是随机的,196 名在 ITT 群中,166 名完成了该研究。图 5 展示了临床研究的研究设计示意图。

[0320] 在瓶中提供不知情的纳洛酮 CR 片(5mg 和 10mg)。给药方案在整个双盲治疗期中保持恒定,不允许进行剂量调整。患者每天早晨和傍晚接受 5、10 或 20mg 口服纳洛酮。

[0321] 在 PP 泡罩 (blister) 中提供标签公开的羟考酮 CR 片 (10mg 和 20mg)。在滴定 / 导入期中可以进行剂量调整,在整个研究中可以提供 10mg CR 羟考酮片作为救护药物。给药方案在整个双盲治疗期中是恒定的。患者在每天早晨和傍晚接受 20、30 或 40mg 口服羟考酮。

[0322] 不知情的纳洛酮安慰剂片看起来与纳洛酮片 5mg 和 10mg 相同。剂量和给药模式与纳洛酮 CR 片相同。

[0323] 意向治疗 (ITT) 群包括接受研究药物的至少一次给药并有至少一项随机后效力评估的所有随机患者。对于一些分析,对在访视 4 后中断的 ITT 受试者进行最后的观察 (ITT/LOCF)。在其他情况下仅使用可用的数据 (ITT 未丢失)。

[0324] 符合方案 (PP) 群包括完成研究 (包括随访期) 而没有严重违背方案的所有随机患者。严重违背方案定义为:

[0325] - 在维持期中接受多于每周 50mg 羟考酮作为救护药物或者没有遵照计划的羟考酮给药方案 (每天 40mg、60mg 或 80mg 羟考酮) 之一的患者。

[0326] - 每次访视前最近 7 天中记录了少于 4 次早晨和 4 次傍晚的平均疼痛强度评估。

[0327] - 与计划的访视偏差很大,即访视日期在各个访视窗以外。只有与维持期访视 (访视 4 和 5) 的访视窗背离才认为是严重违背方案。与其他访视背离认为是非严重违背方案。为了鉴定严重违背方案,在不知情地回顾数据后稍微提高了访视 4 和 5 的访视窗口,其定义如下:

[0328] - 访视 4 (维持期中):

[0329] - 访视 3 加 6 至 12 天

[0330] - 访视 5 (维持期结束时):

[0331] - 访视 3 加 25 至 31 天。

[0332] 4. 主要效力变量

[0333] 基于病例报告单和患者日志中的记录确定效力评估。

[0334] 所关注的主要效力变量为疼痛和肠功能,如下所示:

[0335] a) 每次访视前最近 7 天中的平均疼痛,基于患者每日两次使用 0-100 数值模拟标度 (NAS) (0 = 无疼痛,100 = 最糟糕的疼痛) 进行的疼痛强度评估。对每次研究访视将平均疼痛计算为最近 7 天中所有患者日志条目每日平均值的平均值。

[0336] b) 平均肠功能:每次访视时患者对每次访视前最近 7 天中肠功能的评估。由三个 0-100NAS 分数的平均值计算平均肠功能:排便容易程度 (0 = 容易 / 无困难,100 = 非常困难)、肠排空不完全感 (0 = 完全没有,100 = 非常强烈) 和便秘评价 (0 = 完全没有,100 = 非常强烈)。

[0337] 所关注的次级效力变量尤其包括以下这些:

[0338] c) 效力、可耐受性和优选性的总体评估。使用 0 至 7 的数值模拟标度 (1 = 很好,2 = 好,3 = 稍好,4 = 中,5 = 稍差,6 = 差,7 = 很差) 来衡量效力总体评估。使用相同的 0 至 7 数值模拟标度衡量可耐受性。通过使用 0 至 3 的 NAS (1 = 滴定 / 导入,2 = 维持,3 = 无优选性) 评估研究药物就效力 / 可耐受性而言对于维持 (羟考酮 / 纳洛酮组合) 或滴定 / 导入 (仅羟考酮) 的优选性来衡量优选性。

[0339] 对于效力、可耐受性和优选性的总体评估,对 ITT 群提供羟考酮和纳洛酮的剂量

比、纳洛酮绝对剂量和给出相同羟考酮 / 纳洛酮比的纳洛酮绝对剂量分组的概括统计。

[0340] d) 轻泻药摄入 / 平均轻泻药剂量, 由各个病例报告单 (CRF) 条目计算。对在整个研究中使用仅一种轻泻药的患者进行最近 7 天中平均轻泻药剂量的分析。所有计算均使用医学记录 CRF 页的条目 (根据 WHO ATC 代码 A06A 鉴定轻泻药)。就轻泻药摄入而言, 对每次研究访视计算最近 7 天中排便天数和最近 7 天中排便天数的百分比。此外还计算整个维持期中 and 随访期中排便天数的百分比。

[0341] e) 主观戒断症状 (SOWS), 由患者在维持期前 7 天中每天在日志中记录, 包括: 我焦虑; 我打呵欠; 我在流汗; 我在流泪; 我在流鼻涕; 我起鸡皮疙瘩; 我在发抖; 我感觉热; 我感觉冷; 我的骨头和肌肉痛; 我好动; 我觉得恶心; 我呕吐; 我的肌肉在颤搐; 我有腹部痉挛; 我无法静坐。所有症状均可评价为“0 = 一点也不”、“1 = 很少”、“2 = 中度”、“3 = 强烈”或“4 = 极端强烈”。

[0342] 在维持期的前 7 天中在患者日志中记录 SOWS。对于额外的事后 (post-hoc) 分析, 对每名患者和每天计算 SOWS 选项的总分数 (= 总分)。此外, 对每名患者计算 7 个日剂量分数的最小值、平均值和最大值。通过简单特征将这些参数对每个羟考酮 / 纳洛酮比例和绝对纳洛酮剂量进行概述。

[0343] 基于病例报告单和患者日志中记录的数据进行安全性评估。

[0344] 安全性评估由监测并记录所有的不良事件 (AE) 等组成。

[0345] f) 不良事件是施用了药物产品 (包括安慰剂) 的患者或临床研究受试者中发生的任何不良医学事件, 它不一定与治疗有因果关系。因此, 不良事件可以为

[0346] - 在时间上与使用医药产品相关的不利的非意向体征 (包括异常的实验室发现)、症状或疾病, 不管是否认为与所述医药产品相关,

[0347] - 任何新疾病或现有疾病的加重,

[0348] - 非方案所需测量的实验室值的或其他临床测试中的任何导致症状、治疗的改变或研究药物的中断的改变 (deterioration)。

[0349] 对应答于医药产品的可疑不良事件因果关系的评估基于以下考虑: 相关联系 (时间或地点); 药理学解释; 药物的先前知识; 特征、临床或病理现象的存在; 排除其他原因和 / 或没有备选解释。使用 0 至 4 范围的划分来评估与研究药物的因果关系 (0 = 无关: 与药物施用的时间关系缺乏或不可信; 1 = 不太可能: 与药物施用的时间关系使因果关系不太可能, 并且其他药物、化学品或潜在疾病提供看来合理的解释; 2 = 可能: 与药物施用的时间顺序合理, 但事件也可以由并发疾病或其他药物或化学品解释; 药物撤除后的信息可能缺乏或不明确; 3 = 很可能: 与药物施用的时间顺序合理, 但不太可能归因于并发疾病或其他药物或化学品, 在撤除 (脱离接触) 时遵循临床上合理的反应, 不需要再接触信息; 4 = 确定: 与药物施用之间的时间关系看来合理; 所述事件不能由并发疾病或其他药物或化学品解释; 撤除药物 (脱离接触) 时的反应在临床上看来合理; 必要时, 所述事件在使用令人满意的再接触方法时必须是在药理学或现象学上是确定的)。在该研究过程中的所有不良事件都收集在不良事件 CRF 上。记载所引发的不良事件 (恶心、呕吐、腹痛、痉挛、腹泻、镇静、眩晕、头痛、出汗、好动、皮肤反应 (瘙痒、风疹 (urticaria) 等)) 和自发的不良事件 (对该研究而言, 疼痛和便秘不归类为不良事件)。

[0350] 除了引发的阿片样物质典型和纳洛酮典型不良事件分析以外, 所有的分析都对安

全性群进行。引发的阿片样物质典型和纳洛酮典型不良事件分析对 ITT 群进行,因为之前考虑将他们用于效力分析。以患者的绝对数和百分比来概括不良事件,所述患者

[0351] • 发生任何不良事件

[0352] • 在每一定义的系统器官分类中发生不良事件

[0353] • 经历了每一种单独的不良事件。

[0354] 对于每次研究访视,将引发的阿片样物质典型或引发的纳洛酮典型不良事件的严重性总分计算为对最近 7 天中解除的每一上述不良事件所给出分数的总和。如果在最近 7 天中未观察到各个副作用则给 0 分,如果不良事件为轻度则给 1 分,如果不良事件为中度则为 2 分,如果不良事件为重度则为 3 分。如果对于一种副作用而言,在最近 7 天中记录了严重性不同的多于一种不良事件,则使用最高的严重性。

[0355] 对于每次研究访视,对羟考酮和纳洛酮剂量比、纳洛酮绝对剂量和给出相同羟考酮 / 纳洛酮比的纳洛酮绝对剂量的分组提供最近 7 天中引发的阿片样物质典型和引发的纳洛酮典型不良事件严重性总分的概括统计。此外,在 ITT 群中对访视 4 时(纳洛酮治疗 1 周后)的值和维持期结束时(纳洛酮治疗 4 周后)的值进行纳洛酮绝对剂量相比于安慰剂的 Wilcoxon 测试(经改良以解决 Behrens-Fischer 问题)。

[0356] 对羟考酮和纳洛酮剂量比、纳洛酮绝对剂量和给出相同羟考酮 / 纳洛酮比的纳洛酮绝对剂量的分组提供整个维持期中引发的阿片样物质典型和引发的纳洛酮典型不良事件严重性总分的其他概括统计,并根据羟考酮绝对剂量对随访期中引发的阿片样物质典型和引发的纳洛酮典型不良事件严重性总分提供其他概括统计。该分析使用 ITT 群进行。

[0357] 遵循《Medical Dictionary for Regulatory Affairs》(MeDRA) 鉴定上述不良事件。引发的阿片样物质典型不良事件认为是前述 MeDRA 中确定的恶心、呕吐、镇静、皮肤反应(使最高总分为 12)。引发的纳洛酮典型不良事件认为是如 MeDRA 所给出定义的腹痛、痉挛和腹泻(使最高总分为 9)。

[0358] 5. 镇痛效力结果

[0359] 维持结束时的平均疼痛结果概述如下:

[0360] 表 2:以纳洛酮绝对剂量划分的滴定结束访视 (V3) 和维持结束访视 (V5) 时的平均疼痛 -ITT(未丢失数据)和 PP 分析群

群	统计值	纳洛酮 安慰剂	纳洛酮 10 mg	纳洛酮 20 mg	纳洛酮 40 mg
[0361] ITT 未丢失	N	46	42	43	41
	平均值(SD) V3	36.9 (15.9)	35.9 (16.3)	39.8 (18.4)	38.1 (15.8)
	平均值(SD) V5	37.8 (18.2)	37.2 (17.3)	37.5 (20.5)	38.7 (17.0)
	与安慰剂的差异 的95%置信区间*		(-5.04, 4.58)	(-2.36, 7.22)	(-4.76, 4.93)
PP	N	29	26	22	22
	平均值(SD) V3	34.0 (16.0)	38.0 (17.7)	40.1 (20.0)	39.0 (16.1)
	平均值(SD) V5	32.6 (16.6)	38.8 (18.4)	36.1 (19.5)	38.7 (16.6)
	与安慰剂的差异 的95%置信区间*		(-9.10, 2.94)	(-5.01, 7.64)	(-8.41, 4.22)

[0362] * 访视 5 (维持结束) 时与安慰剂的差异的 95% 置信区间基于 ANCOVA 模型,

[0363] 模型中治疗 and 基线疼痛强度作为因子

[0364] 差异小, 置信区间相对于 0-100 的疼痛标度而言非常窄, 并未指出活性纳洛酮与纳洛酮安慰剂之间镇痛效力的差异。

[0365] 因此, 在 ITT 群中, 平均疼痛分数 (\pm SD) 范围在访视 4 前最近 7 天中为 38.3 (\pm 18.49) 至 38.8 (\pm 16.59), 相比安慰剂为 36.9 (\pm 15.74), 在维持期结束时最近 7 天中为 37.2 (\pm 17.24) 至 38.7 (\pm 17.05), 相比安慰剂为 37.8 (\pm 18.22)。在使用羟考酮剂量和羟考酮 / 纳洛酮之比作为因子、基线平均疼痛为协变量的二次响应面模型中, 以羟考酮剂量或羟考酮 / 纳洛酮之比表示的镇痛效力在 V4 和 V5 时没有改变。

[0366] 以纳洛酮和羟考酮剂量为因子、以基线疼痛为协变量的二次响应面模型显示影响维持结束时平均疼痛的惟一因素为基线疼痛测量。没有证据显示平均疼痛随纳洛酮量的改变而改变。然而, 该研究不是设计或提供作为对羟考酮 / 纳洛酮与羟考酮 / 纳洛酮安慰剂相比的非劣性的正式论证。

[0367] 6. 肠功能效力结果

[0368] 由排便容易 / 困难、肠排空不完全感和便秘评价的三个 NAS 值的平均值对每次研究访视计算平均肠功能。对于每次研究访视, 对羟考酮和纳洛酮剂量比、纳洛酮绝对剂量和给出相同羟考酮 / 纳洛酮比的纳洛酮绝对剂量的分组提供最近 7 天中平均肠功能的概括统计。

[0369] 为了检验纳洛酮绝对剂量与安慰剂的差异, 对维持期结束 (纳洛酮治疗 4 周后) 过程中获得的值进行 t 检验。此外, 提供了治疗组之间平均值差异的双侧 95% CI (CI, 置信区间)。对维持期结束 (纳洛酮治疗 4 周后) 也进行了响应面分析。对 ITT 和 PP 群进行这

些分析。仅对 ITT 群还进行了差异的 t 检验,以探索访视 4(纳洛酮治疗 1 周后)的平均肠功能。

[0370] 此外,对于随访期结束,对 ITT 群中羟考酮绝对剂量分组提供了最后 7 天中平均肠功能的概括统计。

[0371] 为了评价滴定 / 导入期中的效果,对滴定 / 导入结束前最后 7 天中的平均肠功能进行差异的配对 t 检验,与基线访视前最后 7 天中的平均肠功能进行比较。该分析在滴定期群中进行。此外,提供了治疗阶段之间平均值差异的双侧 95% CI。

[0372] 提供了 ITT 和 PP 群的图表。将维持期结束前最后 7 天中获得的平均肠功能的值(平均值 \pm 95% CI)针对羟考酮 / 纳洛酮剂量比和纳洛酮绝对剂量作图。此外,提供了维持期结束时所得结果的面曲线。

[0373] 为了研究肠功能是否取决于羟考酮和纳洛酮的比例或纳洛酮绝对剂量,提供了 ITT 群的其他分析和图表。进行了维持期最后一周中消费的羟考酮剂量总和相对于纳洛酮剂量的响应面分析。使用产生的参数估计值来展示研究的整个剂量范围的面曲线。此外还绘制了含造粒 10 的肠功能的轮廓曲线。

[0374] 图 6 至 8 给出了 ITT 群中以剂量比、以纳洛酮绝对剂量和以给出相同羟考酮 / 纳洛酮剂量比的纳洛酮绝对剂量划分的每次研究访视时的平均肠功能值。对每个纳洛酮剂量与安慰剂的差异进行的检验概述于图 9。

[0375] 图 10 展示了基于模型参数的 RSREG 估计的所研究的整个剂量范围的面曲线。含造粒 10 的肠功能的轮廓曲线示于图 11。

[0376] 在 ITT 群中观察到了平均肠功能随纳洛酮剂量的提高而改善的趋势。在维持期结束的最后 7 天中,平均 (\pm SD) 肠功能在 1/1、1.5/1 和 2/1 的剂量比下最低(1/1、1.5/1 和 2/1 的剂量比分别为 21.9 ± 22.25 、 21.8 ± 21.35 和 26.7 ± 23.98)。此外,平均肠功能随纳洛酮用量的降低而恶化,最高值为 6/1 剂量比的 $47.8 (\pm 23.20)$ 。对于访视 4 前最后 7 天,平均肠功能的范围从 1/1 比例时的 $20.7 (\pm 19.24)$ 至 8/1 比例时的 $45.7 (\pm 26.86)$ (见图 6)。羟考酮 / 纳洛酮安慰剂剂量比的平均肠功能值高于两次访视时的 1/1、1.5/1 和 2/1 剂量。

[0377] 以纳洛酮绝对剂量划分的分析显示安慰剂、10mg、20mg 和 40mg 在维持结束时分别为 $45.4 (\pm 22.28)$ 、 $40.3 (\pm 23.09)$ 、 $31.3 (\pm 25.82)$ 和 $26.1 (\pm 25.08)$ 的值(20mg 和 40mg 纳洛酮与安慰剂相比的 $p < 0.05$, 差异 t 检验),在访视 4 时为 $43.3 (\pm 26.41)$ 、 $42.1 (\pm 25.53)$ 、 $34.2 (\pm 30.04)$ 和 $27.9 (\pm 22.68)$ (40mg 纳洛酮与安慰剂相比的 $p = 0.004$, 差异 t 检验)(见图 7 和 9)。

[0378] 以给出相同羟考酮 / 纳洛酮剂量比的纳洛酮绝对剂量划分的分析显示,在两个剂量比组(4/1 和 2/1)中,使用较高羟考酮剂量的患者在访视 4 和 5 时具有较高的平均肠功能值(见图 8)。

[0379] 平均肠功能在从维持期结束至随访期结束恶化。平均肠功能的范围是维持结束时剂量比组的 $21.8 (\pm 21.35)$ 至 $48.2 (\pm 21.71)$ 和随访结束时剂量比组的 $33.2 (\pm 20.76)$ 至 $52.1 (\pm 26.79)$ 。在 40mg 纳洛酮组中变化最大;平均肠功能为维持结束时的 $26.1 (\pm 25.08)$ 和随访结束时的 $42.4 (\pm 23.19)$ 。

[0380] 使用 PP 群进行分析通常反映 ITT 群中观察到的关于平均肠功能的趋势。在维持

期结束的最后 7 天中,平均(±SD) 肠功能在 1/1 剂量比中最低(10.7±15.35),逐渐变差直至 6/1 剂量比时最高的 57.3(±17.38)。所有的羟考酮 / 安慰剂剂量比的平均肠功能值均高于 1/1、1.5/1 和 2/1 的比例。除了 3/1 剂量比以外,在访视 4 前最后 7 天也观察到了类似的值。在维持期结束时,安慰剂、10mg、20mg 和 40mg 纳洛酮的平均肠功能为 42.3(±24.03)、39.4(±23.44)、29.8(±29.29) 和 29.6(±28.34)。PP 群中每个治疗组的小患者数意味着在 PP 分析中对平均肠功能差异进行的 t 检验没有获得统计学显著的 p 值。

[0381] 维持结束时平均肠功能结果概述如下：

[0382] 表 3:以纳洛酮绝对剂量划分的滴定结束访视 (V3) 和维持结束访视 (V5) 时的平均肠功能分数 -ITT(未丢失) 和 ITT/LOCF 分析群

群	统计值	纳洛酮 安慰剂	纳洛酮 10 mg	纳洛酮 20 mg	纳洛酮 40 mg
ITT 未丢失	N	45	41	42	40
	平均值 (SD) V3	48.2 (23.5)	53.5 (22.2)	51.3 (21.6)	48.2 (20.6)
	平均值 (SD) V5	45.4 (22.3)	40.3 (23.1)	31.3 (25.8)	26.1 (25.1)
	P 值 *		0.1658	0.0025	0.0002
ITT / LOCF	N	48	47	47	42
	平均值 (SD) V3	47.7 (24.0)	53.6 (22.8)	49.9 (23.1)	47.7 (20.5)
	平均值 (SD) V5	44.8 (22.9)	40.1 (24.7)	33.2 (28.4)	26.5 (25.7)
	P 值 *		0.1795	0.0140	0.0005

[0384] * 使用 ANCOVA 模型与纳洛酮安慰剂进行比较,模型中纳洛酮剂量和基线肠功能作为因子

[0385] 如上文已经提到的,在 ITT 群中观察到了随纳洛酮剂量的提高而改善的平均肠功能,维持结束时安慰剂、10mg、20mg 和 40mg 的平均值(±SD) 分别为 45.4(±22.3)、40.3(±23.1)、31.3(±25.8) 和 26.1(±25.1) (20mg 和 40mg 纳洛酮与安慰剂相比的 $p < 0.05$)。与纳洛酮安慰剂的平均肠功能差异的 95% 置信区间为 10mg 纳洛酮的 (-2.83, 16.69)、20mg 纳洛酮的 (5.46, 24.82) 和 40mg 纳洛酮的 (9.54, 29.11)。结果显示了随纳洛酮剂量的提高而提高的肠功能改善,维持结束时 20mg 和 40mg 剂量与纳洛酮安慰剂的差异是统计学显著的。

[0386] 响应面二次分析证实了随纳洛酮剂量提高而改善的肠功能,纳洛酮剂量的线性效应是统计学显著的。表 5 显示所研究的不同羟考酮 / 纳洛酮比与纳洛酮安慰剂相比估计的平均肠功能分数改善;这些估计均对应于研究设计中实际存在的羟考酮 / 纳洛酮组合以及适合进行二次面插值的一些组合。

[0387] 所述估计表明平均肠功能改善在每个比例内大体稳定,独立于变化的羟考酮和纳洛酮剂量。惟一可能的例外是 80/40mg 组合,其中提出了低于 60/30mg 和 40/20mg 组合的预测效果,然而,该观察必须在意识上的标准误差范围内进行解释。

[0388] 表 4:以羟考酮剂量和羟考酮 / 纳洛酮比例划分的肠功能效力响应面分析 (与纳

洛酮安慰剂相比的估计改善 (SE))

比例 羟考酮/纳洛酮	羟考酮剂量	40 mg 羟考酮/天	60 mg 羟考酮/天	80 mg 羟考酮/天
[0389] 4:1		10.2 (3.7)	11.8 (4.3)	11.0 (5.6)
3:1		13.1 (4.5)	14.5 (4.8)	12.5 (6.3)
2:1		18.0 (5.7)	18.2 (4.9)	12.4 (7.7)

[0390] 除了估计各个羟考酮 / 纳洛酮组合的治疗效果以外,还获得了具体比例的总体治疗效果估计。通过组合来自不同羟考酮 / 纳洛酮组合的结果来计算所述估计,例如通过将 40/20mg、60/30mg 和 80/40mg 羟考酮 / 纳洛酮组合相对于纳洛酮安慰剂的预期结果平均来形成 2 : 1 比例的估计。下文展示了多个羟考酮 / 纳洛酮比例与纳洛酮安慰剂组相比的平均肠功能估计平均差 (SE)。

[0391] 表 5 :以羟考酮 / 纳洛酮比例划分的肠功能效力响应面分析 (与纳洛酮安慰剂相比的估计改善 (SE))

羟考酮/纳洛酮 比例	与安慰剂相比 的总体改善 (SE)
6:1	8.0 (3.3)
[0392] 4:1	11.1 (4.1)
3:1	13.4 (4.6)
2:1	16.2 (4.5)
1.5:1	16.5 (5.1)

[0393] 所述估计表明平均肠功能改善随着羟考酮 / 纳洛酮比例的降低而提高,2 : 1 的估计改善比 4 : 1 时的估计改善高约 50% ($p < 0.05$),从 2 : 1 比例至 1.5 : 1 比例的改善最小。

[0394] 因此显示 2/1 和 1.5/1 比例在 V4 和 V5 表明与相应的羟考酮剂量加纳洛酮安慰剂相比显著的差异。羟考酮 / 纳洛酮组合提供了排便容易程度、肠排空不完全感和便秘评价的改善。在 1/1、1.5/1 和 2/1 的剂量比下观察到了最大的改善。

[0395] 7. 总体评估 - 效力、可耐受性和优选性结果

[0396] 效力、可耐受性和优选性总体评估的结果示于图 12 至 15。将 1/1 剂量比评价为好或很好的患者和研究者比任何其他剂量比都多。总体上,73.3%的研究者和 66.6%的患者将 1/1 剂量比的效力评价为好或很好。50.4%的研究者和 59.4%的患者将 2/1 剂量比评价为好或很好。

[0397] 对于药物的可耐受性也可观察到类似的趋势,86.7%的研究者和80%的患者将1/1剂量比的可耐受性评价为好或很好。在80mg安慰剂剂量比组(研究者为81.3%,患者为68.8%)、8/1剂量比(研究者和患者均为77.3%)和2/1剂量比(研究者为68.7%,患者为68.8%)中也观察到了高评价。

[0398] 对于总体优选性,大部分研究者和患者对1/1剂量比优选维持期。这得到了纳洛酮20mg和50mg治疗组中所获得结果的支持。对于纳洛酮安慰剂,对于效力和可耐受性的优选性在滴定、维持和无优选性之间的分布总体相当。

[0399] 8. 受试者阿片样物质戒断标度结果

[0400] 要求受试者在纳洛酮治疗的第一周在其日志中报告阿片样物质戒断的发生。这些通过在0(完全没有)至4(非常强烈)的标度上评价上述16种症状来进行评估。通过将16种症状的分数相加来计算范围从0至64的SOWS总分。

[0401] SOWS平均总分示于下文表6中。

[0402] 表6:SOWS平均总分

[0403]

平均分	40 mg 安慰剂 N=17	60 mg 安慰剂 N=17	80 mg 安慰剂 N=16	40 / 20 mg OXN N=16	80 / 40 mg OXN N=16
平均	6.9	9.1	6.0	8.6	12.5
中位数	7.3	5.3	5.5	6.6	9.2
最低	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最高	16.9	28.9	16.7	34.5	49.5

[0404] 可以观察到这样的总体趋势:施用较高的纳洛酮剂量时,在低羟考酮剂量下最高总SOWS预期值稍有提高,在较高羟考酮剂量下有中等水平的提高。值得注意的是,2:1剂量比未显示额外的安全性问题。

[0405] 9. 轻泻药摄入 / 轻泻药平均剂量结果

[0406] 维持结束前最后7天中轻泻药摄入的平均天数随着纳洛酮绝对剂量的提高而降低(安慰剂、10mg、20mg和40mg纳洛酮分别为 3.9 ± 3.38 、 2.6 ± 3.34 、 2.0 ± 3.14 、 1.6 ± 2.93)。对安慰剂而言,在整个维持期中服用轻泻药天数的百分比(平均值 \pm SD)随纳洛酮剂量的提高而显示明显的降低。安慰剂、10mg、20mg和40mg纳洛酮的值分别为 46.4 ± 42.78 、 36.5 ± 33.50 、 31.3 ± 41.38 和 27.8 ± 41.25 。维持结束前最后7天中的轻泻药摄入平均天数在3/1比例和1.5/1比例下最低。以给出相同羟考酮/纳洛酮剂量比的纳洛酮绝对剂量划分的分析未显示出任一剂量比组(4/1和2/1)中纳洛酮绝对剂量之间的差异。详细内容可得自图16和17以及下文的表7。

[0407] 表7:以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的轻泻药摄入(天数)(ITT群)

访视 平均值 (S.D.)	40 mg 安慰剂 N=17	60 mg 安慰剂 N=17	80 mg 安慰剂 N=16	40 / 20 mg OXN N=16	80 / 40 mg OXN N=16
访视3-随机	4.5 (3.12)	4.8 (2.54)	4.6 (2.79)	4.8 (2.88)	5.5 (2.50)
[0408] 访视4-维持1周	1.8 (2.76)	2.3 (2.46)	2.3 (2.79)	2.1 (2.71)	1.6 (26.19)
访视5-维持结束	3.9 (3.30)	3.8 (3.55)	4.1 (3.52)	1.9 (3.20)	2.0 (3.22)
访视6-随访结束	3.8 (3.63)	4.0 (3.09)	4.5 (3.35)	4.2 (3.38)	3.7 (3.53)

[0409] 10. 不良事件 - 结果

[0410] 图 18 至 21 提供了以羟考酮 / 纳洛酮剂量比划分和以纳洛酮绝对剂量划分的维持期中不良事件的总体概述。维持期中经历任何不良事件的患者数在各纳洛酮绝对剂量和安慰剂组中相当 (范围为 62.7% -70%), 尽管事件数随纳洛酮剂量的提高而提高。不能确定与剂量比之间的关系。随访期中不良事件的发生率在羟考酮剂量组之间也相当。

[0411] 就引发的阿片样物质典型不良事件的严重性而言, 所有的治疗组和剂量比在每次研究访视和维持期中的平均总分普遍是低的。在维持期中, 所有纳洛酮治疗组和纳洛酮剂量比与安慰剂相比平均总分均有降低的明显趋势。在维持期结束时, 纳洛酮治疗组的平均总分低于安慰剂组, 所有纳洛酮治疗组均有统计学显著的差异 ($p < 0.05$) (另见图 49 和 50)。

[0412] 就引发的纳洛酮典型不良事件的严重性而言, 有平均总分随纳洛酮剂量的提高而提高的趋势。然而, 在所有的活性纳洛酮治疗组中, 纳洛酮典型不良事件的平均总分在维持期均有所改善, 并且在维持期结束时所有的活性纳洛酮治疗组与安慰剂均无统计学显著的差异 (见图 51 和 52)。

[0413] 这可表明如果使用本发明制剂, 则在稳态中引发的阿片样物质典型不良事件也有所减少, 而引发的纳洛酮典型不良事件没有增加。

[0414] 11. 腹泻发生率 - 结果

[0415] 经历开始于维持期的腹泻的受试者数在活性纳洛酮治疗组中较高, 事件数随剂量的升高而提高。观察到这样的趋势: 随着施用的纳洛酮剂量的提高, 完成了临床试验的受试者中腹泻的绝对持续时间有所增加。

[0416] 虽然如此, 但对 2 : 1 比例的羟考酮和纳洛酮可检测到相当有利的安全性数据, 而 1.5 : 1 比例看来引起了腹泻更高的发生率和更长的持续时间。

[0417] 表 8 显示 2 : 1 比例给出与安慰剂相当的结果

[0418] 表 8 : 以治疗剂划分的腹泻天数的比较

腹泻天数	分组			
	OXY/安慰剂	OXN 40/20	OXN 80/40	OXN总量 ¹
N	6 (12%)	5	5	10 (29%)
[0419] 平均	7.3	2.0	5.6	3.8
中位数	5.5	1.0	2.0	2.0
最低	1.0	1.0	1.0	1.0
最高	20.0	5.0	22.0	22.0

[0420] ¹2 : 1 的比例

[0421] 就由于腹泻造成研究中断的发生率而言可以观察到相同的情况（见表 9）。

[0422] 表 9 : 由于腹泻造成中断的发生率

纳洛酮日总剂量 (mg)	羟考酮日总剂量 (mg)		
	40	60	80
0	0/17 (0.0%)	0/17 (0.0%)	0/16 (0.0%)
[0423] 10	0/17 (0.0%)	0/12 (0.0%)	1/22 (4.5%)
20	1/17 (5.9%)	3/18 (16.7%)	0/16 (0.0%)
40	1/15 (6.7%)	3/18 (16.7%)	2/17 (11.8%)

[0424] 12. 研究结论

[0425] 尽管本研究并非作为羟考酮 / 纳洛酮相对于羟考酮 / 纳洛酮安慰剂的非劣性的正式论证而设计或提供, 但无论以剂量比还是纳洛酮绝对剂量进行分析, 均未描述组合施用延长的羟考酮和纳洛酮与平均疼痛强度的差异相关。

[0426] 该研究证明, 以两个较高的纳洛酮剂量 (20mg 和 40mg) 在控释羟考酮中加入控释纳洛酮引起平均肠功能统计学显著的改善。所述改善随羟考酮 / 纳洛酮比例的降低而提高, 并且看来在 2 : 1 比例时达到平台, 2 : 1 比例的总体效果比 4 : 1 时高约 50%。该数据表明肠功能的改善大体上是比例的函数, 即所述改善在每个比例内大体恒定, 并独立于羟考酮和纳洛酮的多种剂量。惟一的例外是 80/40 组合, 其中表明了比 60/30mg 和 40/20mg 组合的较低预期效果。

[0427] 在 40mg 绝对剂量的 1/1、1.5/1 和 2/1 剂量比中可见最佳改善。特定比例的口服治疗效果的模型估计显示肠功能的最低改善在 2/1 的比例和 1.5/1 的比例之间, 表明肠功能的改善在 2/1 比例时达到平台。

[0428] 效力和可耐受性的总体评估表明 1/1 剂量比对研究者和患者均有总体优选性。80mg 羟考酮 / 安慰剂、8/1 和 2/1 剂量比也具有高的可耐受性。优选性的总体评估也显示

多数患者和研究者优选 1/1 剂量比的维持期,但 2/1 比例也是合适的。

[0429] 以发生率和严重性的总分概述纳洛酮和阿片样物质典型不良事件的发生率。

[0430] 报告的多数不良事件已知与纳洛酮或羟考酮相关,腹泻是最频繁报告的不良事件,随纳洛酮剂量的升高而增加。腹泻是最普遍的有因果关系的不良事件和不良事件。腹泻的发生率由 1.5/1 至 2/1 的剂量比显著降低。腹泻可以认为是患阿片样物质诱发便秘的接受阿片样物质拮抗剂的患者中典型的戒断症状。

[0431] 总之,如果考虑治疗的所有方面即疼痛强度的降低、BFI 的改善、不良事件的发生、避免腹泻以及可耐受性和优选性,2/1 的比例看来是最佳选择。在 2/1 比例中,40/20mg 剂量看来特别适合。

[0432] 实施例 2:不同强度的羟考酮与纳洛酮固定组合以及 **Oxygesic®** 加纳洛酮 CR 的组合的药代动力学及生物利用率特征

[0433] 1. 目的

[0434] 本研究的目的是 (i) 评估以控释固定组合片剂配方施用羟考酮和纳洛酮及其主要代谢物的药代动力学及生物利用率参数;(ii) 评估固定组合的 3 种不同强度 OXN10/5、OXN20/10 和 OXN40/20 之间的可互换性;和 (iii) 将固定组合配方的药代动力学及生物利用率与和纳洛酮 CR 片一起给药的市售的 **Oxygesic®** 进行比较。

[0435] 2. 测试群

[0436] 使 28 名成年男性和女性受试者随机接受研究药物,目标为 24 名受试者会完成研究并提供有效的药代动力学数据。

[0437] 纳入标准

[0438] 将满足所有以下标准的受试者纳入研究:

[0439] • 任何种族的男性或女性;

[0440] • 年龄在 ≥ 18 和 ≤ 45 岁之间;

[0441] • BMI 在 $19-29\text{kg/m}^2$ 的范围内,男性体重为 60-100kg,女性体重为 55-90kg。

[0442] • 女性必须为非哺乳期、非妊娠期,并提供接受研究药物前 24 小时以内的阴性尿 β -hCG 妊娠测试。有怀孕可能的女性受试者必须使用可靠的避孕措施(如宫内器具、口服避孕药、屏蔽法)。已绝经的女性受试者必须已绝经 ≥ 1 年,并且在无 HRT 的情况下须具有升高的血清 FSH;

[0443] • 总体健康,证据为病史、身体检查、临床实验室测试、生命体征和 ECG 均无显著的异常所见。生命体征(仰卧位休息 3 分钟后)必须在以下范围内:口腔体温在 $35.0-37.5^\circ\text{C}$ 之间;收缩压 90-140mmHg;舒张压 50-90mmHg;脉搏率 40-100bpm。站立位 3 分钟后再次测量血压和脉搏。由仰卧位站起 3 分钟后,收缩压降不应高于 20mmHg,舒张压降不应高于 10mmHg,脉搏率提高不高于 20bpm;获得书面知情同意;愿意食用研究中提供的所有食物。

[0444] 排除标准

[0445] 研究中应排除符合以下标准中任一项的受试者:

[0446] • 在其第一次研究药物给药前 3 个月内接触任何试验药或安慰剂;

[0447] • 在其第一次研究药物给药前 30 天内的任何重要疾病;

[0448] • 在病史、身体检查或实验室分析的研究前筛选时所确定的任何临床上显著的异

常；

[0449] •在其第一次研究药物给药前 21 天内使用任何处方药（除了用于绝经女性的 HRT 和避孕药），或 7 天内使用非处方药，包括控酸药、维生素、草本产品和 / 或矿物质补充剂；

[0450] • 已知干扰胃肠药物吸收（如胃排空延迟、吸收不良综合征）、分布（如肥胖症）、代谢或排泄（如肝炎、肾小球肾炎）的当前医学病症；

[0451] • 研究者认为会降低受试者安全完成研究的能力的病史或当前医学病症；

[0452] • 使患者需要药物治疗的癫痫病史；

[0453] • 每天多于 5 支香烟的当前吸烟史；

[0454] • 根据 DSM-IV 标准 3 有药物滥用或酒精滥用当前或既往史证据的受试者；

[0455] • 报告每天规律地消费 2 或更多酒精饮料或筛选时血液乙醇水平 $\geq 0.5\%$ 的受试者；

[0456] • 在研究药物第一次给药前 3 个月内献血或血液产品多于 500mL 或其他重大失血；

[0457] • 有通过血样传递感染风险，例如在筛选时产生阳性 HIV 测试或参与了接触 HIV 的高风险活动；筛选时产生阳性的乙肝表面抗原测试；筛选时产生阳性丙肝抗体测试；

[0458] • 筛选时采集的尿样在预研究筛选中任何对于乙醇、阿片制剂类、巴比妥酸盐类、安非他明类、可卡因代谢物、美沙酮、右丙氧芬、苯环利定、地西洋类和大麻素类的阳性结果；

[0459] • 已知对羟考酮、纳洛酮或相关化合物的敏感性；

[0460] • Oxygesic® 的数据表中详细列出的禁忌症和注意事项；

[0461] • 拒绝知会其初级护理医师（如果有的话）；

[0462] • 研究者认为受试者由于排除标准中未具体说明的原因而不适合。

[0463] 人口统计数据示于表 10。

[0464] 表 10：受试者人口统计及其他基线特征：安全性群

	男性 (N = 22)	女性 (N = 6)	总计 (N = 28)
特征			
人种, n (%)			
白人	22 (100%)	6 (100%)	28 (100%)
年龄 (岁)			
平均值 \pm SD	32.6 \pm 5.28	31.0 \pm 6.32	32.3 \pm 5.44
范围 (最小, 最大)	25,41	24,42	24,42
[0465] 身高 (cm)			
平均值 \pm SD	179.1 \pm 4.84	168.0 \pm 8.72	176.7 \pm 7.33
范围 (最小, 最大)	165,187	159,181	159,187
体重 (kg)			
平均值 \pm SD	77.8 \pm 9.04	67.0 \pm 3.03	75.5 \pm 9.25
范围 (最小, 最大)	62,97	63,71	62,97
体重指数 (kg/m ²)			
平均值 \pm SD	24.2 \pm 2.56	23.9 \pm 2.50	24.2 \pm 2.50
范围 (最小, 最大)	20,29	20,27	20,29

[0466] 3. 研究设计、测试治疗剂量和施用模式

[0467] 测试产品的制备

[0468] 生产了羟考酮：纳洛酮比为 2：1 的熔融挤出羟考酮 / 纳洛酮控释片剂配方。有三种剂量强度可供使用，即 OXN10/5、OXN20/10 和 OXN40/20，其中第一个数字为盐酸羟考酮的 mg 量，第二个数字为盐酸纳洛酮的 mg 量（见表 12）。OXN20/10 和 OXN40/20 来自相同的颗粒，而 OXN10/5 就活性成分与赋形剂的比例而言配方稍有不同。

[0469] 本实施例的羟考酮 / 纳洛酮片剂（OXN 片剂）含有 2：1 比例的羟考酮和纳洛酮固定组合。片剂配方概述如下（见表 12）。

[0470] 20/10mg 和 40/20mg 片剂将由相同的造粒法制造，这两种片剂的强度按组成成比例。本实施例的羟考酮 / 纳洛酮延长释放片剂（OXN 片剂）为使用硬脂醇和乙基纤维素基质作为延缓剂的控释片剂。所述片剂含有强度为 10/5mg、20/10mg 和 40/20mg（均为盐酸盐）的盐酸羟考酮和盐酸纳洛酮的组合。下文在表 11 中给出了羟考酮 / 纳洛酮延长释放片剂组分和量的组成的完整说明。

[0471] 表 11：羟考酮 / 纳洛酮延长释放片剂

[0472]

组分	量 (mg/片)			功能	标准参考
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
盐酸羟考酮 ¹⁾	10.50	21.00	42.00	活性	USP*/ H.S.E.
对应于					
无水盐酸羟考酮	10.00	20.00	40.00		
羟考酮碱	9.00	18.00	36.00		
二水盐酸纳洛酮	5.45	10.90	21.80	活性	Ph. Eur.*
对应于					
无水盐酸纳洛酮	5.00	10.00	20.00		
纳洛酮碱	4.50	9.00	18.00		
聚维酮K30	5.00	7.25	14.50	粘合剂	Ph. Eur.*
乙基纤维素N45	10.00	12.00	24.00	延缓剂	Ph. Eur.*
硬脂醇	25.00	29.50	59.00	延缓剂	Ph. Eur.*
一水乳糖	64.25	54.50	109.00	稀释剂	Ph. Eur.*
纯滑石	2.50	2.50	5.00	助流剂	Ph. Eur.*
硬脂酸镁	1.25	1.25	2.50	润滑剂	Ph. Eur.*
芯总计	123.95	138.90	277.80		
膜包衣 ^o					
Opadry II HP 白色-85F18422	3.72	延缓剂		包衣	供应商 说明书
Opadry II HP 粉色-85F24151		4.17		包衣	供应商 说明书
Opadry II HP 黄色 85F32109			8.33	包衣	供应商 说明书
纯滑石	0.12	0.14	0.28	光泽	Ph. Eur.*
膜片总计	127.79	143.21	286.41		* 现行版本

[0473] ¹⁾ 基于预期含湿量计算

[0474] ^o 定性组成:见表 12

[0475] 表 12:膜包衣的定性组成

[0476]

Opadry II HP	白色 85F18422	粉色 85F24151	黄色 85F32109	标准参考
部分水解聚乙烯醇	+	+	+	Ph. Eur.*
二氧化钛 (E171)	+	+	+	Ph. Eur.*
聚乙二醇 3350	+	+	+	Ph. Eur.*
滑石	+	+	+	Ph. Eur.*
氧化铁红 (E172)		+		NF*/EC 指令
氧化铁黄 (E172)			+	NF*/EC 指令
				*现行版本

[0477] 研究设计

[0478] 本研究为标签公开的单剂量 4 治疗 4 阶段对研究和健康受试者随机交叉的研究。禁食状态下口服给予如下治疗：

[0479] - 治疗 A :4 片 0xn10/5

[0480] - 治疗 B :2 片 0xn20/10

[0481] - 治疗 C :1 片 0xn40/20。

[0482] 参照治疗为 **Oxygesic®** 20mg 片剂。以纳洛酮 10mgCR 喷雾造粒片剂的形式使用纳洛酮。参照治疗如下：

[0483] - 治疗 D :2 片 **Oxygesic®** 20mg 和 2 片纳洛酮 CR10mg。

[0484] 治疗持续时间包括 21 天的筛选阶段和 4 个研究阶段，每个研究阶段为研究药物单次给药，其后为 7 天的清洗阶段。研究阶段 4 的给药后有 7 至 10 天的研究后体检，研究中断后有 7 至 10 天。总持续时间为 49 至 52 天。

[0485] 治疗计划为四个研究阶段中的每一阶段中研究药物单次给药。研究药物的每次给药被 7 天的清洗阶段隔开。

[0486] 纳入的人群定义为对研究预期提供书面知情同意的受试者人群。药代动力学全分析群定义为有至少一个在至少一次治疗时计算的有效药代动力学参数的受试者。

[0487] 4. 药代动力学评估

[0488] 药物浓度的测量

[0489] 在 4 个研究阶段的每一阶段中恰在给药前获得每名受试者的血样用于测定羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮、纳洛酮、6β-纳洛醇和纳洛酮-3-葡萄糖苷酸浓度；并在给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、24、28、32、36、48、72 和 96 小时采样（每个研究阶段 22 个血样）。可能时，在第一次报告严重或剧烈的意外不良事件时及其消退时抽血。

[0490] 每次血浆测定时，从前臂静脉抽出 6mL 静脉血至含有 K2EDTA 抗凝血剂的管中。根

据普通样品处理方法处理所有的样品。

[0491] 药代动力学参数

[0492] 由羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮、纳洛酮、6 β -纳洛醇和纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的血浆浓度计算以下药代动力学参数：

[0493] - 计算至最后一个可测量浓度的血浆浓度时间曲线下的面积 (AUCt)；

[0494] - 从给药时间至无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUCINF)；

[0495] - 观察到的最高血浆浓度 (C_{max})；

[0496] - 观察到最高血浆浓度的时间点 (t_{max})；

[0497] - 末期速率常数 (λZ)；

[0498] - 表观末期半衰期 ($t_{1/2Z}$)。

[0499] 对于羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮和纳洛酮-3-葡萄糖苷酸, AUC 值以 ng·h/mL 给出, C_{max} 值以 ng/mL 给出。对于纳洛酮和 6 β -纳洛醇, AUC 值由于浓度低而以 pg·h/mL 给出, C_{max} 值以 pg/mL 给出。

[0500] 以 AUCt、AUCINF 和 C_{max} 作为主要参数。

[0501] 使用线性梯形法计算 AUCt。可能时, 使用确定在末端对数-线性期中的点估计 λZ 。由 $\ln 2$ 与 λZ 的比例确定 $t_{1/2Z}$ 。由最终观察血浆浓度 (C_{last}) 与 λZ 的比例计算最后一个测量点与无穷大之间血浆浓度-时间曲线下的面积。将其与 AUCt 相加获得 AUCINF。

[0502] 使用 WinNonlin 企业版, 4.1 版进行所有的药代动力学计算。

[0503] 统计方法

[0504] 为了评估 4 种治疗的等效性, 羟考酮的 C_{max} 和 AUCINF 是很重要的。使用线性梯形法计算 AUCt。可能时, 使用确定在末端对数-线性期中的点估计 λZ 。由 $\ln 2$ 与 λZ 的比例确定 $t_{1/2Z}$ 。由最终观察血浆浓度 (C_{last}) 与 λZ 的比例计算最后一个测量点与无穷大之间血浆浓度-时间曲线下的面积。将其与 AUCt 相加获得给药时间与无穷大之间血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUCINF)。

[0505] 对于以下目的比较中定义的差异, 分别由 AUCt、AUCINF 和 C_{max} 值的比获得剂量调整相对系统利用率 (Frelt 和 FrelINF) 和 C_{max} 的比例：

[0506] 固定组合 A 比开放组合 D

[0507] 固定组合 B 比开放组合 D

[0508] 固定组合 C 比开放组合 D

[0509] 固定组合 A 比固定组合 B

[0510] 固定组合 A 比固定组合 C

[0511] 固定组合 B 比固定组合 C

[0512] 这些分析使用药代动力学全分析群。

[0513] 可能时, 对每一治疗估计代谢物：母体药物的 AUCt 和 ACTINF 比例。

[0514] 5. 临床药理学结果

[0515] 羟考酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸、纳洛酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮和 6 β -纳洛醇的平均观察血浆浓度-时间曲线示于图 22 至 28。

[0516] 羟考酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和纳洛酮的药代动力学参数分别示于表 13 至 26。

[0517] 表 13 : 以治疗剂划分的羟考酮药代动力学参数总结 ; 药代动力学全分析群

[0518]

药代动力学 参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	473.49	491.22	488.89	502.28
(SD)	(72.160)	(82.181)	(91.040)	(84.128)
几何平均值	468.29	484.58	481.08	495.72
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	22	22	22
算术平均值	475.06	497.17	491.22	509.11
(SD)	(72.182)	(81.687)	(93.458)	(82.963)
几何平均值	469.87	490.65	483.04	502.80
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	34.91	35.73	34.46	40.45
(SD)	(4.361)	(4.931)	(5.025)	(4.706)
几何平均值	34.66	35.41	34.12	40.19
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数	3.5	4.0	3.0	2.5
(最低, 最高)	(1.0, 6.0)	(2.0, 8.0)	(1.0, 6.0)	(0.5, 8.0)
t1/2Z				
N	24	22	22	22
算术平均值	4.69	4.87	4.83	5.01
(SD)	(0.775)	(0.995)	(0.975)	(0.802)

[0519] 表 14 :羟考酮 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 t_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0520]

药代动力学 度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
比例 (%)	94.9	98.2	98.0	96.7	96.8	100.2
90%CI	91.5, 98.5	94.5, 102.0	94.4, 101.7	93.1, 100.4	93.3, 100.5	96.5, 104.0
AUCINF(ng.h/mL)						
比例 (%)	94.5	98.2	97.8	96.2	96.5	100.4
90%CI	90.9, 98.1	94.5, 102.1	94.1, 101.7	92.6, 99.9	92.9, 100.3	96.5, 104.3
Cmax (ng/mL)						
比例 (%)	86.2	88.4	85.8	97.5	100.5	103.1
90%CI	82.2, 90.4	84.2, 92.8	81.8, 90.0	92.9, 102.3	95.8, 105.4	98.2, 108.1
tmax (h)						
差异	0.49	1.11	0.14	-0.63	0.35	0.97
90%CI	-0.19, 1.16	0.42, 1.80	-0.54, 0.82	-1.31, 0.05	-0.33, 1.02	0.29, 1.66
t1/2Z (h)						
差异	-0.27	-0.11	-0.11	-0.16	-0.16	0.00
90%CI	-0.60, 0.05	-0.44, 0.23	-0.44, 0.22	-0.49, 0.16	-0.49, 0.16	-0.33, 0.33

[0521] 表 15 :以治疗剂划分的纳洛酮-3- 葡萄糖苷酸药代动力学参数总结 :药代动力学全

分析群

[0522]

药代动力学参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	539.93	522.45	520.10	523.37
(SD)	(142.241)	(128.569)	(133.175)	(119.752)
几何平均值	520.14	506.63	502.26	509.38
AUCINF(pg.h/mL)				
N	22	21	22	22
算术平均值	562.53	520.97	527.94	537.25
(SD)	(130.732)	(133.172)	(135.424)	110.829
几何平均值	546.73	504.34	509.62	525.91
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	62.01	63.62	61.95	63.55
(SD)	(15.961)	(19.511)	(18.369)	(16.748)
几何平均值	59.93	60.70	59.34	61.55
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数	1.0	0.5	1.0	1.0
(最低, 最高)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)	(0.5, 3.0)	(0.5, 6.0)
t1/2Z				
N	22	21	22	22
算术平均值	8.48	7.93	7.81	7.66
(SD)	(3.066)	(2.402)	(2.742)	(1.717)

[0523] 表 16 :纳洛酮 -3- 葡萄糖苷酸 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 T_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0524]

药代动力学度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
比例 (%)	101.0	98.8	98.6	102.2	102.4	100.2
90%CI	95.6, 106.8	93.4, 104.5	93.3, 104.3	96.7, 108.1	97.0, 108.2	94.8, 105.9
AUCINF(pg.h/mL)						
比例 (%)	102.1	98.2	99.0	104.0	103.1	99.2
90%CI	96.3, 108.3	92.3, 104.2	93.4, 105.0	97.9, 110.5	97.3, 109.3	93.5, 105.2
Cmax (pg/mL)						
比例 (%)	95.4	96.5	95.1	98.8	100.3	101.5
90%CI	88.5, 102.8	89.4, 104.1	88.2, 102.5	91.7, 106.6	93.1, 108.0	94.1, 109.3
tmax (h)						
差异	-0.34	-0.16	-0.42	-0.18	0.08	0.26
90%CI	-0.84, 0.17	-0.67, 0.35	-0.93, 0.10	-0.69, 0.33	-0.43, 0.59	-0.26, 0.77
t1/2Z (h)						
差异	0.87	0.37	0.32	0.50	0.56	0.06
90%CI	-0.02, 1.77	-0.53, 1.28	-0.58, 1.21	-0.41, 1.41	-0.33, 1.45	-0.85, 0.96

[0525] 表 17 :以治疗剂划分的纳洛酮药代动力学参数总结 :药代动力学全分析群

[0526]

药代动力学参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	0.84	0.89	0.87	0.97
(SD)	(0.656)	(0.749)	(0.718)	(0.976)
几何平均值	0.67	0.70	0.68	0.72
AUCINF(pg.h/mL)				
N	2	6	0	1
算术平均值	-	1.64	-	-
(SD)	-	(1.043)	-	-
几何平均值	-	1.45	-	-
Cmax (pg/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	0.07	0.08	0.08	0.08
(SD)	(0.065)	(0.106)	(0.071)	(0.101)
几何平均值	0.06	0.06	0.06	0.06
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数	4.0	5.0	2.0	1.0
(最低, 最高)	(0.5, 12.0)	(0.5, 24.0)	(0.5, 12.0)	(0.5, 24.0)
t1/2Z				
N	4	9	4	4
算术平均值	9.89	12.85	13.83	11.02
(SD)	(3.137)	(11.924)	(1.879)	(1.075)

[0527] 表 18 : 纳洛酮 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 T_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0528]

药代动力学度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (pg.h/mL)						
比例 (%)	94.2	99.4	94.1	94.7	100.1	105.7
90%CI	82.0, 108.2	86.3, 114.5	81.8, 108.1	82.4, 108.9	87.3, 114.9	92.0, 121.5
AUCINF (pg.h/mL)						
比例 (%)	-	-	-	-	-	-
90%CI	--	--	--	--	--	--
Cmax (pg/mL)						
比例 (%)	102.4	108.8	104.1	94.1	98.4	104.5
90%CI	88.0, 119.2	93.1, 127.0	89.3, 121.2	80.8, 109.7	84.6, 114.4	89.7, 121.8
tmax (h)						
差异	-0.71	0.12	-2.03	-0.83	1.32	2.15
90%CI	-2.96, 1.54	-2.17, 2.42	-4.31, 0.24	-3.10, 1.44	-0.93, 3.57	-0.12, 4.43
t1/2Z (h)						
差异	-3.55	0.79	2.30	-4.35	-5.85	-1.51
90%CI	-12.92, 5.82	-23.09, 24.67	-22.06, 26.67	-28.49, 19.80	-30.48, 18.77	-8.80, 5.78

[0529] 表 19 : 以治疗剂划分的去甲羟考酮药代动力学参数总结 : 药代动力学全分析群 .

[0530]

药代动力学 参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	23	23	23	23
算术平均值 (SD)	439.71 (194.093)	442.70 (208.868)	436.15 (192.795)	451.35 (219.059)
几何平均值	405.22	403.63	401.90	408.91
AUCINF (ng.h/mL)				
N	23	22	22	22
算术平均值 (SD)	447.28 (197.697)	453.05 (210.830)	440.75 (197.780)	462.53 (221.201)
几何平均值	411.57	413.50	404.89	419.45
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值 (SD)	24.69 (6.507)	25.55 (6.986)	24.26 (6.415)	26.67 (8.428)
几何平均值	23.83	24.56	23.42	25.38
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数 (最低, 最高)	5.0 (2.0, 8.0)	5.0 (2.5, 8.0)	3.5 (2.0, 8.0)	4.0 (1.0, 8.0)
t1/2Z (h⁻¹)				
N	23	22	22	22
算术平均值 (SD)	7.03 (1.679)	7.10 (1.598)	7.25 (1.587)	6.95 (1.539)
去甲羟考酮: 羟考酮 AUCt比例 (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值 (SD)	0.93 (0.368)	0.91 (0.393)	0.91 (0.404)	0.91 (0.444)
去甲羟考酮: 羟考酮 AUCINF比例 (ng.h/mL)				
N	23	21	21	22
算术平均值 (SD)	0.94 (0.374)	0.92 (0.408)	0.90 (0.420)	0.92 (0.449)

[0531] 表 20 :去甲羟考酮 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 T_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0532]

药代动力学 度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
比例 (%)	98.0	97.2	97.7	100.8	100.3	99.5
90%CI	95.3, 100.8	94.4, 100.1	95.0, 100.5	98.0, 103.7	97.5, 103.2	96.7, 102.4
AUCINF(ng.h/mL)						
比例 (%)	97.2	97.3	97.7	99.8	99.5	99.6
90%CI	94.4, 100.0	94.5, 100.3	94.9, 100.6	97.0, 102.8	96.7, 102.3	96.8, 102.6
Cmax (ng/mL)						
比例 (%)	91.7	94.5	90.4	97.0	101.4	104.5
90%CI	87.7, 95.8	90.4, 98.8	86.5, 94.5	92.8, 101.4	97.1, 105.9	100.0, 109.2
tmax (h)						
差异	0.18	0.30	0.20	-0.12	-0.02	0.10
90%CI	-0.47, 0.84	-0.37, 0.97	-0.46, 0.86	-0.78, 0.54	-0.67, 0.64	-0.56, 0.76
t1/2Z (h)						
差异	0.13	0.25	0.33	-0.12	-0.20	-0.08
90%CI	-0.20, 0.46	-0.09, 0.59	-0.00, 0.66	-0.45, 0.21	-0.53, 0.12	-0.41, 0.25

[0533] 表 21 :以治疗剂划分的羟吗啡酮药代动力学参数总结 :药代动力学全分析群
[0534]

药代动力学参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	8.08	8.30	8.72	8.61
(SD)	(4.028)	(4.276)	(4.586)	(4.463)
几何平均值	6.81	6.11	6.73	6.95
AUCINF (ng.h/mL)				
N	4	5	4	6
算术平均值	13.73	12.69	17.69	11.28
(SD)	(3.538)	(4.176)	(3.200)	(4.400)
几何平均值	13.37	12.09	17.48	10.48
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	0.57	0.58	0.61	0.72
(SD)	(0.223)	(0.248)	(0.234)	(0.328)
几何平均值	0.53	0.52	0.56	0.63
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数	2.0	2.0	2.0	2.0
(最低, 最高)	(0.5, 6.0)	(0.5, 8.0)	(0.5, 4.0)	(0.5, 6.0)
t1/2Z (h⁻¹)				
N	14	9	13	12
算术平均值	11.06	10.66	14.09	12.14
(SD)	(3.261)	(1.766)	(8.540)	(4.803)
去甲羟考酮: 羟考酮 AUCt比例(ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	0.02	0.02	0.02	0.02
(SD)	(0.009)	(0.009)	(0.010)	(0.011)
去甲羟考酮: 羟考酮 AUCINF比例(ng.h/mL)				
N	4	5	4	5
算术平均值	0.03	0.02	0.03	0.03
(SD)	(0.006)	(0.008)	(0.012)	(0.011)

[0535] 表 22 :羟吗啡酮 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 T_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0536]

药代动力学 度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
比例 (%)	98.2	89.9	97.4	109.3	100.8	92.2
90%CI	82.4, 117.0	75.1, 107.5	81.7, 116.2	91.6, 130.4	84.7, 119.9	77.4, 110.0
AUCINF(ng.h/mL)						
比例 (%)	112.9	101.2	138.2	111.6	81.7	73.2
90%CI						
Cmax (ng/mL)						
比例 (%)	82.3	81.6	88.3	100.8	93.2	92.5
90%CI	73.3, 92.3	72.6, 91.8	78.6, 99.1	89.7, 113.2	83.1, 104.5	82.4, 103.8
tmax (h)						
差异	0.48	0.51	-0.05	-0.03	0.53	0.56
90%CI	-0.22, 1.18	-0.2, 1.23	-0.76, 0.66	-0.74, 0.68	-0.17, 1.23	-0.15, 1.27
t1/2Z (h)						
差异	-1.46	-1.70	2.48	0.24	-3.94	-4.18
90%CI	-5.33 2.40	-5.72 2.32	-1.26 6.23	-3.61 4.08	-7.51 -0.38	-8.07 -0.29

[0537] 表 23 :以治疗剂划分的去甲羟吗啡酮药代动力学参数总结 :药代动力学全分析群
[0538]

药代动力学参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	104.26	97.58	100.69	97.36
(SD)	(37.930)	(35.393)	(37.876)	(35.559)
几何平均值	94.39	88.51	91.01	87.67
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	21	21	22
算术平均值	108.47	101.03	105.73	104.77
(SD)	(38.451)	(37.666)	(36.655)	(33.155)
几何平均值	98.86	91.47	97.11	97.17
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	5.36	4.97	5.16	4.90
(SD)	(2.337)	(2.496)	(2.424)	(2.346)
几何平均值	4.69	4.20	4.50	4.12
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数	5.0	5.0	4.0	5.0
(最低, 最高)	(2.0, 12.0)	(3.0, 16.0)	(2.0, 12.0)	(1.5, 10.0)
t1/2Z				
N	24	21	21	23
算术平均值	10.82	10.04	10.37	10.32
(SD)	(2.626)	(2.056)	(2.533)	(2.791)
去甲羟考酮: 羟考酮 AUCt比例 (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	0.23	0.21	0.22	0.20
(SD)	(0.100)	(0.099)	(0.106)	(0.092)
去甲羟考酮: 羟考酮 AUCINF比例 (ng.h/mL)				
N	24	20	20	21
算术平均值	0.24	0.21	0.23	0.21
(SD)	(0.102)	(0.100)	(0.106)	(0.091)

[0539] 表 24 : 去甲羟吗啡酮 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 T_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0540]

药代动力学 度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
比例(%)	102.9	98.4	101.2	104.5	101.6	97.2
90%CI	99.0, 107.0	94.6, 102.4	97.4, 105.3	100.5, 108.7	97.8, 105.6	93.5, 101.1
AUCINF(ng,h/m L)						
比例(%)	102.7	99.3	100.7	103.4	102.0	98.6
90%CI	98.7, 106.8	95.2, 103.5	96.6, 104.8	99.3, 107.7	98.0, 106.1	94.6, 102.8
Cmax (ng/mL)						
比例(%)	108.9	97.8	104.6	111.4	104.1	93.4
90%CI	95.3, 124.6	85.3, 112.1	91.4, 119.7	97.3, 127.5	91.1, 118.9	81.7, 106.9
tmax (h)						
差异	0.37	0.86	0.42	-0.48	-0.05	0.44
90%CI	-0.63, 1.37	-0.16, 1.88	-0.59, 1.43	-1.49, 0.52	-1.04, 0.95	-0.57, 1.45
t1/2Z (h)						
差异	0.38	-0.42	-0.07	0.80	0.46	-0.35
90%CI	-0.43, 1.20	-1.29, 0.45	-0.93, 0.78	-0.05, 1.66	-0.38, 1.30	-1.22, 0.53

[0541] 表 25 :以治疗剂划分的 6-β 纳洛醇药代动力学参数总结 :药代动力学全分析群
[0542]

药代动力学参数	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10
AUCt (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	13.16	12.39	13.55	13.77
(SD)	(4.375)	(5.330)	(5.285)	(5.121)
几何平均值	12.48	11.55	12.57	12.91
AUCINF (ng.h/mL)				
N	13	15	16	19
算术平均值	13.38	13.85	14.24	15.07
(SD)	(2.870)	(6.057)	(5.750)	(5.261)
几何平均值	13.10	12.84	13.22	14.31
Cmax (ng/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	0.39	0.44	0.47	0.40
(SD)	(0.175)	(0.352)	(0.238)	(0.206)
几何平均值	0.37	0.38	0.43	0.37
tmax (h)				
N	24	23	23	23
中位数	1.0	0.5	8.0	2.5
(最低, 最高)	(0.5, 32.0)	(0.5, 32.0)	(0.5, 24.0)	(0.5, 36.0)
t1/2Z				
N	13	15	16	19
算术平均值	15.16	14.37	15.87	15.39
(SD)	(1.906)	(3.459)	(5.607)	(5.340)
6-β- 纳洛醇: 纳洛酮 AUCt比例 (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
算术平均值	22.49	21.60	24.73	24.72
(SD)	(14.103)	(18.348)	(24.359)	(25.824)
6-β- 纳洛醇: 纳洛酮 AUCINF比例 (ng.h/mL)				
N	2	5	0	1
算术平均值	-	9.79	-	-
(SD)	-	(5.010)	-	-

[0543] 表 26 :6-β - 纳洛醇 AUCt、AUCINF、C_{max} 比例及 T_{max} 和半衰期差异总结 - 药代动力学全分析群

[0544]

药代动力学 度量	4 x OXN 10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	2 x OXN 20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	1 x OXN 40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x 纳洛酮 10	4 x OXN 10/5 / 2 x OXN 20/10	4 x OXN 10/5 / 1 x OXN 40/20	2 x OXN 20/10 / 1 x OXN 40/20
AUCt (ng.h/mL)						
比例 (%)	93.6	88.1	94.0	106.2	99.6	93.8
90%CI	88.7, 98.7	83.5, 93.1	89.1, 99.1	100.6, 112.1	94.5, 105.0	88.9, 99.0
AUCINF(ng.h/mL)						
比例 (%)	89.3	89.1	93.0	100.3	96.1	95.8
90%CI	84.1, 94.9	84.1, 94.4	88.0, 98.3	93.8, 107.2	90.2, 102.3	90.3, 101.6
C _{max} (ng/mL)						
比例 (%)	97.8	103.0	113.8	95.0	85.9	90.5
90%CI	86.4, 110.7	90.8, 116.9	100.5, 128.9	83.8, 107.6	76.0, 97.2	79.9, 102.5
t _{max} (h)						
差异	-3.84	-5.07	-2.71	1.23	-1.13	-2.36
90%CI	-8.41, 0.74	-9.73, -0.41	-7.32, 1.91	-3.38, 5.84	-5.70, 3.43	-6.97, 2.24
t _{1/2Z} (h)						
差异	-0.56	-0.97	0.94	0.41	-1.51	-1.91
90%CI	-2.55, 1.43	-2.90, 0.96	-0.90, 2.79	-1.79, 2.60	-3.59, 0.58	-3.89, 0.06

[0545] 6. 数据分析

[0546] a) 羟考酮结果

[0547] -AUCt

[0548] 获得的羟考酮 AUCt 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCt 值在 473ng. h/mL (4×OXN10/5) 和 502ng. h/mL (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0549] 就 AUCt 而言, 每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的羟考酮利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之间。

[0550] -t_{1/2Z}

[0551] 获得的羟考酮 t_{1/2Z} 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 t_{1/2Z} 值均在 4.69h (4×OXN10/5) 和 5.01h (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。在进行的任何比较中治疗剂的 t_{1/2Z} 值之间均没有统计学差异。

[0552] -AUCINF

[0553] 获得的羟考酮 AUCINF 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCINF 值均在 475ng. h/mL (4×OXN10/5) 和 509ng. h/mL (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0554] 就 AUCINF 而言, 每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的羟考酮利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之间。

[0555] -C_{max}

[0556] 获得的羟考酮 C_{max} 值在固定组合治疗剂之间一致, 范围从 34.46ng/mL (1×OXN40/20) 至 35.73ng/mL (2×OXN20/10)。2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg 的平均 C_{max} 值稍高, 为 40.45ng/mL。

[0557] 固定组合片剂彼此比较的 C_{max} 比例范围从 97.5% 至 103.1%, 每个比例 90% 置信区间均在 80-125% 之内。2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg 的较高平均 C_{max} 值意味着

固定组合片剂与参照产品比较的 C_{max} 比例较低,范围从 85.8% 至 88.4%。然而,这些 C_{max} 比例仍然与 80-125% 之内的 90% 置信区间相关联。

[0558] $-t_{max}$

[0559] 固定组合片剂的中位数 t_{max} 值范围从 3h (1x OXN40/20) 至 4h (2x OXN20/10)。这两种治疗剂之间的差异尽管看来很小,但是统计学显著。2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg 的中位数 t_{max} 为 2.5h,在该参照治疗剂与 2×OXN20/10 之间存在统计学显著的差异。

[0560] b) 纳洛酮 -3- 葡糖苷酸结果

[0561] $-AUCt$

[0562] 获得的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 AUCt 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCt 值均在 520ng. h/mL (1×OXN40/20) 和 540ng. h/mL (4×OXN10/5) 之间。

[0563] 就 AUCt 而言,每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之间。

[0564] $-t_{1/2Z}$

[0565] 获得的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 $t_{1/2Z}$ 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 $t_{1/2Z}$ 值均在 7.66h (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 和 8.48h (4×OXN10/5) 之间。在进行任何比较中治疗剂的 $t_{1/2Z}$ 值之间均没有统计学差异。

[0566] $-AUCINF$

[0567] 获得的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 AUCINF 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCINF 值均在 521ng. h/mL (2×OXN20/10) 和 563ng. h/mL (4×OXN10/5) 之间。

[0568] 就 AUCINF 而言,每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸利用率。所有生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之间。

[0569] $-C_{max}$

[0570] 获得的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 C_{max} 值在治疗剂之间一致,每种治疗剂的平均 C_{max} 值范围从 61.95ng. mL (1×OXN40/20) 至 63.62ng. mL (2×OXN20/10)。

[0571] 每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 C_{max} 。所有 C_{max} 比例计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之间。

[0572] $-t_{max}$

[0573] 所有治疗剂的中位数 t_{max} 值范围从 0.5h (2×OXN20/10) 至 1h (4×OXN10/5、1×OXN40/20 和 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg)。在任何治疗剂的平均中位数 t_{max} 值之间均无显著差异。

[0574] $-$ 纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 : 纳洛酮的 AUCt 比例

[0575] 平均 纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 : 纳洛酮的 AUCt 比例的范围从 852.25 (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 至 933.46 (4×OXN10/5)。

[0576] $-$ 纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 : 纳洛酮的 AUCINF 比例

[0577] 缺乏纳洛酮 AUCINF 估计值意味着只能计算 2×OXN20/10 片剂的平均纳洛酮 -3- 葡糖苷酸 : 纳洛酮的 AUCINF 比例。基于 5 名受试者的数据,它们提供 414.56 的平

均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸：纳洛酮的 AUCINF 比例。

[0578] d) 纳洛酮结果

[0579] 纳洛酮浓度与预期一样很低，因此这些结果不支持完全的药代动力学评估。

[0580] -AUCt

[0581] 获得的纳洛酮 AUCt 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 AUCt 值均在 0.84ng.h/mL(2×OXN20/10) 和 0.97ng.h/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0582] 就 AUCt 而言，每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的纳洛酮利用率。所有生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之间。

[0583] -t_{1/2Z}

[0584] 不可能有置信度地对所有受试者计算纳洛酮的 t_{1/2Z} 值，因为在半对数标度上作图时，血浆浓度图谱的末端部分不总是近似于直线。所述平均值基于范围从 4 至 9 的受试者数。

[0585] 获得的纳洛酮平均 t_{1/2Z} 值范围在 9.89h(4×OXN10/5) 至 13.83h(1×OXN40/20) 之间。对平均值有贡献的 t_{1/2Z} 值范围很宽，然而对于进行的任何比较，治疗剂的 t_{1/2Z} 值之间均无统计学差异。

[0586] -AUCINF

[0587] 计算具有可估计 t_{1/2Z} 值的受试者的 AUCINF 值。一些 AUCINF 值是不可报告的，因为 AUC 的外推部分占了 AUCINF 值的 20% 以上。仅有 2×OXN20/10 片剂 1.64ng.h/mL 的平均 AUCINF 值是可报告的。其他所有治疗剂都没有足以报告平均 AUCINF 值的数据。没有足够的数据进行治疗剂之间的比较。

[0588] -C_{max}

[0589] 每种治疗剂的平均 C_{max} 值均在 0.07ng/mL(4×OXN10/5) 和 0.08ng/mL(2×OXN20/10、1×OXN40/20 和 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0590] 每种固定组合片剂均提供彼此等效的纳洛酮 C_{max}。所有比较固定组合片剂的 C_{max} 比例的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[0591] 将固定组合片剂与参照产品进行比较时，2×OXN20/10 片剂比 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg 的 90% 置信区间在生物等效性可建设性的 80-125% 界限以上。其余的固定组合片剂提供与参照产品等效的纳洛酮 C_{max}。

[0592] -t_{max}

[0593] 治疗剂的中位数 t_{max} 值范围从 1h(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 至 5h(2×OXN20/10)。每种治疗剂的 t_{max} 值都具有宽范围，任何治疗剂的中位数 t_{max} 值之间均无显著差异。

[0594] e) 去甲羟考酮结果

[0595] -AUCt

[0596] 获得的去甲羟考酮 AUCt 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCt 值在 436ng.h/mL(1×OXN40/20) 和 451ng.h/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0597] 就 AUCt 而言，每个 AUCt、每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的去甲羟考酮利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接

受性的 80-125% 界限之间。

[0598] $-t_{1/2Z}$

[0599] 获得的去甲羟考酮 $t_{1/2Z}$ 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 $t_{1/2Z}$ 值均在 6.95h (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 和 7.25h (1×OXN40/20) 之间。在进行的任何比较中治疗剂的 $t_{1/2Z}$ 值之间均没有统计学差异。

[0600] $-AUC_{INF}$

[0601] 获得的去甲羟考酮 AUC_{INF} 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUC_{INF} 值均在 441ng·h/mL (1×OXN40/20) 和 463ng·h/mL (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0602] 就 AUC_{INF} 而言, 每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的羟考酮利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[0603] $-C_{max}$

[0604] 获得的去甲羟考酮 C_{max} 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 C_{max} 值在 24.26ng/mL (1×OXN40/20) 和 26.67ng/mL (2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0605] 每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的去甲羟考酮 C_{max} 。所有 C_{max} 比例计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[0606] $-t_{max}$

[0607] 所有治疗剂的中位数 t_{max} 值的范围从 3.5h 至 5h。任何治疗剂的中位数 t_{max} 值之间均无显著差异。

[0608] $-$ 去甲羟考酮: 羟考酮 AUC_t 比

[0609] 平均去甲羟考酮: 羟考酮 AUC_t 比的范围从 0.91 (2×OXN20/10、1×OXN40/20 和 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 至 0.93 (4×OXN10/5)。

[0610] $-$ 去甲羟考酮: 羟考酮 AUC_{INF} 比

[0611] 平均去甲羟考酮: 羟考酮 AUC_t 比的范围从 0.90 (1×OXN40/20) 至 0.94 (4×OXN10/5)。

[0612] f) 羟吗啡酮结果

[0613] $-AUC_t$

[0614] 获得的羟吗啡酮 AUC_t 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUC_t 值在 8ng·h/mL (4×OXN10/5) 和 9ng·h/mL (1×OXN40/20) 之间。

[0615] 就 AUC_t 而言, 4×OXN10/5 片剂和 1×OXN40/20 片剂提供与参照治疗剂等效的羟吗啡酮利用率。2×OXN20/10 片剂与 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg 相比的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的下限以外。将固定组合片剂彼此比较时, 2×OXN20/10 片剂与 1×OXN40/20 相比的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的下限以外。固定组合片剂之间的其他比较的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0616] $-t_{1/2Z}$

[0617] 不可能有置信度地对所有受试者计算羟吗啡酮的 $t_{1/2Z}$ 值, 因为在半对数标度上作图时, 血浆浓度图谱的末端部分不总是近似于直线。所述平均值是基于范围从 2×OXN20/10 片剂的 9 个至 4×OXN10/5 片剂的 14 个的受试者数。获得的羟吗啡酮平均

$t_{1/2Z}$ 值范围在 10.66h(2×OXN20/10) 与 14.09h(1×OXN40/20) 之间。在固定组合片剂与参照产品的半衰期值之间没有统计学差异,然而,1×OXN40/20 的半衰期值在统计学上长于其他两种强度的固定组合片剂。

[0618] -AUCINF

[0619] 平均 AUCINF 值基于每种治疗剂的小数目受试者。仅能计算具有可估计 $t_{1/2Z}$ 值的受试者的 AUCINF 值,并且一些 AUCINF 值是不可报告的,因为 AUC 的外推部分占了 AUCINF 值的 20%以上。具有可报告 AUCINF 值的受试者数从 4×OXN10/5 片剂和 1×OXN40/20 片剂的 4 个至 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg 的 6 个。

[0620] 平均 AUCINF 值的范围在 11ng·h/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 与 18ng·h/mL(1×OXN40/20) 之间。没有足够的数据进行治疗剂之间的比较或计算 90%置信区间。

[0621] - C_{max}

[0622] 每种治疗剂都具有 0.57ng/mL(4×OXN10/5) 至 0.72ng/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间的平均 C_{max} 值。

[0623] 每种固定组合片剂均提供低于参照治疗剂的羟吗啡酮 C_{max} 。比较固定组合片剂与参照产品的 C_{max} 比的相关 90%置信区间均低于生物等效性可接受性的下限。

[0624] 每种固定组合片剂均提供彼此等效的羟吗啡酮 C_{max} 。比较固定组合片剂的所有 C_{max} 比的 90%置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125%界限内。

[0625] - t_{max}

[0626] 所有治疗剂的中位数 t_{max} 值均为 2 小时。在任何治疗剂的中位数 t_{max} 值之间均无显著差异。

[0627] -羟吗啡酮:羟考酮 AUCt 比

[0628] 所有治疗剂的羟吗啡酮:羟考酮 AUCt 比均为 0.02。

[0629] -羟吗啡酮:羟考酮 AUCINF 比

[0630] 平均羟吗啡酮:羟考酮 AUCINF 比的范围从 0.02(2×OXN20/10) 至 0.03(4×OXN10/5、1x OXN40/20 和 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg)。

[0631] g) 去甲羟吗啡酮结果

[0632] -AUCt

[0633] 获得的去甲羟吗啡酮 AUCt 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCt 值在 97ng·h/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 和 104ng·h/mL(4×OXN10/5) 之间。

[0634] 就 AUCt 而言,每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的去甲羟吗啡酮利用率。所有生物利用率计算值的 90%置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125%界限之内。

[0635] - $t_{1/2Z}$

[0636] 获得的去甲羟吗啡酮 $t_{1/2Z}$ 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 $t_{1/2Z}$ 值均在 10.04h(2×OXN20/10) 和 10.82h(4×OXN10/5) 之间。在进行的任何比较中治疗剂的 $t_{1/2Z}$ 值之间均没有统计学差异。

[0637] -AUCINF

[0638] 获得的去甲羟吗啡酮 AUCINF 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均

AUCINF 值均在 101ng·h/mL(2×OXN20/10) 和 108ng·h/mL(4×OXN10/5) 之间。

[0639] 就 AUCINF 而言,每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的去甲羟吗啡酮利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[0640] $-C_{\max}$

[0641] 获得的去甲羟吗啡酮 C_{\max} 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 C_{\max} 值范围从 4.90ng/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 至 5.36ng/mL(4×OXN10/5)。

[0642] 比较固定组合片剂与参照产品的 C_{\max} 比范围从 97.8% 至 108.9%, 均具有 80-125% 以内的 90% 置信区间。将固定组合片剂相互比较时,4×OXN10/5 片剂与 2×OXN20/10 片剂相比的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的上限以外。固定组合片剂之间其他比较的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0643] $-t_{\max}$

[0644] 治疗剂的中位数 t_{\max} 值范围从 4h 至 5h。在任何治疗剂的中位数 t_{\max} 值之间均无显著差异。

[0645] - 去甲羟吗啡酮:羟考酮 AUCt 比

[0646] 平均去甲羟吗啡酮:羟考酮 AUCt 比的范围从 0.20(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 至 0.23(4×OXN10/5)。

[0647] - 去甲羟吗啡酮:羟考酮 AUCINF 比

[0648] 平均去甲羟吗啡酮:羟考酮 AUCINF 比的范围从 0.21(2×OXN20/10 和 2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 至 0.24(4×OXN10/5)。

[0649] h)6β-纳洛醇结果

[0650] $-AUCt$

[0651] 获得的 6β-纳洛醇 AUCt 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCt 值均在 12ng·h/mL(2×OXN20/10) 和 14ng·h/mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0652] 就 AUCt 而言,每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的 6β-纳洛醇利用率。所有生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[0653] $-t_{1/2Z}$

[0654] 获得的 6β-纳洛醇 $t_{1/2Z}$ 值在治疗剂之间一致。每种治疗剂的平均 $t_{1/2Z}$ 值均在 14.37h(2×OXN20/10) 和 15.87h(1×OXN40/20) 之间。在进行的任何比较中治疗剂的 $t_{1/2Z}$ 值之间均没有统计学差异。

[0655] $-AUCINF$

[0656] 获得的 6β-纳洛醇 AUCINF 值在治疗剂之间非常一致。每种治疗剂的平均 AUCINF 值均在 13ng·mL(4×OXN10/5) 和 15ng·mL(2×Oxygesic20mg&2× 纳洛酮 CR10mg) 之间。

[0657] 就 AUCINF 而言,每种固定组合片剂均提供与参照治疗剂等效并且彼此等效的 6β-纳洛醇利用率。所有相对生物利用率计算值的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[0658] $-C_{\max}$

[0659] 获得的每种治疗剂的 6β-纳洛醇平均 C_{\max} 值范围从 0.39ng/mL(4×OXN10/5) 至

0.47ng/mL(1×OXN40/20)。

[0660] 将固定组合片剂与参照产品比较时,1×OXN40/20 片剂与 2×Oxygesic20mg&2×纳洛酮 CR10mg 相比的 90%置信区间高于生物等效性可接受性的上限。将固定组合片剂相互比较时,4×OXN10/5 片剂与 1×OXN40/20 片剂相比以及 2×OXN20/10 片剂与 1×OXN40/20 片剂相比的 90%置信区间均稍低于生物等效性可接受性的下限。所有其余比较的 90%置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125%界限之内。

[0661] $-t_{\max}$

[0662] 治疗剂的中位数 t_{\max} 值范围从 0.5h(2×OXN20/10) 至 8h(1×OXN40/20),对于每种治疗剂而言,均由构成中位数值范围广泛的个体 t_{\max} 值组成。2×OXN20/10 片剂的中位数 t_{\max} 值显著低于 2×Oxygesic20mg&2×纳洛酮 CR10mg。其余治疗剂的中位数 t_{\max} 值之间没有其他显著差异。

[0663] -6β -纳洛醇:纳洛酮 AUCt 比

[0664] 平均 6β -纳洛醇:纳洛酮 AUCt 比的范围从 21.60(2×OXN20/10) 至 24.73(1×OXN40/20)。

[0665] -6β -纳洛醇:纳洛酮 AUCINF 比

[0666] 缺乏纳洛酮的 AUCINF 估计值意味着仅能对 2×OXN20/10 片剂计算平均 6β -纳洛醇:纳洛酮 AUCINF 比。基于 5 名受试者的数据,其提供 9.79 的 6β -纳洛醇:纳洛酮 AUCINF 比。

[0667] 7. 临床药理学讨论和结论

[0668] 低口服生物利用率使得无法对纳洛酮进行完整的药代动力学评估。这由低血浆浓度证实,意味着对多数受试者不可能估计纳洛酮的 AUCINF 值。纳洛酮-3-葡萄糖苷酸以高得多的浓度存在于血浆中,对多数受试者获得了纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的 AUCINF 估计值。固定组合片剂中纳洛酮组分的结论基于纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的参数。

[0669] a) 羟考酮

[0670] 2×Oxygesic20mg&2×纳洛酮 CR10mg 与固定组合片剂的平均血浆羟考酮浓度-时间曲线几乎重合。

[0671] 对羟考酮进行了生物等效性评估。每种生物等效性评估的 90%置信区间均在 F_{relt} 、 F_{relINF} 和 C_{\max} 比生物等效性可接受性的界限内。羟考酮结果表明每种固定组合片剂强度彼此是生物等效的,并且与和纳洛酮 CR 片剂一起给药的 Oxygesic 也是生物等效的。在任何治疗剂的 t_{\max} 或 $t_{1/2Z}$ 值之间没有统计学差异,进一步证实了产品的相似性。

[0672] 施用参照产品后获得的血浆羟考酮浓度与前期研究中施用 OxyContin 后观察到的剂量调整羟考酮浓度相似。固定组合片剂的平均 C_{\max} 值稍低,但将它们与参照产品进行比较时, C_{\max} 比的置信区间在生物等效性可接受性的界限内。

[0673] b) 代谢物:母体 AUCINF 比

[0674] 与预期一样,施用固定组合片剂和 Oxygesic 加纳洛酮之后血浆中可见的去甲羟考酮水平与获得的羟考酮水平相似,使得去甲羟考酮:羟考酮 AUCINF 比为约 0.9。羟吗啡酮和去甲羟吗啡酮的水平远低于羟考酮,AUCINF 比为约 0.02。这些代谢物:母体 AUCINF 比在固定组合片剂和参照治疗剂中一致。

[0675] c) 去甲羟考酮、羟吗啡酮和去甲羟吗啡酮

[0676] 去甲羟考酮数据证实了羟考酮结果。每种生物等效性比较的 90% 置信区间均在 F_{relt} 、 F_{relINF} 和 C_{max} 比生物等效性可接受性的界限内。

[0677] 在 $2 \times OXN20/10$ 与 $2 \times Oxygesic20mg \& 2 \times$ 纳洛酮 CR10mg 相比和 $2 \times OXN20/10$ 与 $1 \times OXN40/20$ 相比的羟吗啡酮 AUCt 值之间观察到了差异,但这些差异很小,仅 90% 置信区间的下限在生物等效性可接受性的界限以外。固定组合片剂就 C_{max} 而言是彼此生物等效的,但各自提供在参照产品 C_{max} 的 80% 至 90% 之间的平均 C_{max} 值。

[0678] 去甲羟吗啡酮数据也证实了羟考酮结果。除一种以外的每种生物等效性比较的 90% 置信区间均在 F_{relt} 、 F_{relINF} 和 C_{max} 比生物等效性可接受性的界限内。

[0679] d) 纳洛酮

[0680] 平均血浆纳洛酮浓度是低的,低于 0.1ng/mL,并且看来具有双相性,第二个峰出现在 8 至 16 小时之间。

[0681] 尽管所有的受试者确实具有可计量的血浆纳洛酮浓度,但个体受试者的血浆纳洛酮浓度低并且高度可变。观察到的最高血浆纳洛酮浓度为 0.07 至 0.08ng/mL。

[0682] 检查了早期研究的纳洛酮药代动力学谱。平均而言,剂量调整至 1mg 单剂量之后,来自这些研究的平均 C_{max} 值在 4 和 15pg/mL 之间,证实本文观察到的低血浆纳洛酮浓度与早期研究中测量的水平一致。

[0683] 对纳洛酮进行了生物等效性评估。血浆纳洛酮浓度的多变性不允许估计 AUCINF 或因此估计 F_{relINF} 值。生物等效性估计基于 F_{relt} 值。每种生物等效性比较的 90% 置信区间都在生物等效性可接受性的界限内。纳洛酮的平均 C_{max} 值相当,并且六种生物利用率比较中的五种具有符合生物等效性标准的 90% 置信区间。

[0684] 治疗剂的 t_{max} 和 $t_{1/2Z}$ 值是可变的,然而任何治疗剂之间对于这两个参数均无显著差异。

[0685] 与预期一样,施用固定组合片剂和 Oxygesic 加纳洛酮之后血浆中可见的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸水平远高于获得的纳洛酮水平,使纳洛酮-3-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCt 比为约 900。还以高于纳洛酮的量测量到了 6β -纳洛醇,使 6β -纳洛醇:纳洛酮 AUCt 比为约 22。这些代谢物:母体 AUCt 比在固定组合片剂和参照治疗剂中一致。

[0686] e) 纳洛酮-3-葡萄糖苷酸

[0687] 平均血浆纳洛酮-3-葡萄糖苷酸水平高于纳洛酮,并且可以基于 F_{relINF} 值进行生物利用率评估。

[0688] 对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸进行了生物等效性评估。每种生物等效性比较的 90% 置信区间均在 F_{relt} 、 F_{relINF} 和 C_{max} 比生物等效性可接受性的界限内。纳洛酮-3-葡萄糖苷酸结果表明每种固定组合片剂强度彼此是生物等效的,并且与 Oxygesic 加纳洛酮也是生物等效的。在任何治疗剂的任何 t_{max} 或 $t_{1/2Z}$ 值之间没有统计学差异,进一步证实了产品的相似性。

[0689] f) 6β -纳洛醇

[0690] 6β -纳洛醇数据证实了纳洛酮和纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的结果。对于多数比较,治疗剂之间没有观察到显著差异,对于生物等效性比较,多数 90% 置信区间在生物等效性可接受性界限内。在固定组合产品的 C_{max} 值之间存在小差异, t_{max} 数据的多变性导致了 $2 \times OXN20/10$ 片剂与 $2 \times Oxygesic20mg \& 2 \times$ 纳洛酮 CR10mg 之间的显著差异。

[0691] 8. 结论

[0692] 这些结果证实了固定组合片剂在施用的剂量范围上的互换性。这也得到了治疗剂间生物利用率比较的支持,羟考酮和纳洛酮 AUC_{INF} 和 C_{max} 的群几何平均值比(测试相比于参照)的每个 90% 置信区间均落入 80% -125% 范围内。还显示固定组合片剂与和纳洛酮 CR 片剂一起给药的 Oxygesic 生物等效。

[0693] 这些数据还显示固定组合片剂的羟考酮利用率与我们由单独给药的羟考酮所预期的相似,表明羟考酮的生物利用率不受共施用纳洛酮的影响。

[0694] 因此,结果可总结如下:

[0695] • 从羟考酮和纳洛酮 -3- 葡糖苷酸来看,每种固定组合片剂强度可互换。

[0696] • 还显示固定组合片剂与 **Oxygesic®** + 纳洛酮 CR 生物等效。

[0697] • 在作为固定 OXN 组合施用的羟考酮和纳洛酮以及作为开放组合施用的羟考酮和纳洛酮之间,治疗中发生的不良事件的发生率没有差异。

[0698] 实验 3:食物对羟考酮和纳洛酮药代动力学的影响

[0699] 1. 目的:

[0700] 本研究的目的是研究高脂肪早餐对以固定组合延长释放片剂施用的羟考酮和纳洛酮生物利用率的影响(前提是能够充分量化纳洛酮的浓度和药代动力学度量)。对于该目的,研究了包含 40mg 羟考酮和 20mg 纳洛酮(OXN40/20)以及 20mg 羟考酮和 10mg 纳洛酮(OXN20/10)的片剂。

[0701] 2. 测试群

[0702] 使总计 28 名健康受试者接受研究药物,目标为 24 名受试者将完成研究并提供有效的药代动力学数据。

[0703] 纳入标准

[0704] 将满足所有以下标准的受试者纳入研究:

[0705] • 任何种族的男性或女性。年龄在 18 至 45 岁之间;

[0706] • BMI 在 19-29kg/m² 的范围内,男性体重在 60-100kg 范围内,女性为 55-90kg。

[0707] • 有怀孕可能的女性受试者必须使用可靠的避孕措施(如宫内避孕器具 [IUD]、口服避孕药、屏蔽法)。已绝经的女性受试者必须已绝经 1 年,并且在不存在激素替代疗法(HRT)的情况下须具有升高的血清促卵泡激素(FSH)。

[0708] • 总体健康,证据为病史、身体检查、临床实验室检验、生命体征和心电图(ECG)均无显著的异常发现。生命体征(仰卧位休息 3 分钟后)必须在以下范围内:口腔体温在 35.0-38.0°C 之间;收缩压 90-140mmHg;舒张压 50-90mmHg;脉搏率 40-100bpm。站立位 3 分钟后再次测量血压和脉搏。由仰卧位站起 3 分钟后,收缩压降不应高于 20mmHg,舒张压降不应高于 10mmHg,脉搏率提高不高于 20bpm。

[0709] • 愿意食用研究中提供的所有食物。

[0710] • 如果有的话,受试者的初级护理医师在最近 12 个月中证实该受试者适于参与临床研究。

[0711] 排除标准

[0712] 从研究中排除的受试者为符合以下标准中任一项的受试者:

[0713] • 怀孕(提供阳性 β -hCG 妊娠测试结果)或正在哺乳的女性受试者。

- [0714] • 在其研究药物第一次给药前 3 个月内接触任何试验药或安慰剂；
- [0715] • 在其研究药物第一次给药前 30 天内的任何重要疾病；
- [0716] • 在病史、身体检查或实验室分析的研究前筛选中任何临床上显著的异常；
- [0717] • 在其第一次研究药物给药前 21 天内使用任何处方药（除了用于绝经女性的 HRT 和避孕药），或 7 天内使用非处方药，包括控酸药、维生素、草本产品和 / 或矿物质补充剂；
- [0718] 安全性群包括接受研究药物并进行至少一项给药后安全性评估的所有受试者。
- [0719] 全分析群为具有有效药代动力学参数度量的受试者组。为了具有有效的药代动力学参数，受试者必须在给药后 12 小时内未发生呕吐。
- [0720] 人口统计数据可得自下文的表 27。
- [0721] 表 27：受试者人口统计及其他基线特征：全分析群

	男性 (N = 18)	女性 (N = 10)	总计 (N = 28)
年龄 (岁) n	18	10	28
平均值 (SD)	32.7 (6.04)	30.7 (6.29)	32.0 (6.09)
中位数	32	31	32
最低, 最高	25, 45	22, 39	22, 45
性别, n (%)			
男性			18 (64)
女性			10 (36)
人种, n (%)			
白人	18 (100)	10 (100)	28 (100)
[0722] 体重 (kg) n	18	10	28
平均值 (SD)	78.7 (8.27)	64.2 (6.41)	73.5 (10.33)
中位数	78	66	73
最低, 最高	68, 98	55, 74	55, 98
身高 (cm) n	18	10	28
平均值 (SD)	179,8 (5.36)	170.8 (4.87)	176.6 (6.72)
中位数	180	170	178
最低, 最高	169, 191	163, 178	163, 191
体重指标 (kg/m ²) n	18	10	28
平均值 (SD)	24.3 (1.90)	22.0 (1.36)	23.5 (2.05)
中位数	24	23	23
最低, 最高	22, 29	19, 23	19, 29

- [0723] 3. 研究设计、测试治疗、剂量和给药模式
- [0724] 使用的制剂
- [0725] 使用与实施例 2 相同的片剂。
- [0726] 研究设计
- [0727] 这是健康成年男性和女性受试者中的单剂量标签公开的 4 种治疗方式 4 阶段随机交叉研究。

[0728] 根据随机分配表 (RAS) 为四种治疗方式中的每一种分配受试者。每一研究阶段的给药之间至少有 7 天的清洗期。受试者在第一个给药日 (第 1 天) 前 ~ 1 天内参加筛选访视。在每个研究阶段中,受试者在给药前一天 (第 -1 天) 到研究地点报到。禁食过夜至少 10 小时后,在第二天早晨 (第 1 天) 施用正确的研究药物。随机接受进食状态治疗的受试者在给药前消费 FDA 标准高脂肪早餐。不允许食用其他食物,直至给药后 4 小时。分配至接受禁食状态治疗的受试者不食用任何食物,直至给药后 4 小时。

[0729] 采集药代动力学血样 (6ml) 至给药后 96 小时。受试者在给药后留在研究地点 48 小时。受试者返回研究地点提供 72 和 96 小时的血样。

[0730] 在整个研究过程中记录不良事件 (AE)。受试者在研究阶段 4 的给药后 7-10 天或中断研究情况下最后一次给药后 7-10 天参加研究后评估。

[0731] 图 29 给出了治疗表的总结。

[0732] 施用的治疗方式:

[0733] 研究中施用的治疗方式如下:

[0734] A = 1 片 OXN40/20, 进食。

[0735] B = 1 片 OXN10/5, 进食

[0736] C = 1 片 OXN40/20, 禁食

[0737] D = 1 片 OXN10/5, 禁食

[0738] 4. 测试参数

[0739] 考虑的主要参数为药代动力学参数和安全性参数。

[0740] 4.1 药代动力学参数

[0741] 药物浓度测量

[0742] 在四个研究阶段中的每一个中按如下从每名受试者获得用于测定羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮、纳洛酮、6 β -纳洛酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和 6 β -纳洛酮-3-葡萄糖苷酸浓度的血样 (6mL):

[0743] 恰在给药前以及给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、24、28、32、36、48、72 和 96 小时 (每个研究阶段 22 个血样)。

[0744] 药代动力学参数

[0745] 由羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮、纳洛酮、6 β -纳洛酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和 6 β -纳洛酮-3-葡萄糖苷酸血浆浓度计算以下药代动力学参数:

[0746] • 从给药时间至最后一个可测量浓度计算的的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_t);

[0747] • 从给药时间至无穷大计算的的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{INF});

[0748] • 观察到的最高血浆浓度 (C_{max});

[0749] • 观察到最高血浆浓度的时间点 (t_{max});

[0750] • 末期速率常数 (λ Z);

[0751] • 表观末期半衰期 (t_{1/2Z});

[0752] • 羟考酮与代谢物以及纳洛酮与代谢物的代谢物:母体比。

[0753] 在图 30 至 37 中,对于羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮和纳洛酮-3-葡萄糖苷酸, AUC 值以 ng·h/mL 给出, C_{max} 值以 ng/mL 给出。对于纳洛酮、6 β -纳洛醇、和 6 β -纳洛醇-3-葡

糖苷酸, AUC 值以 pg·h/mL 给出, C_{max} 值以 pg/mL 给出。

[0754] 药代动力学分析

[0755] 使用线性梯形法计算 AUCt 值。可能时, 使用确定在末端对数 - 线性期中的点估计 λZ 值。由 $\ln 2$ 与 λZ 的比例测定 $t_{1/2Z}$ 值。由最终观察血浆浓度 (C_{last}) 与 λZ 的比例计算最后一个测量点与无穷大之间血浆浓度 - 时间曲线下的面积。将其与 AUCt 相加获得 AUCINF。

[0756] 使用 WinNolin 企业版, 4.1 版进行所有的计算。

[0757] 安全性群用于概述并图示血浆浓度数据。按时间点和治疗方式划分并按性别划分以连续数据概述每种分析物 (羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮、纳洛酮、 6β -纳洛醇、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和 6β -纳洛醇-3-葡萄糖苷酸) 的血浆浓度数据。对于每种治疗方式, 还将每种分析物的个体和平均血浆浓度对时间作图。

[0758] 药代动力学度量的全分析群用于概述药代动力学度量。按治疗方式和性别 (无论如何每种性别最少有 5 名受试者) 以连续数据概述每种分析物的药代动力学度量 (AUCt、 $t_{1/2Z}$ 、 λZ 、AUCINF、 C_{max} 和 t_{max})。使用得自给药后 12 小时内未发生呕吐的受试者的药代动力学样品测定这些度量。

[0759] 使用混合效果线性模型分析 AUCt、AUCINF (如果可得的话) 和 C_{max} 的对数转换数据, 其中使用治疗方式、顺序和阶段的固定期限和受试者的随机期限。假定满足复合对称性。由治疗方式的 LS 平均值估计治疗群的几何平均值。通过将治疗方式最小均方之间的差异 (测试 - 参照) 指数化来估计治疗群几何平均值的比值, 并计算比值的 90% 置信区间。

[0760] 使用混合效果线性模型分析 t_{max} 、 λZ 和 $t_{1/2Z}$ 数据, 其中使用治疗方式、顺序和阶段的固定期限和受试者的随机期限。假定满足复合对称性。通过治疗方式的 LS 平均值估计治疗群的平均值。由最小均方计算治疗方式的差异及其相关的 90% 置信区间。

[0761] 感兴趣的是以下比较:

[0762] 治疗方式 A 与 C:

[0763] 其中估计进食与禁食状态下来自固定组合延长释放片剂 OXN40/20 的所有分析物的相对生物利用率 (Freit、FreIINF) 和 C_{max} 比 (即食物在 OXN40/20 上的效应)。

[0764] 治疗方式 B 与 D:

[0765] 其中估计进食与禁食状态下来自固定组合延长释放片剂 OXN10/5 的所有分析物的相对生物利用率 (Freit、FreIINF) 和 C_{max} 比 (即食物在 OXN10/5 上的效应)。

[0766] 此外, 使用数目、平均值、标准偏差、最小值和最大值概述 AUCt 和 AUCINF (可能时) 的代谢物: 母体比。

[0767] 4.2 安全性评估

[0768] 对接受研究药物并进行至少一次给药后安全性评估的所有受试者进行安全性评估 (安全性群)。对群中包括的所有受试者列出所有的安全性数据。安全性评估由监控并记录全部不良事件和严重不良事件、定期监测血液学、血液化学和尿值、定期测量生命体征和进行身体检查、ECG 和脉搏测角术组成。

[0769] 不良事件

[0770] 不良事件 (AE) 是研究中施用了药物产品 (包括安慰剂) 的受试者中发生的任何不良医学事件, 它不一定与研究药物有因果关系。

[0771] 不良事件可以为：

[0772] •在时间上与使用医药产品相关的不利的非意向体征（包括异常实验室所见）、症状或疾病，不管是否认为与该医药产品相关，

[0773] •任何新疾病或现有疾病的加重，

[0774] •非方案所需测量的实验室值或其他临床测试（如 ECG 或 X 射线）中的任何导致症状、治疗的改变或研究药物的中断的劣化。

[0775] 将研究中接受研究药物的受试者发生的所有 AE（从签署知情同意至受试者最后一次研究访视后 7 天）收集在 CRF 的 AE 页上。对于每个 AE，记录以下信息：

[0776] • AE（如头痛）

[0777] •开始时间和日期

[0778] •停止时间和日期

[0779] •严重度

[0780] •采取的研究药物行为

[0781] •采取的其他行为

[0782] •与研究药物的关系

[0783] •结果

[0784] •严重性。

[0785] 由单一原因引起的一系列体征和症状应报告为单一不良事件（如发烧、WBC 升高、咳嗽、异常的胸部 x 射线等全部可以报告为“肺炎”）。

[0786] 严重不良事件

[0787] 严重不良事件（SAE）是任何剂量下发生的任何不利的医学事件，所述事件：

[0788] •导致死亡；

[0789] •危及生命；

[0790] •需要住院病人住院治疗或延长已有的住院治疗；

[0791] •导致永久性或重大残疾 / 无能力；或

[0792] •为先天性异常 / 出生缺陷。

[0793] 不良事件分析

[0794] 将签署知情同意后经过所有研究阶段至研究结束发生的不良事件收集在 CRF 上。还包括研究药物给药后立即发生的和研究药物最后一次给药 7 天后发生的不良事件。

[0795] 将不良事件划分进标准化术语，所述标准化术语来自根据 MedDRA 编码字典的逐字描述（研究者术语）。通过系统器官分类中成套的优选术语描述 AE。

[0796] 对于每个治疗组，通过展示 AE 的发生率来概述 AE。AE 的发生率基于发生 AE 的受试者的数目和百分比。尽管 MedDRA 术语可以在受试者中报告多于一次，但该受试者在该 MedDRA 术语的发生率计数中只计算一次。

[0797] 使用治疗中发生的体征和症状（TESS）原理分析不良事件数据。治疗中发生的体征和症状定义为这样的不良事件：在治疗前不存在而在治疗过程中发生；以基线存在但在治疗前停止而在治疗中再次出现或者相对于治疗前的状态在严重性或频率上恶化。就该报告而言，仅概述治疗中发生的不良事件。

[0798] 5. 结果

[0799] 药代动力学参数

[0800] 羟考酮、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和纳洛酮的药代动力学参数示于图 30 至 37。

[0801] 羟考酮结果

[0802] -AUCt

[0803] 获得的羟考酮 AUCt 值在两种 OXN10/5 治疗方式之间和两种 OXN40/20 治疗方式之间均一致。在高脂肪饮食后给予任一强度的 OXN 提供与过夜禁食后给予的 OXN 等效的羟考酮生物利用率。各生物利用率计算值的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0804] -t_{1/2Z}

[0805] 获得的羟考酮 t_{1/2Z} 值在治疗方式之间看来是一致的。各个治疗方式的平均 t_{1/2Z} 值在 4.12h (OXN10/5 禁食) 至 5.10h (OXN40/20 禁食) 之间。

[0806] -AUCINF

[0807] 获得的羟考酮 AUCINF 值在 OXN10/5 治疗方式之间和 OXN40/20 治疗方式之间非常一致。对于 OXN10/5 和 OXN40/20 强度, 在高脂肪饮食后给予 OXN 均提供与过夜禁食后给予 OXN 等效的羟考酮生物利用率。生物利用率计算值的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0808] -C_{max}

[0809] 对于 OXN10/5 和 OXN40/20, 食物使观察到的平均羟考酮 C_{max} 值提高约 24%。

[0810] -t_{max}

[0811] 每种治疗方式的中位数 t_{max} 值范围从 2.5h (OXN40/20 禁食) 至 3.5h (OXN10/5 进食)。OXN40/20 禁食的中位数 t_{max} 在数值上低于 OXN40/20 进食的中位数 t_{max}, OXN40/20 进食与 OXN40/20 禁食之间差异的 90% 置信区间为 0.35 至 2.17。OXN10/5 进食与 OXN10/5 禁食之间差异的 90% 置信区间为 -0.61 至 1.11。

[0812] 去甲羟考酮、羟吗啡酮和去甲羟吗啡酮结果

[0813] 去甲羟考酮和去甲羟吗啡酮数据支持羟考酮数据的观察。

[0814] 对于 AUC 和 C_{max} 比较, 羟吗啡酮数据是可变的。

[0815] -去甲羟考酮: 羟考酮 AUCt 比

[0816] 平均去甲羟考酮: 羟考酮 AUCt 比的范围从 0.66 (OXN10/5 进食) 至 0.91 (OXN40/20 禁食)。

[0817] -去甲羟考酮: 羟考酮 AUCINF 比

[0818] 平均去甲羟考酮: 羟考酮 AUCINF 比的范围从 0.66 (OXN10/5 进食) 至 0.91 (OXN40/20 禁食)。

[0819] -羟吗啡酮: 羟考酮 AUCt 比

[0820] 平均羟吗啡酮: 羟考酮 AUCt 比的范围从 0.01 (OXN10/5 禁食和进食) 至 0.02 (OXN40/20 禁食和进食)。

[0821] -羟吗啡酮: 羟考酮 AUCINF 比

[0822] 缺少羟吗啡酮的 AUCINF 估计值意味着仅能对 OXN40/20 进食计算平均羟吗啡酮: 羟考酮比。基于 10 名受试者的数据, 该治疗方式提供 0.02 的平均羟吗啡酮: 羟考酮比。

[0823] -去甲羟吗啡酮: 羟考酮 AUCt 比

[0824] 平均去甲羟吗啡酮：羟考酮 AUCt 比的范围从 0.20 (OXN10/5 进食) 至 0.28 (OXN40/20 禁食)。

[0825] - 去甲羟吗啡酮：羟考酮 AUCINF 比

[0826] 平均去甲羟吗啡酮：羟考酮 AUCINF 比的范围从 0.22 (OXN10/5 进食和 OXN40/20 进食) 至 0.29 (OXN20/40 禁食)。

[0827] 纳洛酮-3-葡萄糖苷酸结果

[0828] -AUCt

[0829] 获得的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 AUCt 值在两种 OXN10/5 治疗方式之间和两种 OXN40/20 治疗方式之间均一致。在高脂肪饮食后给予任一强度的 OXN 提供与过夜禁食后给予的 OXN 等效的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸利用率。各生物利用率计算值的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0830] -t_{1/2Z}

[0831] 获得的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 t_{1/2Z} 值看来在 OXN40/20 禁食和 OXN40/20 进食之间一致 (分别为 7.7h 和 7.4h)。OXN10/5 禁食的平均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 t_{1/2Z} 值 (9.1h) 看来高于其他治疗方式。OXN10/5 进食的平均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 t_{1/2Z} 值与 OXN40/20 近似。

[0832] -AUCINF

[0833] 获得的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 AUCINF 值在两种 OXN10/5 治疗方式之间和两种 OXN40/20 治疗方式之间均一致。在高脂肪饮食后给予任一强度的 OXN 提供与过夜禁食后给予的 OXN 等效的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸利用率。各生物利用率计算值的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0834] -C_{max}

[0835] 对于 OXN10/5 或 OXN40/20, 食物均未提高观察到的平均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 C_{max} 值。将 OXN 进食与 OXN 禁食相比的 C_{max} 比的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0836] -t_{max}

[0837] 每种治疗方式的中位数 t_{max} 值范围从 0.5h (OXN40/20 禁食) 至 2.5h (OXN40/20 进食)。与羟考酮一样, 食物看来对 OXN10/5 和 OXN40/20 均提高了中位数 t_{max} 值。OXN10/5 进食与 OXN10/5 禁食之间差异的 90% 置信区间为 0.52-2.02。OXN40/20 进食与 OXN40/20 禁食之间差异的 90% 置信区间为 1.13-2.70。

[0838] 纳洛酮、6β-纳洛醇和 6β-纳洛醇-3/6-葡萄糖苷酸结果

[0839] 与预期一样, 纳洛酮浓度是低的, 因此纳洛酮结果不支持完全药代动力学评估。血浆浓度数据的多变性导致生物利用率计算值具有非常宽的 90% 置信区间。

[0840] 对于多数受试者, 血浆纳洛酮数据不支持估计 λ_Z 值。因此不可能外推血浆纳洛酮曲线以获得 AUCINF 值。缺少纳洛酮的 AUCINF 估计值意味着不能对 OXN10/5 禁食或进食计算代谢物：母体 AUCINF 比。

[0841] 6β-纳洛醇数据也是可变的, 多数目的比较的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限以外。

[0842] 就 AUCt 和 AUCINF 比较而言, 6β-纳洛醇-3-葡萄糖苷酸数据支持纳洛酮-3-葡萄糖

苷酸数据的观察。食物引起 6 β -纳洛醇-3-葡萄糖苷酸平均 C_{max} 值的提高,平均 6 β -纳洛醇-3-葡萄糖苷酸 C_{max} 值在食物存在下高约 35%至 42%。

[0843] -纳洛酮-3-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCt 比

[0844] 平均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCt 比的范围从 910(OXN40/20 进食)至 5091(OXN10/5 禁食)。

[0845] -纳洛酮-3-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCINF 比

[0846] 平均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCINF 比对 OXN40/20 禁食为 360(基于 3 名受试者的数据),对于 OXN40/20 禁食为 614(基于 6 名受试者的数据)。

[0847] -6 β -纳洛醇:纳洛酮 AUCt 比

[0848] 平均 6 β -纳洛醇:纳洛酮 AUCt 比的范围从 17.9(OXN40/20 进食)至 99.7(OXN10/5 禁食)。

[0849] -6 β -纳洛醇:纳洛酮 AUCINF 比

[0850] 平均 6 β -纳洛醇:纳洛酮 AUCINF 比对 OXN40/20 禁食为 7.4(基于 3 名受试者的数据),对于 OXN40/20 进食为 13.5(基于 5 名受试者的数据)。

[0851] -6 β -纳洛醇-3/6-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCt 比

[0852] 平均 6 β -纳洛醇-3/6-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCt 比的范围从 790(OXN40/20 进食)至 5091(OXN20/5 禁食)。

[0853] -6 β -纳洛醇-3/6-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCINF 比

[0854] 平均 6 β -纳洛醇 3/6-葡萄糖苷酸:纳洛酮 AUCINF 比对 OXN40/20 禁食为 302(基于 3 名受试者的数据),对于 OXN40/20 进食为 623(基于 5 名受试者的数据)。

[0855] 安全性

[0856] 一名受试者在 OXN10/5 禁食阶段发生了急性喉炎和呼吸困难的 SAE。停用了研究药物,受试者中断但从认为与研究药物无关的事件中完全恢复。

[0857] 在治疗中恶心、疲劳和头痛是最常报告的 AE。

[0858] 6. 结论

[0859] 临床药理学讨论

[0860] 预计低口服生物利用率会使得无法对纳洛酮进行完整的药代动力学评估。这由低血浆浓度证实,意味着对多数受试者不可能估计纳洛酮 AUCINF 值。纳洛酮-3-葡萄糖苷酸以高得多的浓度存在于血浆中,并且对多数受试者获得了纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的 AUCINF 估计值。固定组合片剂中纳洛酮组分的结论基于纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的参数。

[0861] 食物看来对于任一 OXN 强度均不影响羟考酮利用率,因为在过夜禁食之后或高脂肪早餐之后给予的 OXN 均提供等效量的羟考酮。

[0862] 在高脂肪早餐后施用 OXN 对两种 OXN 强度均提高了平均观察到的 C_{max} 值。然而,对平均血浆谱的检查显示,对任一 OXN 强度而言,该差异在数值上很小,不太可能是临床上显著的。

[0863] 食物对羟考酮的半衰期没有影响。在过夜禁食或高脂肪早餐之后施用 OXN 的平均羟考酮半衰期类似,并且与先前记录的羟考酮半衰期一致。

[0864] 去甲羟考酮和去甲羟吗啡酮数据支持对羟考酮数据进行的观察。

[0865] 食物看来不影响来自任一强度 OXN 的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸生物利用率,因为在过

夜禁食之后或高脂肪早餐之后给予时均由 OXN 提供等效量的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸。

[0866] 在高脂肪早餐后施用 OXN 不影响任一 OXN 强度的平均纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 C_{max} 值。与 C_{max} 比相关的 90% 置信区间在生物等效性可接受性的 80-125% 界限内。

[0867] OXN 进食与 OXN 禁食相比的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸 $t_{1/2}$ 和 t_{max} 值中存在些许多变性。然而,观察到的差异很小,不太可能是临床上显著的。

[0868] 血浆纳洛酮和 6 β -纳洛醇数据是可变的,并且不支持对纳洛酮-3-葡萄糖苷酸进行的观察。除了与过夜禁食后施用相比,在高脂肪早餐后施用的 OXN 显著提高了观察到的平均 C_{max} 以外,6 β -纳洛醇-3-葡萄糖苷酸记录的数据与纳洛酮-3-葡萄糖苷酸更为一致。

[0869] 安全性

[0870] 食物看来不对 AE 的发生有任何影响,不是安全性问题。

[0871] 7. 概述

[0872] 与禁食状态施用 OXN40/20 和 OXN10/15 相比,在高脂肪早餐后施用 OXN40/20 和 OXN10/5 不影响羟考酮或纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的生物利用率。

[0873] 食物的存在不改变纳洛酮-3-葡萄糖苷酸的 C_{max} 值,稍微提高羟考酮的平均 C_{max} 值,尽管认为这不具有临床重要性。

[0874] 实验 4:纳洛酮对镇痛效力的影响

[0875] 1. 目的

[0876] 本研究的目的是评估在健康(正常)志愿者中纳洛酮持续释放片剂(5mg、15mg 和 45mg)是否会阻断羟考酮 20mg 的阿片样物质激动剂特性以及阻断至何种程度。

[0877] 因此,本研究设计为提供产生足够镇痛活性的纳洛酮和羟考酮剂量比的证据。该数据应该支持开发羟考酮和纳洛酮延长释放片剂的组合产品。

[0878] 2. 测试群

[0879] 研究群的选择

[0880] 将总计 21 名健康成年男性和女性受试者随机化。替换中途退出者,目标为 20 名受试者(10 名男性,10 名女性)会完成研究并提供有效的药效学和药代动力学数据。

[0881] 纳入标准

[0882] 研究中包括符合全部以下标准的受试者:

[0883] • 年龄范围 21 至 45 岁的受试者;

[0884] • 有怀孕可能的女性受试者在筛选时必须具有阴性尿妊娠测试;

[0885] • 根据 Broca 的正常的体重与身高关系:体重 [kg]/(身高 [cm]-100) = 0.8 至 1.2;

[0886] • 通过基线病史、身体检查、生命体征(血压、心率)、血液学、血液化学、尿分析和 ECG 测定均无显著的异常所见;

[0887] • 以书面知情同意证明愿意遵循方案的要求。

[0888] 排除标准

[0889] 研究中排除符合以下标准中任一项的受试者:

[0890] • 对羟考酮、纳洛酮、精神药物或催眠药的任何超敏史;

[0891] • 药物或酒精滥用史,在研究前尿药物筛选中呈阳性;

[0892] • 之前 3 个月中的阿片样物质使用史;

- [0893] • 可能显著干扰参照或测试药物的胃肠吸收、分布、代谢或排泄的任何医学或外科病症。这包括胃肠道、肝、肾和 / 或造血器官的任何严重疾病史；
- [0894] • 心血管、肺、神经、内分泌或精神疾病史；
- [0895] • 与病因学无关的频繁的恶心或呕吐史；
- [0896] • 在之前 60 天中参与临床药物研究；
- [0897] • 在进入本研究前 4 周中任何重大疾病；
- [0898] • 在研究开始前 7 天中或本研究过程中使用任何药物（除了口服避孕药）；
- [0899] • 拒绝在研究药物施用之前 6 小时和之后 7 小时禁食；
- [0900] • 过度摄入酒精（每周 > 21 单位啤酒或烈性酒或其他形式的等效物）；
- [0901] • 在第一次给药 24 小时内消费酒精饮料；
- [0902] • 在研究药物施用前 90 天内捐献血或血产品；任何采血禁忌症。
- [0903] 下文的表 28 概述了以性别划分的人口统计特征。
- [0904] 表 28 :受试者人口统计及其他基线特征 :安全性群

	男性 (N = 10)	女性 (N = 11)	总计 (N = 21)
特征			
年龄 (岁)			
平均值 ± SD	25.7 ± 2.41	28.9 ± 4.97	27.4 ± 4.20
范围 (最小, 最大)	22,29	23,37	22,37
身高 (cm)			
[0905] 平均值 ± SD	182.4 ± 5.38	170.1 ± 3.73	176.0 ± 7.72
范围 (最小, 最大)	170,189	162,174	162,189
体重 (kg)			
平均值 ± SD	78.8 ± 4.57	63.2 ± 5.00	70.4 ± 9.04
范围 (最小, 最大)	73,86	56,75	56,86
体重指数 (kg/m ²)			
平均值 ± SD	23.6 ± 2.14	21.9 ± 1.89	22.7 ± 2.16
范围 (最小, 最大)	21,26	19,27	19,27

[0906] 在基线安全性群中男性和女性受试者之间没有显著的人口统计或基线特征差异。女性受试者通常较男性受试者更矮更轻,并具有更低的 BMI。由于该研究为交叉设计,因此在基线治疗组之间没有人口统计差异。

[0907] 3. 研究设计、测试治疗剂、剂量和给药模式

[0908] 使用的制剂

[0909] 使用与实施例 1 相同的制剂。

[0910] 研究设计

[0911] 这是在健康成年男性和女性受试者中进行的单位点单剂量双盲安慰剂对照的 5 种治疗方式 5 阶段随机平衡交叉研究。进行该研究以评估羟考酮仍发挥足够的镇痛活性的纳洛酮与羟考酮的剂量比。为根据随机分配表 (RAS) 大纲中描述的 5 种治疗方式的每一种分配受试者。存在 7 天的清洗期。

[0912] 受试者在第一个给药日的 3 周内参加筛选访视。在每个研究阶段中,受试者在给药前至少 1 小时到研究地点报到。对他们施用研究药物并留在研究地点 12 小时,除非他们

表现出任何阿片样物质效果或其他发现,这根据主要研究者的意见需要延长受试者在研究位置的停留时间。受试者在取过 12 小时血样后放行,并返回研究地点提供 24 小时血样。测试药物的给药在 6 小时过夜禁食后进行,患者保持禁食至给药后 7 小时。

[0913] 在给药前 40 分钟内和给药后 1、3 和 6 小时进行药效学测量,包括疼痛相关诱发电位 (EEG)、阶段性 / 持续性痛强度估计、EEG 背景活性、听觉诱发电位和阶段性 / 持续性痛中的追踪性能。在给药前和给药后 1、2、3、4、6、8 和 12 小时评估有迹象的症状 (疲劳、恶心、头晕和嗜睡)。

[0914] 受试者还在中断研究后或研究阶段 5 的给药后参加研究后评估。

[0915] 图 38 展示了本研究的设计。

[0916] 治疗剂

[0917] 根据确定的随机分配表 (RAS) 施用以下治疗方案:

[0918] A = 1 片羟考酮 PR20mg+1 片纳洛酮 PR5mg+2 片纳洛酮安慰剂 (Oxyne120/5)

[0919] B = 1 片羟考酮 PR20mg+1 片纳洛酮 PR15mg+2 片纳洛酮安慰剂 (Oxyne120/15)

[0920] C = 1 片羟考酮 PR20mg+3 片纳洛酮 PR15mg (Oxyne120/45)

[0921] D = 1 片羟考酮 PR20mg+3 片纳洛酮安慰剂 (羟考酮 PR)

[0922] E = 1 片羟考酮安慰剂 +3 片纳洛酮安慰剂 (安慰剂)

[0923] 血浆浓度数据

[0924] 在每个阶段中施用研究药物后 24 小时取药代动力学血样 (9mL)。

[0925] 在 5 个研究阶段的每一个中恰在给药前和给药后 1、2、3、4、5、6、8、12 和 24 小时对每名受试者获得用于测定羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、去甲羟吗啡酮、纳洛酮、6-β-纳洛醇、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和纳洛醇-葡萄糖苷酸浓度的血样 (每个研究阶段 10 个血样)。

[0926] 4. 效力参数

[0927] 4.1 实验疼痛模型

[0928] 通过实验人疼痛模型评估镇痛效果,所述模型基于用气态 CO₂ 具体阶段性疼痛刺激鼻粘膜后的化学躯体感觉疼痛相关皮层电位 (chemosomatosensory pain-related cortical potentials, CSSEP) 和疼痛评价。此外,利用流量和温度受控的干燥空气刺激鼻粘膜来估计所产生的持续性痛的强度。

[0929] 在本疼痛模型中,以以下作为镇痛指示:

[0930] • 治疗后疼痛评价的降低和 / 或

[0931] • 治疗后疼痛相关诱发电位幅度的降低和 / 或

[0932] • 治疗后疼痛相关诱发电位的延迟相对于治疗前值的提高。

[0933] 对每个 CO₂ 浓度分别进行评估。

[0934] 主要靶参数为疼痛相关诱发脑电位:

[0935] 1. 疼痛相关诱发电位基线至峰的幅度 P1、N1 和 P2、峰至峰的幅度 P1N1 和 N1P2

[0936] 2. 疼痛相关诱发电位的延迟 P1、N1 和 P2

[0937] 3. 阶段性 (CO₂-) 痛的强度估计

[0938] 4. 持续性痛的强度估计

[0939] 图 39 展示了实验疼痛模型的示意图。在该实验中,受试者舒适地坐在空调室中。为了掩盖化学刺激器的开关声,使用约 50dB SPL 的白噪声。

[0940] 在疼痛刺激鼻粘膜以后,受试者通过直观类比标度评价感知的疼痛的强度。伴随刺激,记录来自 5 个位置 (Fz、Cz、Pz、C3、C4) 的 EEG 并获得疼痛相关诱发电位。

[0941] 实验时段的时间表

[0942] 在实际实验之前两周内进行的训练时段中,受试者开始熟悉实验条件和过程。具体地,训练呼吸技术,通过所述技术可以在刺激过程中避免鼻腔内的呼吸流(咽喉闭合)。否则呼吸流可能影响诱发电位的测量,将不可能研究瞬时特征。

[0943] 在药物给药后 6 小时的时期进行镇痛度量测量。在每个研究中,进行 4 个镇痛度量时段。

[0944] 时段 0 :基线,恰在研究药物给药前

[0945] 时段 1-3 :研究药物给药后 1、3 和 6 小时

[0946] 一个时段持续 36 分钟。

[0947] 在前 20 分钟中应用 40 个阶段性 CO₂ 刺激 (20 个 70%浓度的刺激和 20 个 60%浓度的刺激,刺激间间隔 30s)。应答于这些刺激,记录疼痛相关电位和主观强度估计。其后诱发持续性痛 16 分钟,受试者须评价钝性灼痛的强度。

[0948] 鼻粘膜的阶段性疼痛刺激

[0949] 在左鼻孔中存在的温度 (36.5°C) 和湿度 (80%相对湿度) 受控的恒流空气流中混合 CO₂ 刺激 (刺激持续时间 200ms,刺激间间隔 30s)。如先前的出版物所证明的,进行 CO₂ 刺激不同时激活鼻粘膜中的机械感受器或温度感受器。在阶段性刺激之间的间隔中,受试者进行显示屏上的简单的追踪任务。他们须使用操纵杆使小方块保持在随机到处移动的较大的方块内。

[0950] 鼻粘膜的持续性疼痛刺激

[0951] 在阶段性刺激期之后,通过温度 (32°C)、流量 (8L * min⁻¹) 和湿度 (20%相对湿度) 受控的干燥空气流在右鼻孔中诱发持续性痛 16 分钟。

[0952] 4.2 药代动力学参数

[0953] 由羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮、纳洛酮、6-β-纳洛醇、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和纳洛醇-葡萄糖苷酸的血浆浓度计算以下药代动力学参数:

[0954] • 从给药时间至最后一个可测量浓度测得的血浆浓度时间曲线下的面积 (AUC_t);

[0955] • 从给药时间至无穷大测得的血浆浓度时间曲线下的面积 (AUC_{INF});

[0956] • 观察到的最高血浆浓度 (C_{max});

[0957] • 观察到最高血浆浓度的时间 (t_{max});

[0958] • 末期速率常数 (λ_Z);末期半衰期 (t_{1/2Z});

[0959] 使用线性梯形法计算 AUC_t。可能时,使用确定在末端对数-线性期中的点估计末期速率常数。

[0960] 由 Ln2 与 λ_Z 的比例测定半衰期值 (t_{1/2Z})。由最终观察血浆浓度 (C_{1_{ast}}) 与 λ_Z 的比例计算最后一个测量点与无穷大之间血浆浓度-时间曲线下的面积。将其与 AUC_t 相加获得给药时间和无穷大之间的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{INF})。

[0961] 使用混合效果线性模型分析每一个分析物的 AUC_t、AUC_{INF} (如果可得的话) 和 C_{max} 的对数转换数据,其中使用治疗方式、顺序和阶段的固定期限和受试者的随机期限。假定满足复合对称性。由治疗方式的 LS 平均值的指数估计治疗群的几何平均值。通过将目的比

较的治疗最小均方之间的差异（测试 - 参照）指数化来估计治疗群几何平均值的比值，并计算比值的 90% 置信区间。

[0962] 还使用混合效果线性模型分析 t_{\max} 、 λZ 和 $t_{1/2Z}$ 数据，其中使用治疗方式、顺序和阶段的固定期限和受试者的随机期限。假定满足复合对称性。通过治疗方式的 LS 平均值估计治疗群的平均值。由最小均方值计算目的比较的治疗差异及其相关的 90% 置信区间。

[0963] 相对全身利用率 (Freit 和 FreIINF) 和 C_{\max} 比值分别得自以下羟考酮、去甲羟考酮和羟吗啡酮的目的比较中定义的差异的 AUCt、AUCINF 和 C_{\max} 值的比值：

[0964] • Oxynal20/5A 比羟考酮 PR D

[0965] • Oxynal20/15B 比羟考酮 PR D

[0966] • Oxynal20/45C 比羟考酮 PR D

[0967] 相对全身利用率 (Freit 和 FreIINF) 和 C_{\max} 比值分别得自以下纳洛酮、6- β -纳洛醇、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和纳洛醇-葡萄糖苷酸的目的比较中定义的差异的 AUCt、AUCINF 和 C_{\max} 值的剂量调整比值：

[0968] • Oxynal20/15B 比 Oxynal20/5A

[0969] • Oxynal20/45C 比 Oxynal20/5A

[0970] 由于给予安慰剂治疗时不应存在任何羟考酮或纳洛酮，因此本分析中仅包括 4 种治疗剂。

[0971] 使用 WinNonlin 企业版 4.1 版进行所有的药代动力学计算。

[0972] 4.3 效力评估 / 药效学测量

[0973] 疼痛相关诱发电位

[0974] 参照连接的耳垂 (A1+A2) 记录来自国际 10/20 系统的 5 个位置 (Cz、C3、C4、Fz 和 Pz；见图 40) 的 EEG。由额外的位点监测可能的眨眼假象 (Fp2/A1+A2)。以 250Hz 的频率采样 2040ms 持续时间的刺激相关 EEG 段（通带 0.2-30Hz，刺激前阶段 512ms）。接着将记录的模拟 EEG 段转换成数字并电子归档。分别计算每个记录位置的平均值，弃去所有的眨眼污染记录。通过该过程获得应答于疼痛 CO₂ 刺激的疼痛相关诱发电位。测量基线至峰的幅度 P1、N1 和 P2、峰至峰的幅度 P1N1 和 N1P2 以及 P1、N2 和 P2 的延迟。只要在数据分析中使用测量时间时，均使用时段的中间时间。图 40 展示了疼痛相关诱发电位的组成。

[0975] 阶段性痛的强度估计

[0976] 进行每次 CO₂ 刺激后 3-4 秒，受试者将感知的强度与每个试验日第一个时段开始时的标准刺激 (70% 体积 / 体积 CO₂) 进行比较。通过计算机显示器上显示的直观类比标度评价疼痛强度（见图 39）。标准刺激的强度定义为 100 估计单位 (EU)。以时段的中间时间作为测量时间。对每个浓度分别评估 CO₂ 刺激的强度估计 (60% 和 70%)。在试验日时，相对于基线值评估每个治疗后时段的评价。时段的中间时间视为测量时间。

[0977] 持续性痛的强度估计

[0978] 如阶段性刺激中所述估计持续性刺激诱发的疼痛强度。受试者在 16 分钟的刺激期中每 30 秒评价疼痛强度。由于在先前的研究中持续性痛在刺激 8 分钟后到达稳态，因此仅分析 16 分钟刺激期中后一半的估计。对于进一步的统计学评估，对每个时段计算单个估计的平均值。刺激期后一半的中间时间视为测量时间。

[0979] 4.4 安全性评估

[0980] 安全性评估由所有的不良事件和严重不良事件、研究前和研究后血液学、生物化学、尿值、ECG 和身体检查以及定期测量生命体征（包括血氧饱和度）的记录组成。

[0981] 不良事件

[0982] 不良事件 (AE) 为在时间上与使用（研究的）医药产品相关的不利的非意向性体征（包括异常实验室所见）、症状或疾病，不管是否与该（研究的）医药产品相关。

[0983] 在每个药效学评估时间询问非导向性问题，即“你感觉如何？”。如果出现 AE，研究者决定受试者是否进一步参加研究。在中断的情况下，受试者停止接受研究药物，并随访至健康状态恢复至基线值。在此时进行研究结束的身体检查、12 导联 ECG、血液学、生物化学和尿分析。

[0984] 记录接受研究药物的受试者在研究中出现的所有不良事件。对于每个不良事件，记录以下信息：

[0985] • 描述（如头痛）；

[0986] • 开始日期；

[0987] • 持续时间（分钟、若干小时、一天、若干天、>一周、正在进行）； • 强度（轻度、中度、重度）；

[0988] • 行为（无、加强观察）；

[0989] • 因果关系（可能，不太可能，不可评估）；

[0990] • 频率（一次，有时，经常）；

[0991] • 严重性（不严重，严重）。

[0992] 研究者仔细评估受试者的评论和对治疗的反应，以判断不良事件的真实性质和严重程度。研究者在所有可用信息的基础上评估 AE 与研究药物的因果关系。

[0993] 严重和 / 或意外不良事件

[0994] 如果遇到严重不良药物事件的证据，则由负责研究者给予适当的支持性和 / 或确定性治疗。在解释不良事件病因学的尝试中根据需要使用临床、实验室和诊断措施。研究人员密切随访受试者，直至可通过 Le. 实验室检查获得的数据证明从 SAE 中完全恢复。采用适当的治疗措施并记录反应。

[0995] 严重不良事件 (SAE) 是任何剂量下发生的任何不利的医学事件，所述事件：

[0996] • 导致死亡；

[0997] • 危及生命；

[0998] • 需要住院病人住院治疗或延长已有的住院治疗；导致永久性或重大残疾 / 无能力。

[0999] 根据研究方案中所述定义，意外不良事件是其性质或严重程度与可用的产品信息（即许可前产品的研究者的小册子或已许可产品的药品说明书 / 产品特征概述）不一致的不良事件。

[1000] 5. 效力 / 药效学结果

[1001] 主要效力结果

[1002] 本研究的主要终点为：

[1003] • 疼痛相关诱发电位 (EEG)

[1004] • 阶段性痛的强度估计

- [1005] • 持续性痛的强度估计
- [1006] 疼痛相关诱发电位
- [1007] 可以对于以下参数显示活性治疗剂的统计学显著的总体效果：
- [1008] • 用 70% CO₂ 刺激后记录位置的幅度 P1 降低
- [1009] -Cz：
- [1010] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使幅度显著降低
- [1011] - 未观察到显著的纳洛酮效应，无显著的纳洛酮
- [1012] • 用 70% CO₂ 刺激后记录位置的延迟 P1 提高
- [1013] -C3：
- [1014] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1015] - 与安慰剂相比，施用 Oxynal (羟考酮 / 纳洛酮) 20/5、20/45 和单独的羟考酮后提高显著
- [1016] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1017] -C4：
- [1018] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟显著提高
- [1019] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1020] -Fz：
- [1021] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1022] - 与安慰剂相比，施用 Oxynal 20/5、20/45 和单独的羟考酮后提高显著
- [1023] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1024] -Pz：
- [1025] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1026] - 与安慰剂相比，施用 Oxynal 20/5 和单独的羟考酮后提高显著
- [1027] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1028] -Cz：
- [1029] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1030] - 与安慰剂相比，施用 Oxynal 20/5 和单独的羟考酮后提高显著
- [1031] - 观察到纳洛酮效应
- [1032] - 与单独的羟考酮相比，施用 Oxynal 20/15 后提高显著较低
- [1033] • 用 70% CO₂ 刺激后记录位置的延迟 P2 提高
- [1034] -Cz：
- [1035] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1036] - 与安慰剂相比，施用 Oxynal 20/5、20/15 和单独的羟考酮后提高显著
- [1037] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1038] -Pz：
- [1039] - 与安慰剂相比，所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1040] - 与安慰剂相比，施用 Oxynal 20/5、20/15 和单独的羟考酮后提高显著
- [1041] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1042] • 用 60% CO₂ 刺激后记录位置的幅度 PIN1 降低

- [1043] -C4 :
- [1044] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使幅度降低
- [1045] - 与安慰剂相比,施用单独的羟考酮后降低显著
- [1046] - 可观察到剂量依赖性纳洛酮效应
- [1047] - 施用 Oxynal20/15 和 20/45 后,降低显著低于单独的羟考酮
- [1048] • 用 60% CO₂ 刺激后记录位置的延迟 P1 提高
- [1049] -C3 :
- [1050] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使延迟显著提高
- [1051] - 可观察到剂量依赖性纳洛酮效应
- [1052] - 与单独的羟考酮相比,施用 Oxynal20/45 之后提高显著较低
- [1053] -C4 :
- [1054] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1055] - 与安慰剂相比,施用 Oxynal20/5 和单独的羟考酮后提高显著
- [1056] - 可观察到剂量依赖性纳洛酮效应
- [1057] - 与单独的羟考酮相比,施用 Oxynal20/15 和 20/45 之后提高显著较低
- [1058] -Fz :
- [1059] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使延迟显著提高
- [1060] - 可观察到纳洛酮效应
- [1061] - 与单独的羟考酮相比,施用 Oxynal20/15 和 20/45 之后提高显著较低
- [1062] -Pz :
- [1063] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1064] - 与安慰剂相比,施用 Oxynal20/5 和单独的羟考酮后提高显著
- [1065] - 可观察到纳洛酮效应
- [1066] - 与单独的羟考酮相比,施用 Oxynal20/15 之后提高显著较低
- [1067] -Cz :
- [1068] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1069] - 可观察到剂量依赖性纳洛酮效应
- [1070] - 与单独的羟考酮相比,施用 Oxynal20/15 和 20/45 之后提高显著较低
- [1071] • 用 60% CO₂ 刺激后记录位置的延迟 P2 提高
- [1072] -Fz :
- [1073] - 与安慰剂相比,所有的活性治疗剂均使延迟提高
- [1074] - 与安慰剂相比,施用 Oxynal20/5 和 Oxynal20/15 后提高显著
- [1075] - 未观察到显著的纳洛酮效应
- [1076] 图 41 展示了对安全性群用 60%和 70% CO₂ 刺激之后疼痛相关诱发电位中距离基线的统计学显著的总体改变。
- [1077] 图 42 展示了对全分析群用 60% CO₂ 刺激之后记录位置 Cz 处的疼痛相关诱发电位和延迟 P1 距离基线的平均改变。
- [1078] 阶段性痛的强度估计
- [1079] 观察到用 70% CO₂ 进行的阶段性痛刺激的强度估计在施用活性治疗剂后降低。

45mg 剂量的纳洛酮看来部分拮抗羟考酮的效果。然而,与安慰剂相比,这些效果恰好未达到统计学显著性。

[1080] 表 29 展示了以治疗组划分的用 70% CO₂ 进行阶段性疼痛刺激的强度估计,距离基线的总体改变

[1081] 表 29 :用 70% CO₂ 进行阶段性疼痛刺激的强度估计 (以估计单位计),距离基线的总体改变 :安全性群

治疗剂	总体 治疗	Oxy PR	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45	安慰剂
平均值	-	-21.6	-36.1	-28.1	-8.1	2.1
SD	-	72.3	68.99	54.72	55.26	55.60
p值安慰剂	0.0735	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
p值Oxy PR	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	-

[1083] n. d. = 由于总体治疗效果不显著而未测定

[1084] 持续性痛的强度估计

[1085] 所有含有羟考酮的治疗剂均显示持续性痛强度估计的降低 (刺激期后半部分)。所有 4 种活性治疗剂的结果均显示与基线的统计学显著差异。不能区分不同纳洛酮剂量的效应。

[1086] 表 30 展示了持续性痛的强度估计,以治疗组划分的刺激期后半部分中测量的距离基线的总体改变。

[1087] 表 30 :持续性痛的强度估计 (以估计单位计),刺激期后半部分中测量的距离基线的总体改变 :安全性群

治疗剂	总体 治疗	Oxy PR	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45	安慰剂
平均值	-	-41.1	-57.6	-58.0	-57.0	4.9
SD	-	52.04	62.47	60.38	56.87	47.23
p值安慰剂	0.0005	0.0055	0.0002	0.0001	0.0005	-
p值Oxy PR	-	-	0.2822	0.2307	0.4017	-

[1089] 平均持续性痛分数 (治疗期后半部分) 随治疗时间距离基线的改变图示于图 43。

[1090] 临床药理学结果

[1091] 使用来自药代动力学群中所有受试者的数据进行药代动力学参数分析。

[1092] 羟考酮结果

[1093] -AUCt

[1094] 羟考酮平均 AUCt 值在治疗剂之间非常一致,范围从 Oxynal20/45 治疗剂的 213.6ng. h. /ml 至 Oxynal20/5 治疗剂的 239.6ng. h. /ml。

[1095] 就 AUCt 而言,每种 Oxynal 组合治疗剂均提供与参照治疗剂羟考酮 PR 片剂 20mg 等效的羟考酮利用率。基于 AUCt 的所有相对生物利用率计算的 90% 置信区间均在生物等效性可接受性的 80-125% 界限之内。

[1096] -t_{1/2Z}

[1097] 获得的羟考酮平均 t_{1/2Z} 范围从 Oxynal20/15 的 7.1h 至 Oxynal20/5 的 9.0h。

[1098] -AUCINF

[1099] 羟考酮的平均AUCINF值在治疗剂之间存在差异,范围从Oxynal20/45的221.1ng. h. ml⁻¹至Oxynal20/5的291.1ng. h. ml⁻¹。

[1100] 就AUCINF而言,Oxynal20/5组合治疗剂均提供与参照治疗剂羟考酮PR片剂20mg等效的羟考酮利用率。Oxynal20/15和OXN20/45组合治疗剂提供稍低于羟考酮PR片剂20mg的羟考酮利用率,相关90%置信区间在生物等效性可接受性下限以外。

[1101] -C_{max}

[1102] 羟考酮平均C_{max}值在治疗剂之间一致,范围从Oxynal20/45组合治疗剂的19.7ng./ml至Oxynal20/5治疗剂的23.9ng./ml。

[1103] 每种Oxynal组合治疗剂均提供与参照治疗剂羟考酮PR片剂20mg等效的羟考酮C_{max}。所有C_{max}比例计算值的90%置信区间均在生物等效性可接受性的80-125%界限之内。

[1104] -t_{max}

[1105] 中位数t_{max}值看来在所有治疗剂之间一致,范围从Oxynal20/15和羟考酮PR片剂的2.4h至Oxynal20/5和Oxynal20/45的3.1h。

[1106] 表31和32显示了羟考酮的药代动力学参数总结。

[1107] 表31:以治疗剂划分的羟考酮药代动力学参数总结:药代动力学全分析群

药代动力学参数	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45	羟考酮 PR
AUCINF (ng.h/m)				
N	11	12	13	13
算术平均值 (SD)	291.1 (93.08)	249.2 (53.55)	221.1 (36.36)	264.3 (58.13)
几何平均值	280.2	243.9	218.2	258.4
AUCt (ng.h/ml)				
N	16	18	17	19
算术平均值 (SD)	239.6 (79.29)	223.7 (55.35)	213.6 (40.55)	223.0 (48.26)
几何平均值	229.1	217.1	209.8	218.1
C_{max} (ng/ml)				
N	16	18	17	19
算术平均值 (SD)	23.9 (9.94)	21.3 (4.52)	19.7 (3.37)	21.4 (3.60)
几何平均值	22.6	20.9	19.4	21.2
t_{max} (h)				
N	16	18	17	19
算术平均值 (SD)	2.50 (0.966)	2.44 (1.149)	3.06 (1.919)	2.84 (1.740)
中位数 (最低,最高)	3.0 (1.00, 4.00)	2.0 (1.00, 5.00)	3.0 (1.00, 8.00)	2.0 (1.00, 6.00)
t1/2Z				
N	13	13	15	15
算术平均值 (SD)	8.99 (3.434)	7.12 (1.580)	7.84 (2.449)	8.66 (3.440)
中位数 (最低,最高)	(5.57, 17.31)	(3.90, 10.25)	(4.69, 13.75)	(4.75, 17.32)

[1109] 表32:羟考酮AUCt、AUCINF、C_{max}比例及t_{max}和t1/2Z差异总结:药代动力学全分析群

药代动力学 参数	Oxynal 20/5 羟考酮 PR	Oxynal 20/15 羟考酮 PR	Oxynal 20/45 羟考酮 PR
AUC_{0-∞} (ng.h/ml)			
比例 (%)	100.6	85.0	83.1
90% CI	89.2, 113.5	75.1, 96.3	73.4, 94.2
AUC_t (ng.h/ml)			
比例 (%)	104.9	99.1	98.3
90% CI	94.0, 117.0	89.3, 109.9	88.3, 109.5
[1110] C_{max} (ng/ml)			
比例 (%)	106.3	96.5	94.9
90% CI	95.0, 119.0	86.8, 107.4	85.0, 106.0
t_{max} (h)			
差异 (%)	-0.08	-0.37	0.30
90% CI	-0.88, 0.72	-1.13, 0.39	-0.49, 1.09
11/22			
差异 (%)	0.02	-2.49	-1.28
90% CI	-1.85, 1.90	-4.43, -0.55	-3.20, 0.64

[1111] 6. 结论

[1112] 主要效力结果

[1113] 在本研究中,使用疼痛模型作为疼痛评估系统。本模型允许定量测量疼痛相关诱发电位 (EEG) 和疼痛评价。在本研究中施用活性治疗剂引起应答于鼻粘膜疼痛刺激的疼痛相关诱发电位 (EEG) 中幅度 P1 和 P1N1 的显著降低以及延迟 P1 和 P2 的显著延长。这可以明确认为是阿片样物质镇痛效果的指示,并且已经用该实验疼痛模型在非阿片样物质和阿片样物质镇痛剂的多项研究中证实。

[1114] 在本研究中,在中央记录位点 C4 和 Cz 可见到羟考酮诱导的疼痛相关诱发电位幅度 (P1、P1N1) 的显著降低。在具有 μ -受体激动剂活性的阿片样物质的先期研究中已经获得了类似的结果。在所有记录位点均可见到羟考酮诱导的疼痛相关诱发电位延迟的提高,在延迟 P1 中最为显著,指示了在阿片样物质中通常观察到的镇痛效果。

[1115] 用 60% CO₂ 刺激后幅度降低的量为:与基线相比,20mg 羟考酮后 C4 处幅度 P1N1 为 35.3%,与 5mg 纳洛酮组合后为 24.5%,与 15mg 纳洛酮组合后为 23.7%,与 45mg 纳洛酮组合后为 12.8%。与使用相同模型的其他研究相比,羟考酮镇痛效果的程度与其他镇痛药相似。

[1116] 在本研究中,在施加 70% CO₂ 的强刺激之后,纳洛酮未在幅度 P1 (Cz) 中产生对羟考酮效果的显著逆转。施加 60% CO₂ 的弱刺激之后,纳洛酮在幅度 P1N1 (Cz) 产生了对羟考酮效果的显著的剂量依赖性逆转。纳洛酮对延迟的剂量依赖性效果在 60% CO₂ 刺激后的延迟 P1 (C4) 上最为明显,表明羟考酮效果的降低。在 70% CO₂ 刺激后的延迟 P1 上和在延迟 P2 上未观察到纳洛酮诱导的羟考酮效果逆转的明显指示。

[1117] 在本研究中表明,纳洛酮的剂量依赖性阿片样物质拮抗效应(幅度降低的逆转和延迟的延长)应答于较弱的刺激(60% CO₂) 时比应答于较强的刺激(70% CO₂) 时更为显著。

[1118] 作为结论,考虑健康志愿者中所有记录位置的疼痛相关诱发电位结果,有指示表明纳洛酮在阿片样物质羟考酮引起的典型幅度和延迟改变上的剂量依赖性影响。来自该疼

痛模型的数据似乎表明, (基于 20mg 羟考酮 PR) 不显著影响羟考酮镇痛效果 (EEG) 的纳洛酮 PR 剂量将低于 15mg。

[1119] 施用活性治疗剂之后观察到了用 70% CO₂ 进行阶段性疼痛刺激时强度估计的降低。45mg 剂量的纳洛酮似乎部分拮抗了羟考酮的效果。然而, 与安慰剂相比, 这些效果恰好未达到统计学显著性。

[1120] 与安慰剂相比, 施用活性治疗剂之后持续性痛的强度估计显著降低。然而, 没有证据显示纳洛酮效果的拮抗作用。反应偏向可能在这种情况下发挥了作用。一旦受试者经历阿片样物质效应之后, 他们似乎将估计归入同一水平。

[1121] 药代动力学结果

[1122] 预计低口服生物利用率会使得无法对纳洛酮进行完整的药代动力学评估。这由低纳洛酮浓度证实, 意味着不可能对多数接受 Oxyna120/5 的受试者估计 AUCt 值, 或对任一剂量强度估计 AUCINF 值。纳洛酮 -3- 葡萄糖苷酸以高得多的浓度存在于血浆中。与 OXN 的其他药代动力学研究一样, 开放组合治疗剂中纳洛酮组分的结论基于纳洛酮 -3- 葡萄糖苷酸的参数。

[1123] 每种治疗剂可提供相似量的羟考酮。AUCt 值不受纳洛酮剂量提高的影响。AUCINF 值随纳洛酮剂量的提高而略有降低; 生物利用率评估显示 Oxyna120/5 提供与羟考酮 PR 等效的羟考酮利用率, 而 Oxyna120/15 和 20/45 生物利用率评估的 90% 置信区间都低于生物等效性可接受性的下限。纳洛酮剂量的提高对羟考酮平均剂量调整 C_{max} 值没有影响。

[1124] 7. 概述

[1125] 主要效力结果的结论

[1126] • 可以在实验疼痛模型中证明含不同剂量阿片样物质拮抗剂纳洛酮 PR 的羟考酮 PR 的镇痛效果, 所述模型基于用 CO₂ 刺激鼻粘膜后的诱发电位。幅度的降低在先期用该模型研究的其他阿片样物质的范围内。纳洛酮的剂量依赖性阿片样物质拮抗效应 (逆转疼痛相关诱发电位幅度的降低和延迟的延长) 应答于较弱的刺激 (60% CO₂) 时比应答于较强的刺激 (70% CO₂) 时更为显著。

[1127] • 施用活性治疗剂之后观察到了用 70% CO₂ 进行的阶段性疼痛刺激中强度估计值的降低。45mg 剂量的纳洛酮似乎部分拮抗了羟考酮的效果。与安慰剂相比, 这些效果未达到统计学显著性。此外, 这仅在存在低量羟考酮时适用。这在 2 : 1 比例的羟考酮与纳洛酮中不应观察到。

[1128] • 与安慰剂相比, 持续性痛的强度估计值在施用活性治疗剂之后显著降低。没有证据显示纳洛酮效果的拮抗作用。

[1129] 药代动力学结论

[1130] • 每种活性治疗剂的羟考酮利用率相似, 提示共施用纳洛酮 PR 片剂对羟考酮药代动力学没有影响。

[1131] 实施例 5 : 促成戒断

[1132] 1. 目的

[1133] 本研究的总体目标为测定与纳洛酮以 2 : 1 比例共施用的静脉内羟考酮是否会在身体依赖于羟考酮的大鼠中促成阿片样物质戒断体征, 并继而证实 OXN 组合作为防止胃肠外滥用的产品。

[1134] 2. 测试动物

[1135] 雄性 Sprague Dawley 大鼠得自 Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Indiana) 并适应一周。随机化之前,将动物称重并详细检查生理疾病的体征。使用随机数发生器 (University of Dublin, Trinity College) 将认为可接受的动物随机分配到组中。体重的可接受范围为平均值 $\pm 10\%$ 。记录动物体重。未选择进行本研究的动物的治疗情况归入研究数据记录中。对于本方案,使用从 1、2、3... 开始的耳夹识别号码鉴别大鼠。笔记本上以 VCU 动物号 (VAN) 1、2、3 鉴别这些大鼠。

[1136] 3. 研究设计、测试治疗剂、剂量和给药模式

[1137] 通过手术植入渗透泵赋予 Sprague Dawley 大鼠 (8 只 / 组) 对羟考酮的身体依赖性,所述泵以 1.5mg/kg/h 皮下输入羟考酮 7 天。由于镇痛耐受性在身体依赖性的发生中同时发生,耐受大鼠 (4.8mg/kg) 中羟考酮的镇痛 ED₈₀ 值提供了可计量的羟考酮剂量,以所述剂量为基础建立 2 : 1 的羟考酮 / 纳洛酮比例。对分离的一组大鼠进行载体 : 纳洛酮的静脉内给药,并与施用 0XN 的组进行比较。在依赖性动物中测量 60 分钟观察期中羟考酮和纳洛酮的血浆水平。

[1138] 剂量制备和验证

[1139] 将盐酸羟考酮溶于等渗盐水。在给药后 60 分钟内从每个给药溶液中取一个 2-5mL 的样品。

[1140] 初次接受阿片样物质的大鼠中静脉内羟考酮抗感知伤害效应的过程

[1141] 使用 51°C 温水尾回缩测试在 8 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠的组中获得基线尾回缩延迟,其中将尾浸入至 7cm 点并测量大鼠从水中缩回尾的时间,以秒计。接着对两个组静脉注射施用等渗盐水或羟考酮并在给药后 2.5、5、10、15、20、30、40、50 和 60 分钟重复测试。使用 15 秒的截止延迟以防止发生任何组织损伤。记录尾缩回延迟并将数据转换为最高可能效果的百分比 (% MPE)。

[1142] 初次接受实验动物中的静脉内羟考酮剂量应答

[1143] 构建剂量应答曲线以测定静脉内施用羟考酮的 ED₈₀ 值。使用 51°C 温水尾回缩测试在 8 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠的组中获得基线尾回缩延迟。对各组大鼠施用增加剂量的羟考酮 (即 0.15、0.25、0.35、0.45 和 0.6mg/kg),并在 10 分钟后在羟考酮抗感受伤害的峰值时间进行测试。记录尾缩回延迟并将数据转换为最高可能效果的百分比 (% MPE)。使用最小平方线性回归分析来分析剂量应答曲线,其后计算 ED₈₀ 值 (即在温水尾回缩测试中引发 80% MPE 的羟考酮剂量)。使用最小平方线性回归分析计算这些值,其后计算 95% 置信区间。

[1144] 手术操作

[1145] 如 3.1 章节中所述将动物随机化并适应 1 周。载体对照泵含有无菌过滤等渗盐水。如 DURECT Corp., Cupertino, CA 的 "Alzet Osmotic Minipumps: Technical Information Manual" 中所述将羟考酮溶液装入 Alzet 2ML1 渗透微型泵。在将装满的泵植入大鼠前,通过在 37°C 将其放入无菌等渗盐水中进行预处理 3h。用异氟烷 USP (Henry Schein, Inc. Melville, NY, U. S. A.) 短暂麻醉大鼠,以植入以 10mL/h 的速率递送的 2ML1 渗透微型泵。麻醉诱导后 (标志为没有正向反射和捏足反应)。使用无菌剪刀剪开 1.5cm 的切口,用止血钳沿尾部方向在皮肤下进行扩张以打开用于安置泵的皮下空间。接着将无菌 2ML1 泵插入皮

下并移动至背部。将大鼠放回本来的笼子并监测,直至其完全从麻醉中恢复。泵递送在 4h 开始 (DU REGT Corp.), 给大鼠 1h 从麻醉中恢复。因此时间零点在植入泵后 1h 开始。每日监测大鼠的不良应激体征、药物毒性或手术位点的问题。

[1146] 植入试验 (羟考酮输入)

[1147] 进行了植入试验,其中以 1.25、1.5、1.75 和 2.0mg/kg/h 的速率对大鼠输入羟考酮 7 天。接着用预计获得 50% MPE 镇痛效果的羟考酮剂量攻击大鼠,所述剂量是植入载体泵的大鼠中羟考酮的 ED₅₀ 值的 10 倍 (例如载体 -P ED₅₀ 值 = 0.32mg/kg, 因此 10 倍 = 3.2mg/kg)。如果攻击剂量获得了高于 50% 的 % MPE 值,则预计的耐受性水平低于 10 倍。如果所述值低于 50%,则预计的耐受性水平高于 10 倍。选择攻击引发约 50% MPE 的输入剂量作为耐受性的 10 倍模型。基于我们的研究,当用 3.2mg/kg 羟考酮 (是载体 -P 组的 ED₅₀ 值的 10 倍) 攻击时,1.5mg/kg/h 获得了接近 50% 的 MPE。

[1148] 羟考酮耐受性的形成

[1149] 将若干组的大鼠植入以 1.5mg/kg/h 输入羟考酮 7 天的 2ML1 泵。此后,用提高剂量的羟考酮攻击各个组 (8 只 / 组),以构建计算 ED₈₀ 值的剂量应答曲线。在羟考酮泵和载体泵组之间进行效价比测定。计算出的 ED₈₀ 值用于计算如上所述在羟考酮依赖性大鼠中促成戒断的 2 : 1 比例的羟考酮 : 纳洛酮。

[1150] 在羟考酮依赖性大鼠中促成戒断

[1151] 本实验的目的是测定由 2 : 1 比例静脉内施用的羟考酮 : 纳洛酮引起的纳洛酮促成的戒断的程度。在该模型中,如上文测定的得自羟考酮耐受大鼠的镇痛 ED₈₀ 剂量作为测试剂量,而纳洛酮将以羟考酮 ED₈₀ 剂量的二分之一进行测试,以保持 2 : 1 的比例。如上所述将大鼠植入以 1.5mg/kg/h 输入盐水载体或羟考酮 7 天的 Alzet2ML1 渗透微型泵。7 天后,对大鼠静脉注射 2 : 1 比例的羟考酮 : 纳洛酮或载体 - 纳洛酮,并立即置于观察室中评估纳洛酮促成的戒断的体征。植入羟考酮泵的大鼠的完整参数设计需要用载体 : 载体和羟考酮 : 载体测试大鼠。此外,参数设计需要用羟考酮 : 纳洛酮 2 : 1、载体 : 纳洛酮、羟考酮 : 载体和载体 : 载体测试载体泵大鼠 (见表 33)。

[1152] 表 33 : 参数研究设计

组	N 动物数	Alzet 泵 2ML1	攻击剂量 (mg/kg, i.v.)	时间(分钟)	
[1153]	1	8	载体	载体: 载体	时程 (1至60分钟)
	2	8	载体	载体: 纳洛酮	
	3	8	载体	ED ₈₀ 羟考酮: 载体	“
	4	8	载体	ED ₈₀ 羟考酮: 1/2纳洛酮	“
	5	8	羟考酮(1.5 mg/kg/h)	载体: 载体	时程 (1至60分钟)
	6	8	羟考酮(1.5 mg/kg/h)	载体: 纳洛酮	
	7	8	羟考酮(1.5 mg/kg/h)	ED ₈₀ 羟考酮: 载体	“
	8	8	羟考酮(1.5 mg/kg/h)	ED ₈₀ 羟考酮: 1/2纳洛酮	“

[1154] 评估静脉内施用药物的大鼠中的身体依赖性体征,接着立即放回其本来的笼子进行 60 分钟观察期。使用下文表 37 所述的 Gellert-Holtzman 标度评估大鼠的纳洛酮促成戒断体征。表格划分为分级体征和检查体征,并给予权重因子。在 60 分钟观察期中评估大鼠的这些体征,集中分数并对每只大鼠给予综合性总体分数。通过在 60 分钟中每 15 分钟间隔时间将逃脱尝试和湿狗样抖动的分级体征组合进分级体征的单一分数中来分析数据。在 60 分钟中每 15 分钟时间间隔分析检查体征。

[1155] 表 34 :促成戒断体征的 Gellert-Holtzmann 数值标度和权重因子

	体征	权重因子
	分级体征	
	2.5小时内的体重减轻 (每个高于对照大鼠体重减轻的1.0%)	1
	(逃脱尝试数)	
	2-4	1
	5-9	2
	10或更多	3
	腹部收缩数(每一次)	2
[1156]	湿狗样抖动数	
	1-2	2
	3或更多	4
	检查体征	2
	腹泻	2
	面部肌束震颤或牙齿震颤	2
	吞咽动作	7
	多涎	5
	血泪症	2
	上睑下垂	3
	姿势异常	3
	勃起或射精	3
	易激惹	3

[1157] 时间过程和剂量应答

[1158] 在对初次接受实验的动物施用的静脉内羟考酮的时间过程中记录尾缩回延迟。将数据转换为最大可能效果的百分比% MPE,其如下计算: % MPE = [(测试 - 基线)/(15 - 基线)] × 100。使用双因子重复测量 ANOVA 分析时间过程数据,其后使用 Turkey 测试 (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) 进行事后分析。分析数据以确定哪些羟考酮时间点与基线(即药物应答前)存在显著差异,以及哪些时间点在各个时间点与各个盐水对照存在显著差异。使用最小平方线性回归分析来分析剂量应答曲线。使用用于输入数据的 PharmTools V1.1.27 软件完成 95% 置信限的 ED₅₀ 值的计算。

[1159] 总体评价分数:

[1160] 以 15 分钟的时间间隔对大鼠评估分级和检查体征,总计 60 分钟。对逃脱尝试和湿狗样抖动的分级体征计数,而检查体征如腹泻、多涎、血泪症等则记录为在 15 分钟期间中存在或不存在。分级和检查体征均基于 Gellert 和 Holtzman 的研究 (1978) 给予数值分数,将每只动物的总值相加以提供总体评价。使用双因子 ANOVA 分析这些数据,其后使用 Turkey 测试 (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) 进行事后分析,以确定与施用相同治疗剂的载体泵大鼠相比,迅速施用载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮的羟考酮泵大鼠是否引发了显著的总体评价分数。此外,分析还确定羟考酮泵大鼠中的总体评价分数是否在施用载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮的组间存在显著差异。

[1161] 分级戒断体征

[1162] 将逃脱尝试和湿狗样抖动的分级体征计数,基于这些数据使用双因子 ANOVA 进行最终统计学分析,其后使用 Turkey 测试进行事后分析,以确定与施用相同治疗剂的载体泵大鼠相比,迅速施用载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮的羟考酮泵大鼠是否引发了显著的分级戒断体征。此外,分析还确定羟考酮泵大鼠中的分级戒断体征是否在施用载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮的组间存在显著差异。

[1163] 体重减轻

[1164] 获得施用药物前和施用药物后 2.5h 的体重,以计算由药物治疗引起的体重减轻百分比(即[基线-2.5h后]/基线) $\times 100 = \%$ 体重减轻)。使用双因子 ANOVA 分析%体重减轻数据,其后使用 Turkey 测试进行事后分析,以确定与施用相同治疗剂的载体泵大鼠相比,迅速施用载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮的羟考酮泵大鼠是否引发体重减轻的显著降低。此外,分析还确定羟考酮泵大鼠中的%体重减轻值是否在施用载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮的组间存在显著差异。

[1165] 检查体征

[1166] 还在 0-15、15-30、30-45 和 45-60 分钟的每个时间间期内对阿片样物质戒断中检查体征的发生率进行统计学分析。使用列联表 Person 卡方分析(Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) 评估 χ^2 值来分析每个时间间期内的数据。超过 7 的临界值 14.1 的 χ^2 值认为对于该检查行为体征是统计学显著的间期。

[1167] 药代动力学

[1168] 将颈静脉插管的另一组大鼠(8只/组)用于药代动力学分析。如 3.1 章节所述将颈静脉插管的 Sprague Dawley 大鼠(Taconic, Germantown, NY) 随机分入两组并适应一周。与主要研究中所有其他组的动物类似,如 3.5 章节所述将 PK 动物植入 2ML1 渗透微型泵,并以 1.5mg/kg/h 的速率输入羟考酮 7 天。在第 7 天,一组接受静脉注射的载体以测定 2ML1 渗透微型泵提供的羟考酮血浆浓度。第二组以 2:1 比例静脉内施用羟考酮:纳洛酮。

[1169] 采血

[1170] 在给药前、给药后 5、15、30、45、60 和 75 分钟通过颈静脉插管从每只大鼠采集约 1mL 血。

[1171] 样品分析方案概述

[1172] 获得血浆样品并使用两种与质谱串联的液相层析(LC-MS/MS) 法分析羟考酮和纳洛酮。第一种方法用于量化浓度曲线范围从 0.500 至 50.0ng/mL 的羟考酮,使用 0.100mL 样品体积。第二种方法用于量化浓度曲线范围从 0.050 至 25.0ng/mL 的纳洛酮,使用 0.100mL 血浆体积。

[1173] 药代动力学分析

[1174] 使用 WinNonlin4.1 版(Pharsight Corporation) 由给药后获得的个体血浆浓度数据测定非房室药代动力学度量。该程序使用 Gibaldi 和 Perrier(参考 7.2) 所述的标准方法分析数据。任何低于该测定的定量下限(LLoQ) 的值均从药代动力学分析中排除。通过线性梯形法则估计血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC)。使用 Microsoft Excel2003 进行平均值计算、描述性统计学和统计学分析;p \leq 0.05 时认为是统计学显著。

[1175] 4. 结果

[1176] 4.1 药理学

[1177] 初次接受实验的动物中静脉内羟考酮抗受到伤害时间过程研究和剂量应答

[1178] 如图 44 所示,与静脉注射施用等渗盐水载体大鼠相比,对雄性 Sprague-Dawley 大鼠静脉内施用 0.3mg/kg 羟考酮游离碱(0.35mg/kg 盐酸盐)引起 51°C 温水尾缩回测试中显著的抗受到伤害。双因子重复测量 ANOVA 证明显著的药物治疗 X 重复测量相互作用 $F(1, 9) = 16.12, P < 0.001$ 。使用 Turkey 测试进行的事后分析显示在 2.5 分钟的第一个测试点存在抗受到伤害,并且显著高于基线延迟达 40min。然而,抗受到伤害在 50 分钟时间点显著高于载体组。抗受到伤害的峰值时间测定为 10min。最后,没有在大鼠中记录明显的体征,如镇静、在运动控制上的效应、呼吸或毒性。

[1179] 产生剂量-应答曲线以测定静脉内施用的羟考酮的 ED_{80} 值。如图 45 所示,接着通过对大鼠组静脉内施用剂量逐渐提高的羟考酮并在 10 分钟时进行测试来构建羟考酮剂量-应答曲线。如图 45 所示,静脉注射施用的羟考酮引起 51°C 尾缩回测定中的剂量依赖性抗受到伤害。使用最小平方线性回归分析来分析剂量应答曲线。使用用于输入数据的 PharmTools V1.1.27 软件中包含的方法完成 95% 置信限的 ED_{80} 值的计算。羟考酮游离碱的 ED_{80} 值为 0.41mg/kg (95% CL 为 0.38 至 46)。

[1180] 手术动物中的剂量应答-植入试验

[1181] 将以 10 μ L/h 速率输入等渗盐水 7 天的 Alzet2ML1 泵通过手术植入大鼠。这些大鼠命名为植入载体泵的大鼠,以作为对照大鼠。植入 Alzet 泵 7 天后,羟考酮的效力与初次接受实验大鼠相比稍有降低。由于诸如手术、恒量输入以及甚至泵的物理存在的变量对尾缩回反应的影响,在多数 Alzet 泵植入研究中通常可见到效力的轻微降低。因此,耐受性的统计学比较在植入羟考酮泵的大鼠 VS 和植入载体泵的大鼠之间进行,因为作为潜在混淆排除了手术植入的泵的影响。

[1182] 进行植入试验以估计可引发羟考酮剂量-应答曲线中 8 至 10 倍右移的羟考酮输入剂量。发现 1.5mg/kg/h 提供了近似于引发 10 倍水平抗受到伤害耐受性估计线的最接近的输入剂量。1.75 和 2.0mg/kg/h 的输入剂量将导致高得多的耐受性水平,而 1.25 将导致较低水平的耐受性。

[1183] 耐受动物中的剂量应答

[1184] 由于期望在 7 天的输入期之后出现 8 至 10 倍水平的耐受性,因此选择 1.5mg/kg/h 的羟考酮输入剂量。如下文表 36 所示,7 天的羟考酮输入导致耐受,由羟考酮剂量应答曲线显著的 8.5 倍右移所指出。将以 1.5mg/kg/h 输入盐水或羟考酮 7 天的 2ML1 泵手术植入大鼠。接着在静脉内施用羟考酮后在 51°C 温水尾缩回测试中测试大鼠,以构建剂量-应答曲线。发现羟考酮 ED_{80} 为 4.82mg/kg。因此,选择相应的纳洛酮剂量为 2.4mg/kg,以保持 OXN2 : 1 的比例。

[1185] 羟考酮依赖性大鼠中使用 2 : 1 比例的羟考酮 : 纳洛酮产生纳洛酮促成的戒断

[1186] 进行实验以测量羟考酮依赖性大鼠中以 2 : 1 比例静脉注射施用羟考酮 : 纳洛酮之后的阿片样物质成瘾体征(即戒断体征)。该模型的目的是复制羟考酮 : 纳洛酮通过静脉注射途径可能的滥用,并证明身体依赖性大鼠会显示显著的成瘾。通过手术植入以 1.5mg/kg/h 输入羟考酮 7 天的 2ML1 渗透泵赋予 Sprague Dawley 大鼠对羟考酮的身体依赖性。在测试当天,以 2 : 1 的比例对大鼠静脉内施用抗受到伤害 ED_{80} 剂量的羟考酮 (4.8mg/

kg) 和 2.4mg/kg 的纳洛酮,并评估戒断体征 60 分钟。对另一组的 8 只大鼠施用“载体:纳洛酮”,其为等渗盐水中的 2.4mg/kg 纳洛酮。该组用于表示纳洛酮存在下的羟考酮抑制戒断的情况下身体依赖性的最大程度。

[1187] 总体评价分数

[1188] 图 46 展示了本研究中主要目的组的平均总体评价。本研究中的一些观察是值得注意的。首先,在施用羟考酮:纳洛酮或载体:纳洛酮的载体泵组中未观察到戒断体征,因此证明手术或泵的存在均不引起内源性阿片样肽的应激释放。

[1189] 其次,对羟考酮泵组施用载体:纳洛酮(2.4mg/kg)引起长时间的强戒断。戒断在前 15 分钟内非常强烈,接着以增量降低,但在 60 分钟观察全程中均保持显著升高。在注射 2:1 羟考酮:纳洛酮的大鼠中,戒断在前 15 分钟内很明显,然而总体评价分数显著低于载体:纳洛酮组。但是,在 60 分钟时 2:1 羟考酮:纳洛酮组的总体评价分数提高,从而使戒断显著高于载体:纳洛酮组。因此,不是羟考酮抑制戒断,而是羟考酮看来增强了纳洛酮促成的戒断的后期。

[1190] 分级戒断体征

[1191] 对逃脱尝试和湿狗样抖动的分级体征计数,基于这些数据使用双因子 ANOVA 进行最终统计学分析,其后使用 Turkey 测试进行事后分析。图 47 展示了本研究中主要目的组的平均分级体征。对羟考酮-泵组施用载体:纳洛酮(2.4mg/kg)引起短时间的强戒断,其在前 15 分钟内结束。在实验的剩余时间全程中不再存在显著的戒断。该效应是啮齿类中分级体征上典型的纳洛酮短时间效应。类似地,施用羟考酮:纳洛酮也在前 15 分钟内引起戒断。戒断在 30 至 45 分钟以非显著的低水平存在,但在 45 至 60 分钟的观察中提高至统计学显著水平。分级体征证明与纳洛酮一起共施用羟考酮增强了戒断的后期阶段。在这些条件下,纳洛酮可更有效地在 μ -阿片样物质受体上发挥迅速施用羟考酮的竞争性拮抗剂作用(见图 47)。

[1192] 体重减轻

[1193] 此外,长期输入羟考酮 7 天的大鼠在 2.5 小时的阶段期中发生显著的体重减轻,如图 48 所示。体重减轻是表明存在身体依赖性的经典戒断体征。统计学分析表明在载体:纳洛酮和羟考酮:纳洛酮组之间体重减轻百分比不存在显著差异。

[1194] 戒断检查体征

[1195] 还在每个时间间期内对阿片样物质戒断中检查体征的发生率进行统计学分析,如表 35 至 37(下文)所示。该研究中一些条目是值得注意的,应进行进一步描述。首先,纳洛酮在任何载体-泵组中均不促成戒断,证明手术或泵的存在均不引起内源性阿片样肽的应激释放。其次,对于载体:纳洛酮组,大鼠经受了强戒断,发生了许多大鼠中曾经存在的最严重的依赖性体征——多涎和血泪症。此外,戒断的检查体征在 60 分钟时仍然存在。这些结果表明低得多的纳洛酮剂量也会通过静脉内给药途径高效促成戒断。第三,对于羟考酮:纳洛酮组,在 60 分钟观察期全程中羟考酮的存在均未缓解检查体征的表现。

[1196] 表 35 :0-15 分钟间期时首次接受实验的大鼠与羟考酮依赖性大鼠之间促成的戒断检查体征的比较

[1197]

初次接受实验大鼠				
时间间期:	0-15分钟	0-15分钟	0-15分钟	0-15分钟
攻击处理:	载体-P 载体:载体	载体-P 羟考酮:载体	载体-P 载体:纳洛酮	载体-P 羟考酮:纳洛酮
检查体征				
腹泻	0/8	0/8	0/8	0/8
面部肌束震颤或牙齿震颤	0/8	0/8	0/8	0/8
吞咽动作	0/8	0/8	0/8	0/8
多涎	0/8	0/8	0/8	0/8
血泪症	0/8	0/8	0/8	0/8
上睑下垂	0/8	0/8	0/8	0/8
姿势异常	0/8	0/8	0/8	0/8
勃起或射精	0/8	0/8	0/8	0/8
易激惹	0/8	0/8	0/8	0/8

[1198]

依赖性大鼠					
时间间期:	0-15分钟	0-15分钟	0-15分钟	0-15分钟	
攻击处理:	羟考酮-P 载体:载体	羟考酮-P 羟考酮:载体	羟考酮-P 载体:纳洛酮	羟考酮-P 羟考酮:纳洛酮	χ^2 值
检查体征					
腹泻	0/8	0/8	1/8	1/8	0.34
面部肌束震颤或牙齿震颤	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25.9
吞咽动作	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25.9
多涎	0/8	0/8	8/8*	4/8*	25.8
血泪症	0/8	0/8	8/8*	5/8*	26.6
上睑下垂	0/8	0/8	8/8*	7/8*	28.7
姿势异常	0/8	0/8	7/8*	5/8*	24.8
勃起或射精	0/8	0/8	6/8*	5/8*	23.0
易激惹	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30.0

[1199] 如 6/8, 15 分钟间期中表现该体征的大鼠数 / 组中大鼠数。

[1200] *p < 0.05, 列联表的 Pearson 卡方分析 (7df 的临界值 = 14.1)

[1201] 表 36 :15-30 分钟间期时首次接受实验的大鼠与羟考酮依赖性大鼠之间促成的戒断检查体征的比较

[1202]

初次接受实验大鼠				
时间间期:	15-30分钟	15-30分钟	15-30分钟	15-30分钟
攻击处理:	载体-P 载体:载体	载体-P 羟考酮:载体	载体-P 载体:纳洛酮	载体-P 羟考酮:纳洛酮
检查体征				
腹泻	0/8	0/8	0/8	0/8
面部肌束震颤或牙齿震颤	0/8	0/8	0/8	0/8
吞咽动作	0/8	0/8	0/8	0/8
多涎	0/8	0/8	0/8	0/8
血泪症	0/8	0/8	0/8	0/8
上睑下垂	0/8	0/8	0/8	0/8
姿势异常	0/8	0/8	0/8	0/8
勃起或射精	0/8	0/8	0/8	0/8
易激惹	0/8	0/8	0/8	0/8

[1203]

依赖性大鼠					
时间间期:	15-30 分钟	15-30 分钟	15-30 分钟	15-30 分钟	
攻击处理:	羟考酮-P 载体:载体	羟考酮-P 羟考酮:载体	羟考酮-P 载体:纳洛酮	羟考酮-P 羟考酮:纳洛酮	χ^2 值
检查体征					
腹泻	0/8	0/8	5/8*	4/8*	19.9
面部肌束震颤或牙齿震颤	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27.3
吞咽动作	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28.7
多涎	0/8	0/8	8/8*	6/8*	27.6
血泪症	0/8	0/8	2/8	2/8	0.62
上睑下垂	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30.0
姿势异常	0/8	0/8	6/8*	6/8*	24.4
勃起或射精	0/8	0/8	3/8*	0/8	15.9
易激惹	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30.0

[1204] 如 6/8, 15 分钟间期中表现该体征的大鼠数 / 组中大鼠数 .

[1205] *p < 0.05, 列联表的 Pearson 卡方分析 (7df 的临界值 = 14.1)

[1206] 表 37 :30-45 分钟间期时首次接受实验的大鼠与羟考酮依赖性大鼠之间促成的戒断检查体征的比较

初次接受实验大鼠					
时间间期:	30-45 分钟	30-45 分钟	30-45 分钟	30-45 分钟	
攻击处理:	载体-P 载体:载体	载体-P 羟考酮:载体	载体-P 载体:纳洛酮	载体-P 羟考酮:纳洛酮	
检查体征					
腹泻	0/8	0/8	0/8	0/8	
面部肌束震颤或牙齿震颤	0/8	0/8	0/8	0/8	
吞咽动作	0/8	0/8	0/8	0/8	
多涎	0/8	0/8	0/8	0/8	
血泪症	0/8	0/8	0/8	0/8	
上睑下垂	0/8	0/8	0/8	0/8	
姿势异常	0/8	0/8	0/8	0/8	
勃起或射精	0/8	0/8	0/8	0/8	
易激惹	0/8	0/8	0/8	0/8	

[1208]

依赖性大鼠					
时间间期:	30-45 分钟	30-45 分钟	30-45 分钟	30-45 分钟	
攻击处理:	羟考酮-P 载体:载体	羟考酮-P 羟考酮:载体	羟考酮-P 载体:纳洛酮	羟考酮-P 羟考酮:纳洛酮	χ^2 值
检查体征					
腹泻	0/8	0/8	5/8*	5/8*	21.3
面部肌束震颤或牙齿震颤	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27.3
吞咽动作	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30.0
多涎	0/8	0/8	4/8*	5/8*	19.9
血泪症	0/8	0/8	3/8*	4/8*	16.4
上睑下垂	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28.7
姿势异常	0/8	0/8	7/8*	6/8*	25.9
勃起或射精	0/8	0/8	2/8	1/8	0.5
易激惹	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30.0

[1209] 如 6/8, 15 分钟间期中表现该体征的大鼠数 / 组中大鼠数 .

[1210] *p < 0.05, 列联表的 Pearson 卡方分析 (7df 的临界值 = 14.1)

[1211] 4.2 药代动力学

[1212] 生命事件

[1213] 颈静脉插管的动物成功渡过了手术过程并植入了 2ML1 渗透微型泵。与用于戒断

观察的未插管动物相似,以 1.5mg/kg/h 的速率对其输入羟考酮 7 天。将其分为 2 组。在测试当天(第 7 天),第 1 组静脉内接受 OXN4.8/2.4mg/kg,而第 2 组动物仅施用载体以测定通过 2ML1 渗透微型泵用 7 天提供的羟考酮血浆浓度。

[1214] 羟考酮依赖性动物中的 OXN 药代动力学

[1215] 7 天的羟考酮泵输入之后,羟考酮平均 ($n = 6$) C_{max} 值为 429ng/mL,稳态的平均 AUC 值为 23621ng·min/mL。对依赖性动物静脉内施用 OXN4.8 : 2.4mg/kg 之后,羟考酮平均 ($n = 7$) C_{max} 值为 517ng/mL,平均 AUC_{0-75min} 值为 26443ng·min/mL。统计学分析(t 检验:双样本等方差假设和平均值的成对双样本分析)表明,静脉内施用载体或羟考酮:纳洛酮 4.8 : 2.4mg/kg 之后,羟考酮依赖性大鼠中的 C_{max} 和 AUC 值无显著差异。这可能是由于 75 分钟的短采样时间不足以检测两组之间的任何 PK 差异,特别是当两组在输入结束时均具有相对高水平的羟考酮时。

[1216] 对依赖性动物静脉内施用 OXN 之后,与戒断观察相关的平均 ($n = 7$) C_{max} 值对羟考酮为 517ng/mL,对纳洛酮为 124ng/mL,导致相应羟考酮:纳洛酮血浆比为 4.2 : 1。平均 AUC_{0-75min} 值对羟考酮为 26443ng·min/mL,对纳洛酮为 5889ng·min/mL,导致羟考酮:纳洛酮血浆比为 4.5 : 1。与药理学观察一致,静脉内施用 OXN 的动物中羟考酮:纳洛酮血浆个体比例在戒断的后期仍保持很低,例如 75 分钟的时间点显示的羟考酮:纳洛酮血浆比范围从 3 : 1 至 7 : 1。

[1217] 5. 结论

[1218] 以 60 分钟观察期全程中戒断的分级和检查体征衡量,静脉内施用 OXN 引起显著的纳洛酮戒断。事实上,与单独施用纳洛酮的大鼠相比,羟考酮:纳洛酮的 2 : 1 比例看来增强了戒断的后期。因此,羟考酮看来维持了纳洛酮促成的戒断的后期,而不是抑制戒断。低羟考酮:纳洛酮血浆比看来与 60 分钟观察期全程中的戒断相关。这与药理学观察一致,在所述药理学观察中,施用 OXN 的动物中羟考酮:纳洛酮血浆平均个体比在戒断的后期保持为低的。

[1219] 实验 6:生产规模扩大对羟考酮和纳洛酮药代动力学的影响

[1220] 1. 目的:

[1221] 本研究的目的是:通过比较作为主要测量的 AUC 比和 C_{max} 比在小规模批量生产的组合 PR 片剂 OXN10/5(含有 10mg 盐酸羟考酮和 5mg 盐酸纳洛酮)与大规模批量生产的 OXN10/5 之间建立羟考酮和纳洛酮(或代用品)的生物等效性。

[1222] 另一目的是:通过比较 AUC 比和,在小规模批量生产的组合 PR 片剂 OXN40/20(含有 40mg 盐酸羟考酮和 20mg 盐酸纳洛酮)与大规模批量生产的 OXN40/20 之间建立羟考酮和纳洛酮(或代用品)的生物等效性。

[1223] 2. 测试群

[1224] 纳入的受试者总数为 40。纳入标准为健康男性和女性、年龄 18-50 岁,无临床显著病史,其全科医师(如果有的话)确认其适于参与临床研究。

[1225] 3. 研究设计、测试治疗剂、剂量和给药模式

[1226] 施用的制剂

[1227] 施用与实施例 2 相同的制剂。

[1228] 研究设计

- [1229] 本研究为标签公开的单剂量随机 4 种治疗方式 4 阶段交叉研究。
- [1230] 测试治疗剂和给药模式
- [1231] 使用羟考酮 / 纳洛酮 PR 片剂 10/5 (OXN10/5) (含有 10mg 盐酸羟考酮和 5mg 盐酸纳洛酮的 PR 组合片剂) 和羟考酮 / 纳洛酮 PR 片剂 40/20 (OXN40/20) (含有 40mg 盐酸羟考酮和 20mg 盐酸纳洛酮的 PR 组合片剂)。测试治疗剂均为挤出配方,并以大规模批量生产。
- [1232] 治疗方式 A :在 10 小时过夜禁食后口服 4 片 OXN10/5 (大规模批量)
- [1233] 治疗方式 B :在 10 小时过夜禁食后口服 1 片 OXN40/20 (大规模批量)
- [1234] 参照治疗剂为羟考酮 / 纳洛酮 PR 片剂 10/5 (OXN10/5) (含有 10mg 盐酸羟考酮和 5mg 盐酸纳洛酮的 PR 组合片剂) 和羟考酮 / 纳洛酮 PR 片剂 40/20 (OXN40/20) (含有 40mg 盐酸羟考酮和 20mg 盐酸纳洛酮的 PR 组合片剂)。参照治疗剂均为挤出配方,并以小规模批量生产。
- [1235] 治疗方式 C :在 10 小时过夜禁食后口服 4 片 OXN10/5 (小规模批量)
- [1236] 治疗方式 D :在 10 小时过夜禁食后口服 1 片 OXN40/20 (小规模批量)
- [1237] 治疗持续时间和研究持续时间 :
- [1238] 筛选阶段 \leq 21 天,药代动力学采样在四个治疗阶段的每一个中进行 96 小时,在每个治疗阶段的给药之间有 7 天的清洗期,最后一个治疗阶段的给药后 7-10 天进行研究后评估,总计 49-52 天。
- [1239] 药物浓度的测量
- [1240] 各个研究阶段第 1 天给药前以及给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、24、28、32、36、48、72 和 96 小时 (每个给药阶段 22 个血样)。
- [1241] 如果受试者在给药后 12 个小时内发生呕吐,则在该研究阶段的其余时间中不再进行药代动力学采血。
- [1242] 生物分析法
- [1243] 通过有效的生物分析测定对血浆样品分析羟考酮、去甲羟考酮、羟吗啡酮和去甲羟吗啡酮、以及纳洛酮、6 β -纳洛醇、纳洛酮-3-葡萄糖苷酸和 6 β -纳洛醇葡萄糖苷酸。
- [1244] 药代动力学分析 :
- [1245] 以治疗剂描述性概述所有分析的药代动力学参数。由于仅汇集一个治疗阶段的数据,因此未进行其他药代动力学分析。
- [1246] 4. 结果
- [1247] 仅汇集一个治疗阶段的血浆浓度-时间数据,因此不可能在治疗剂间进行任何交叉。因此未进行比较任一治疗剂的正规统计学评估,而是限于描述性统计产生的药代动力学参数。
- [1248] 下文表 38 总结的平均参数表明,在相同强度的治疗组之间没有明显差异,并支持了小实验室规模与大生产规模批量之间没有相关差异。
- [1249] 表 38 :药代动力学参数

羟考酮平均药代动力学参数				
	OXN 40/20 大	OXN 40/20 小	4 x OXN 10/5 大	4 x OXN 10/5 小
AUCt (ng.h/mL)* (SD) n	501.8 (100.90) 7	502.4 (144.44) 8	485.0 (80.88) 5	423.5 (106.19) 5
AUCINF (ng. H/mL)* (SD) n	503.6 (100.69) 7	504.0 (144.52) 8	486.4 (81.34) 5	424.4 (106.36) 5
Cmax (ng./mL.)* (SD) n	37.40 (6.44) 7	39.23 (7.20) 8	38.22 (8.52) 5	35.36 (6.56) 5
tmax (h)** (范围) n	3.5 (1.5 - 6) 7	3.5 (2 - 5) 8	3.5 (2.5 - 5) 5	4 (1.5 - 5) 5
t1/2Z (h)* (SD) n	4.55 (0.77) 7	4.02 (0.89) 8	4.36 (0.83) 5	3.96 (0.67) 5
*算术平均值, 标准偏差 **中位数, 范围				
[1250] 纳洛酮-3-葡萄糖苷酸平均药代动力学参数				
	OXN 40/20 大	OXN 40/20 大	4 x OXN 10/5 大	4 x OXN 10/5 小
AUCt (ng.h/mL)* (SD) n	670.6 (159.39) 7	662.5 (108.45) 8	681.2 (73.89) 5	607.2 (217.09) 5
AUCINF (ng. H/mL)* (SD) n	679.2 (154.94) 7	658.5 (116.00) 7	660.8 (55.88) 4	617.6 (208.54) 5
Cmax (ng./mL.)* (SD) n	78.55 (18.03) 7	81.71 (25.76) 8	84.66 (15.83) 5	86.66 (39.43) 5
tmax (h)** (范围) n	1 (0.5 - 2.5) 7	0.75 (0.5 - 4) 8	0.5 (0.5 - 5) 5	1 (0.5 - 1.5) 5
t1/2Z (h)* (SD) n	11.56 (3.86) 7	8.37 (2.21) 7	9.50 (1.43) 4	9.36 (3.41) 5
*算术平均值, 标准偏差 **中位数, 范围				

[1251] 以上实验清楚地确定,羟考酮与纳洛酮 2 : 1 的比例特别适于提供镇痛效力、良好的可耐受性、肠功能的改善、副作用的减少、不增加不良事件、无食物效应,并在阿片样物质依赖性受试者中产生戒断症状。

[1252] 鉴于上文,本发明的一些实施方案涉及:

[1253] 1. 一种包含羟考酮和/或其药学上可接受的盐以及纳洛酮和/或其药学上可接受的盐的剂型,在对人患者给药后,所述剂型对羟考酮或其药学上可接受的盐提供约 1 至约 17 小时、约 2 至约 15 小时、约 3 至约 8 小时或约 4 至约 5 小时的 t_{max} 。

[1254] 2. 根据 1 的剂型,在对人患者给药后,所述剂型在疼痛治疗中提供肠功能的改善,

具体而言平均肠功能分数提高至少约 5、至少约 8、至少约 10 或至少约 15,其中使用范围从 0 至 100 的数值模拟标度来衡量平均肠功能分数。

[1255] 3. 根据 1 或 2 的剂型,在对人患者给药后,所述剂型提供至少约 12 小时或至少约 24 小时的镇痛效果。

[1256] 4. 根据 1 至 3 中任一项的剂型,所述剂型对羟考酮提供约 100ng·h/mL 至约 600ng·h/mL、约 400ng·h/mL 至约 550ng·h/mL 或约 450 至约 510ng·h/mL 的 AUC_t 值。

[1257] 5. 根据 1 至 4 中任一项的剂型,所述剂型对羟考酮提供约 5ng/mL 至约 50ng/mL、约 30ng/mL 至约 40ng/mL 或约 35ng/mL 的 C_{max}。

[1258] 6. 根据 1 至 5 中任一项的剂型,其中羟考酮和 / 或纳洛酮以持续、不变和 / 或独立的方式从制剂中释放。

[1259] 7. 根据 1 至 6 中任一项的剂型,其中羟考酮和 / 或纳洛酮以药学可接受盐的形式存在。

[1260] 8. 根据 1 至 7 中任一项的剂型,其中羟考酮和 / 或纳洛酮以盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸氢盐 (bitartrate)、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、延胡索酸盐或琥珀酸盐的形式存在。

[1261] 9. 根据 1 至 8 中任一项的剂型,其中羟考酮或其药学可接受盐以过量于纳洛酮单位剂量的单位剂量存在。

[1262] 10. 根据 1 至 9 中任一项的剂型,其中纳洛酮或其药学上可接受的盐以约 1 至约 50mg、约 5 至约 20mg 或约 10mg 的量存在。

[1263] 11. 根据 1 至 10 中任一项的剂型,其中羟考酮或其药学上可接受的盐以约 10 至约 150mg、约 20 至约 80mg 或约 40mg 的量存在。

[1264] 12. 根据 1 至 11 中任一项的剂型,其中羟考酮或其药学上可接受的盐与纳洛酮或其药学上可接受的盐以 25 : 1、20 : 1、15 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 或 1 : 1 的重量比范围存在。

[1265] 13. 根据 1 至 12 中任一项的剂型,其中所述制剂包含不可膨胀的非侵蚀性扩散基质。

[1266] 14. 根据 13 的剂型,其中所述扩散基质包含至少一种乙基纤维素组分和至少一种脂肪醇。

[1267] 15. 根据 1-14 中任一项的剂型,其中所述制剂含有填充剂、润滑剂、流化剂和 / 或增塑剂。

[1268] 16. 根据 15 的剂型,其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙和 / 或月桂酸钙和 / 或脂肪酸,优选硬脂酸。

[1269] 17. 根据 15 或 16 的剂型,其中所述流化剂选自高分散二氧化硅优选 **Aerosil®**、滑石、玉米淀粉、氧化镁和硬脂酸镁和 / 或硬脂酸钙。

[1270] 18. 根据 14 至 17 中任一项的剂型,其中所述脂肪醇选自月桂醇、myrestyl 醇、硬脂醇、鲸蜡 / 硬脂醇、蜡醇和 / 或鲸蜡醇,优选硬脂醇。

[1271] 19. 根据 14 至 18 中任一项的剂型,其中所述乙基纤维素组分为含有乙基纤维素的聚合物混合物。

[1272] 20. 根据 1 至 19 中任一项的剂型,其中将所述剂型配制为用于口服、鼻腔、直肠施

用和 / 或用于通过吸入施用。

[1273] 21. 根据 1 至 20 中任一项的剂型,其中所述剂型为片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂和 / 或粉剂。

[1274] 22. 根据 1 至 21 中任一项的剂型,其中通过挤出生产所述剂型或其前体。

[1275] 23. 根据 1 至 22 中任一项的剂型,所述剂型适于在根据许可方针的标准条件 (60%相对湿度, 25°C) 下稳定保存至少 2 年。

[1276] 24. 根据 1 至 23 中任一项的剂型用于制备药物制剂的用途,所述药物制剂用于疼痛治疗。

[1277] 25. 根据 1 至 23 中任一项的剂型用于制备药物制剂的用途,所述药物制剂用于治疗疼痛和疼痛治疗过程中的便秘。

[1278] 详细描述了本发明的优选实施方案之后,应该理解,以上段落定义的本发明不局限于上述描述中公开的具体细节,因为可以对其进行许多显而易见的改变而不背离本发明的精神和范围。

[1279] 本文引用或参考的所有文献 (“本文引用的文献”) (包括在本文中或本文引用的任何文献中提到的任何产品的任何生产商说明、说明书、产品说明书和产品单) 均通过参考并入本文。在本申请中引用或确定的任何文献并不是承认这些文献为本发明的背景技术。示例性的详细描述并不意在将本发明仅限制在所述的具体实施方案中。

[1280] 以下实施方案内容对应于原申请的权利要求书:

[1281] 1. 一种包含羟考酮和 / 或其药学上可接受的盐以及纳洛酮和 / 或其药学上可接受的盐的剂型,在以单剂量对健康人受试者给药后,所述剂型对羟考酮或其药学上可接受的盐提供约 1 至约 17 小时、约 2 至约 15 小时、约 3 至约 8 小时或约 4 至约 5 小时的 t_{max} 。

[1282] 2. 根据实施方案 1 的剂型,在对人患者稳态给药后,所述剂型在疼痛治疗中提供肠功能的改善,特别是平均肠功能分数提高至少约 5、至少约 8、至少约 10 或至少约 15,其中使用范围从 0 至 100 的数值模拟标度来衡量平均肠功能分数。

[1283] 3. 根据实施方案 1 或 2 的剂型,在对人患者或健康人受试者稳态给药后,所述剂型提供至少约 12 小时或至少约 24 小时的镇痛效果。

[1284] 4. 根据前述实施方案中任一项的剂型,在以单剂量对健康人受试者给药后,所述剂型对羟考酮提供约 100ng · h/mL 至约 600ng · h/mL、约 400ng · h/mL 至约 550ng · h/mL 或约 450 至约 510ng · h/mL 的 AUC_t 值。

[1285] 5. 根据前述实施方案中任一项的剂型,在以单剂量对健康人受试者给药后,所述剂型对羟考酮提供约 5ng/mL 至约 50ng/mL、约 30ng/mL 至约 40ng/mL 或约 35ng/mL 的 C_{max} 。

[1286] 6. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型就效力而言被多于 50% 的患者、优选多于 70% 的患者评为好或很好。

[1287] 7. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型就可耐受性而言被多于 60% 的患者、优选多于 70% 或甚至 80% 的患者评为好或很好。

[1288] 8. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型使轻泻药摄入的天数减少至少 10%, 优选至少 20%, 更优选至少 25%, 甚至更优选至少 30%。

[1289] 9. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型提供改善的副作用谱。

[1290] 10. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型不显示食物效应。

- [1291] 11. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型在阿片样物质依赖性人受试者中促成戒断症状。
- [1292] 12. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中羟考酮和 / 或纳洛酮以盐酸盐的形式存在。
- [1293] 13. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中羟考酮或其药学上可接受的盐与纳洛酮或其药学上可接受的盐以重量比 2 : 1 存在。
- [1294] 14. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中存在的纳洛酮或其药学上可接受的盐的量为约 10 至约 40mg, 优选约 20mg, 并且其中存在的羟考酮或其药学上可接受的盐的量为约 10 至约 160mg, 优选约 80mg 或约 40mg。
- [1295] 15. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中羟考酮和 / 或纳洛酮以持续的、不变的和 / 或独立的方式从所述制剂中释放。
- [1296] 16. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中所述制剂包含不可膨胀的非侵蚀性扩散基质。
- [1297] 17. 根据实施方案 16 的剂型,其中所述扩散基质包含至少一种乙基纤维素组分和至少一种脂肪醇。
- [1298] 18. 根据实施方案 17 的剂型,其中所述脂肪醇选自月桂醇、myrestyl 醇、硬脂醇、鲸蜡 / 硬脂醇、蜡醇和 / 或鲸蜡醇,优选硬脂醇。
- [1299] 19. 根据实施方案 17 或 18 的剂型,其中所述乙基纤维素组分为含有乙基纤维素的聚合物混合物。
- [1300] 20. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中将所述剂型配制为用于口服、鼻腔、直肠施用和 / 或用于通过吸入施用。
- [1301] 21. 根据前述实施方案中任一项的剂型,其中通过挤出生产所述剂型或其前体。
- [1302] 22. 根据前述实施方案中任一项的剂型,所述剂型适于在根据 FDA 或 EMEA 的许可方针的标准条件 (60% 相对湿度, 25°C) 下稳定保存至少 2 年。
- [1303] 23. 根据实施方案 1 至 22 任一项的剂型用于制备药物制剂的用途,所述药物制剂用于疼痛治疗。
- [1304] 24. 根据实施方案 23 的用于制备药物制剂的用途,所述药物制剂用于治疗疼痛和疼痛治疗过程中的便秘。
- [1305] 25. 根据实施方案 23 或 24 的用于制备药物制剂的用途,所述药物制剂用于治疗疼痛,同时也防止或减少滥用。
- [1306] 26. 根据实施方案 23 至 25 中任一项的用途,其中所述剂型适于以稳态或单剂量每天一次或每天两次对人患者给药。

纸单

肠功能指标(BFI3)

请以在线上0至100之间做标记的方式回答以下三个问题。
请将结果转填在页下方的空白方格中。
将三个结果相加并除以3。

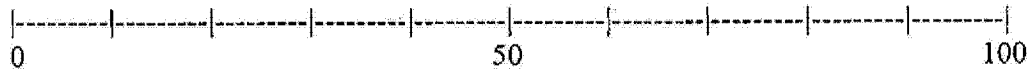
问题1(Q1):

根据患者评估,你如何评价最近7天内的排便容易程度?
(0=容易/无困难,100=非常困难)



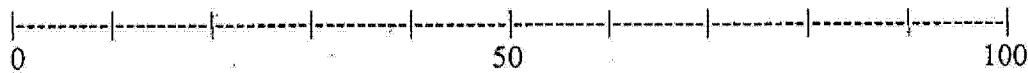
问题2(Q2):

你的患者在最近7天中觉得她/他的肠排空不完全吗?
(0=一点也不,100=非常强烈)



问题3(Q3):

你如何评价你的患者在最近7天中的便秘情况?
(0=一点也不便秘,100=非常严重的便秘)



	+		+		/	3	=	
Q1		Q2		Q3				

图 1

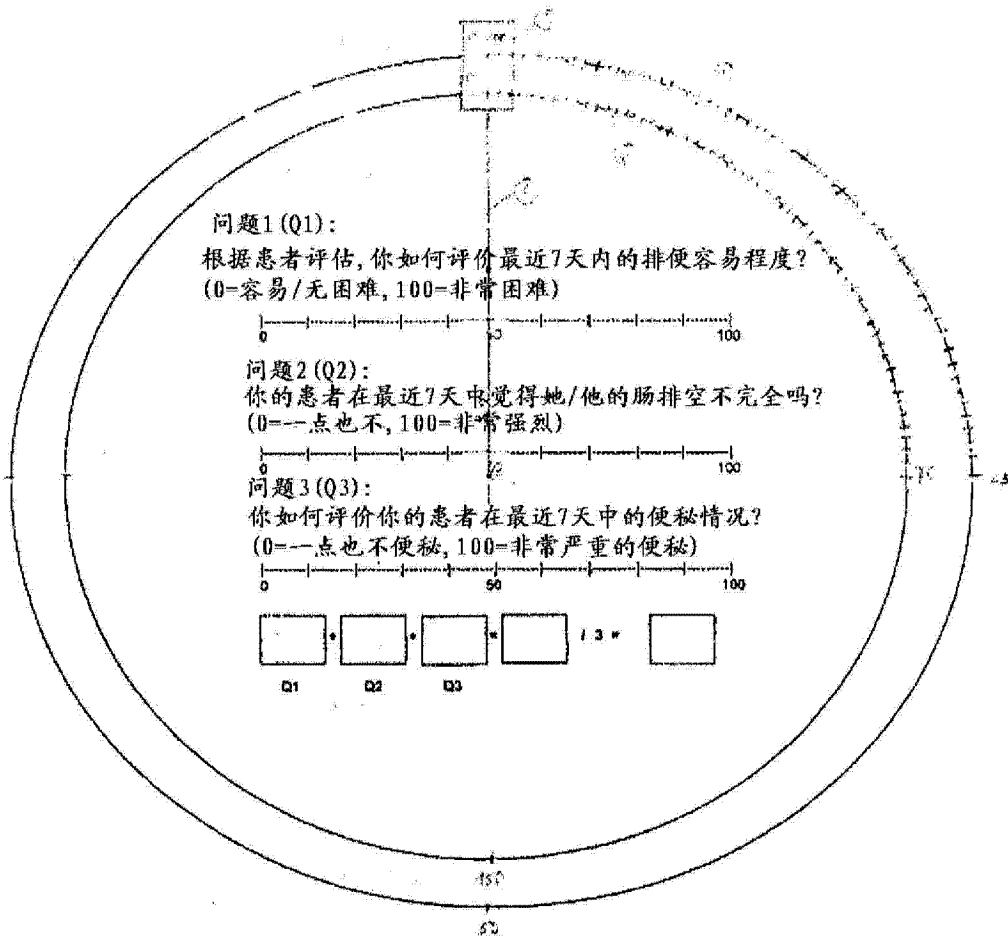


图 2

以纳洛酮绝对剂量划分的患者人口统计及其它基线特征
纳洛酮绝对剂量

特征	纳洛酮安慰剂	纳洛酮 10 mg	纳洛酮 20 mg	纳洛酮 40 mg	总计
	N=50 (100%)	N=51 (100%)	N=51 (100%)	N=50 (100%)	N=202 (100%)
性别 n (%)					
男	19 (38.0)	8 (35.3)	17 (33.3)	21 (42.0)	75 (37.1)
女	31 (62.0)	33 (64.7)	34 (66.7)	29 (58.0)	127 (62.9)
年龄 (岁)					
平均值	53.8	58.4	56.0	57.0	56.3
SD	12.74	12.75	12.65	14.03	13.06
中位数	53.0	57.0	56.0	57.5	55.0
最低-最高	29 - 84	28 - 86	33 - 80	27 - 78	27 - 86
种族 n (%)					
白人	50 (100.0)	51 (100.0)	51 (100.0)	50 (100.0)	202 (100.0)
黑人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亚洲人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其它	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 (kg)					
平均值	75.88	77.65	81.76	80.14	78.87
SD	13.43	14.47	13.92	18.11	15.14
中位数	75.0	80.0	81.0	81.0	80.0
最低-最高	46 - 107	47 - 105	56 - 115	45 - 110	45 - 115
身高 (cm)					
平均值	168.7	169.6	169.4	169.0	169.2
SD	8.29	8.00	7.97	9.12	8.30
中位数	168.0	168.0	170.0	168.5	169.0
最低-最高	155 - 190	154 - 191	155 - 185	147 - 189	147 - 191
BMI (kg/m ²)					
平均值	26.70	27.03	28.65	27.93	27.58
SD	4.58	5.11	5.50	5.57	5.22
中位数	26.03	25.83	27.78	28.09	26.61
最低-最高	17.1 - 40.3	17.3 - 37.2	18.9 - 42.6	16.8 - 39.8	16.8 - 42.6
肿瘤患者 n (%)					
是	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	5 (2.5)
否	49 (98.0)	50 (98.0)	50 (98.0)	48 (96.0)	197 (97.5)

图 3

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的患者人口统计及其它基线特征
剂量比

特征	40 mg/ 安慰剂	60 mg/ 安慰剂	80 mg/ 安慰剂	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)
性别 n (%)										
男	6 (35.3)	6 (35.3)	7 (43.8)	5 (33.3)	8 (44.4)	11 (32.4)	8 (44.4)	10 (30.3)	4 (33.3)	10 (45.5)
女	11 (64.7)	11 (64.7)	9 (56.3)	10 (66.7)	10 (55.6)	23 (67.6)	10 (55.6)	23 (69.7)	8 (66.7)	12 (54.5)
年龄 (岁)										
平均值	51.8	52.8	56.9	59.9	55.9	56.1	58.3	57.6	57.6	55.9
SD	13.06	12.23	12.51	13.16	12.84	13.89	13.01	14.12	11.74	12.55
中位数	52.0	53.0	56.5	61.0	55.5	60.0	60.5	52.0	61.0	55.0
最低-最高	37 - 84	29 - 75	31 - 80	34 - 78	35 - 72	27 - 76	39 - 80	35 - 86	34 - 73	28 - 77
种族 n (%)										
白人	17 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)	34 (100.0)	18 (100.0)	33 (100.0)	12 (100.0)	22 (100.0)
黑人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
亚洲人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
其它	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重 (kg)										
平均值	78.24	71.82	77.69	79.27	83.50	79.24	85.06	77.79	72.75	80.91
SD	11.00	15.33	13.45	17.71	20.36	15.78	11.93	14.34	14.23	14.26
中位数	80.0	70.0	75.0	78.0	85.5	80.5	82.5	78.0	69.0	82.0
最低-最高	60 - 98	46 - 107	57 - 105	53 - 110	45 - 110	50 - 115	66 - 110	47 - 108	50 - 98	56 - 105
身高 (cm)										
平均值	168.6	164.8	172.8	165.9	169.4	170.1	169.4	167.6	170.2	172.7
SD	6.56	6.52	9.87	8.62	8.87	7.80	9.19	7.98	9.29	7.22
中位数	169.0	164.0	173.0	165.0	169.5	169.5	170.0	165.0	168.0	172.0
最低-最高	158 - 178	135 - 176	158 - 190	147 - 178	148 - 182	158 - 189	155 - 182	154 - 185	155 - 186	160 - 191
BMI (kg/m ²)										
平均值	27.51	26.51	26.04	28.74	28.88	27.38	29.97	27.78	25.06	27.13
SD	3.64	5.77	4.18	5.94	5.96	5.19	5.83	5.41	4.36	4.73
中位数	26.79	25.65	25.02	28.09	30.47	26.70	28.56	26.64	24.32	26.43
最低-最高	22.6 - 34.7	17.1 - 40.3	18.8 - 34.6	21.2 - 39.8	16.8 - 38.6	17.0 - 32.9	21.7 - 42.6	17.3 - 38.3	19.9 - 36.4	19.5 - 37.2
肿瘤患者 n (%)										
是	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (2.9)	1 (5.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
否	16 (94.1)	17 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	17 (94.4)	33 (97.1)	17 (94.4)	32 (97.0)	12 (100.0)	22 (100.0)

图 4

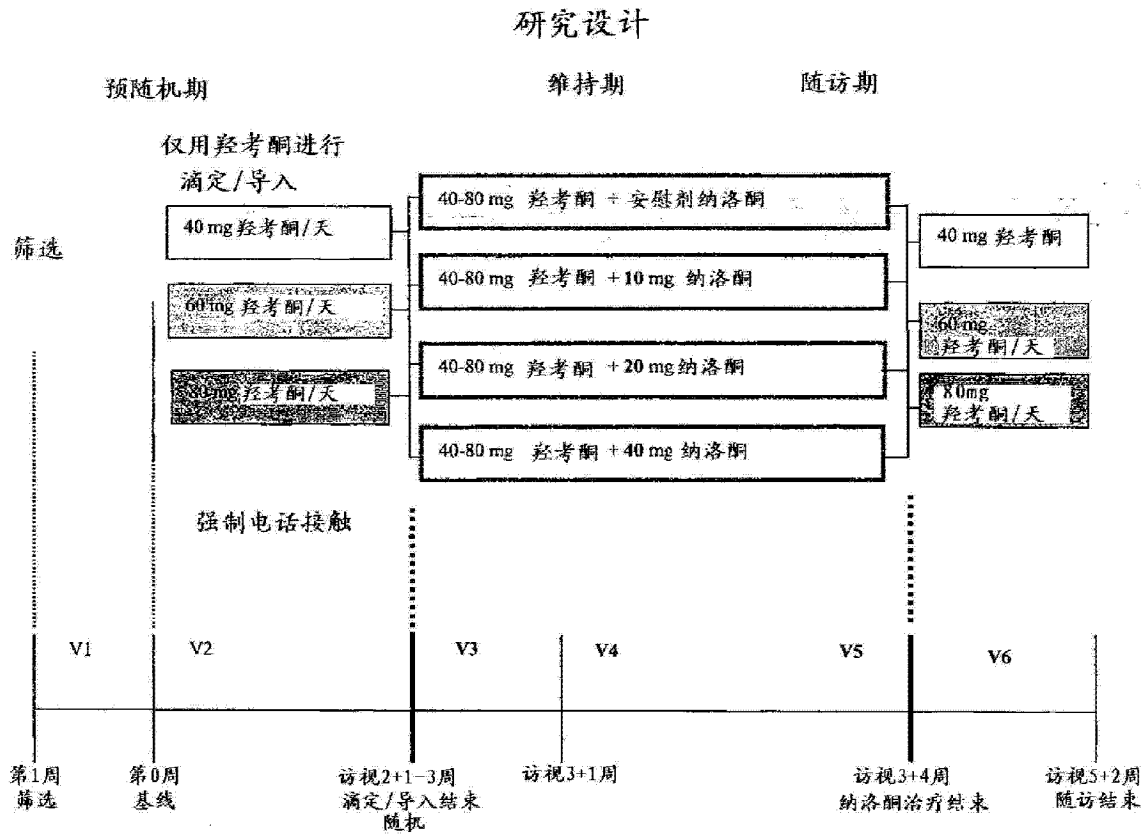


图 5

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的每次研究访视时的平均肠功能-未丢失值的ITT群

	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂	60 mg/ 安慰剂	80 mg/ 安慰剂	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
平均肠功能	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
访视2 (基线)										
N	17	17	16	15	17	32	17	32	11	22
平均值	52.2	48.7	59.3	44.7	49.7	51.6	56.2	53.4	56.7	60.3
SD	21.66	28.79	17.93	15.42	18.20	21.54	19.20	22.57	19.94	18.51
中位数	53.3	50.0	61.7	40.0	50.0	51.7	53.3	50.8	50.0	66.7
最低-最高	0-83	0-93	29-83	23-77	20-83	0-87	30-93	3-100	30-100	17-87
访视3 (随机)										
N	17	17	16	15	17	32	17	32	11	22
平均值	44.9	43.0	56.5	41.6	47.9	47.4	41.4	51.4	55.5	59.7
SD	25.77	26.35	17.70	20.03	21.90	20.19	21.28	23.36	23.86	22.16
中位数	43.3	36.7	51.7	40.0	46.7	50.0	40.0	56.7	46.7	65.0
最低-最高	0-100	3-87	30-83	17-90	0-87	0-87	0-80	10-100	20-100	17-100
访视4 (维持)										
N	15	17	16	15	14	28	16	31	11	21
平均值	41.4	48.3	39.6	20.7	22.3	35.4	25.2	41.6	44.8	45.7
SD	21.83	31.24	25.56	19.24	16.97	25.19	32.79	26.51	27.66	26.86
中位数	43.3	50.0	45.0	20.0	20.0	33.3	11.7	40.0	43.3	40.0
最低-最高	0-87	0-93	0-73	0-53	0-53	0-77	0-100	0-100	0-80	0-100
访视5 (维持结束)										
N	13	17	15	14	14	27	12	27	10	19
平均值	44.6	43.6	48.2	21.9	21.8	26.7	34.7	39.0	47.8	38.6
SD	22.42	23.75	21.71	22.25	21.35	23.98	26.99	26.74	23.20	24.68
中位数	43.3	40.0	53.3	20.0	16.7	23.3	31.7	33.3	51.7	33.3
最低-最高	13-100	0-90	0-80	0-70	0-67	0-90	0-80	0-85	10-70	0-92
访视6 (随访结束)										
N	13	17	15	14	13	26	12	28	10	18
平均值	52.1	47.4	48.2	33.2	47.3	42.6	43.9	51.0	49.3	42.9
SD	26.79	24.25	25.82	20.76	24.32	24.37	27.99	24.16	23.92	26.41
中位数	50.0	50.0	50.0	35.0	46.7	43.3	41.7	50.0	50.0	45.0
最低-最高	7-100	0-90	0-90	0-80	0-80	0-80	0-90	0-100	10-80	0-80

注: 平均肠功能=根据患者评估, 最近7天中排便容易程度、肠排空不完全感和便秘评价的平均值。

图 6

以纳洛酮绝对剂量划分的每次研究访视时的平均肠功能-未丢失值的ITT群

平均肠功能	纳洛酮绝对剂量			
	纳洛酮安慰剂 N=50 (100%)	纳洛酮 10 mg N=49 (100%)	纳洛酮 20 mg N=49 (100%)	纳洛酮 40 mg N=48 (100%)
访视2(基线)				
N	50	49	49	48
平均值	53.3	55.8	56.1	47.9
SD	23.28	19.81	20.19	19.65
中位数	53.3	53.3	50.0	49.2
最低-最高	0-93	7-100	3-100	0-83
访视3(随机)				
N	50	49	49	48
平均值	48.0	52.8	49.4	46.2
SD	23.97	22.86	22.72	20.67
中位数	48.3	50.0	50.0	46.7
最低-最高	0-100	10-100	0-100	0-90
访视4(维持)				
N	48	47	47	42
平均值	43.3	42.1	34.2	27.9
SD	26.41	25.53	30.04	22.68
中位数	46.7	40.0	30.0	28.3
最低-最高	0-93	0-100	0-100	0-73
访视5(维持结束)				
N	45	41	42	40
平均值	45.4	40.3	31.3	26.1
SD	22.28	23.09	25.82	25.08
中位数	43.3	36.7	25.0	20.0
最低-最高	0-100	0-92	0-85	0-90
访视6(随访结束)				
N	45	41	41	39
平均值	49.0	45.1	46.4	42.4
SD	25.01	23.72	26.98	23.19
中位数	50.0	50.0	43.3	40.0
最低-最高	0-100	0-80	0-100	0-80

注: 平均肠功能=根据患者评估, 最近7天中排便容易程度、
肠排空不完全感和便秘评价的平均值。

图 7

以给出相同羟考酮/纳洛酮剂量比的纳洛酮绝对剂量划分的
每次研究访视时的平均肠功能-未丢失值的ITT群

平均肠功能	剂量比			
	4/1 10 mg 纳洛酮 N=16 (100%)	4/1 20 mg 纳洛酮 N=16 (100%)	2/1 20 mg 纳洛酮 N=16 (100%)	2/1 40 mg 纳洛酮 N=16 (100%)
访视2(基线)				
N	16	16	16	16
平均值	49.0	57.9	54.2	49.0
SD	20.76	24.06	18.04	24.88
中位数	50.8	55.0	48.3	56.7
最低-最高	7-80	3-100	33-87	0-77
访视3(随机)				
N	16	16	16	16
平均值	41.6	61.3	46.0	48.8
SD	19.90	22.73	20.44	20.51
中位数	41.7	63.3	45.0	51.7
最低-最高	10-77	10-100	8-87	0-73
访视4(维持)				
N	15	16	15	13
平均值	35.0	47.8	29.3	42.3
SD	22.01	29.47	23.50	26.19
中位数	40.0	43.3	30.0	46.7
最低-最高	0-72	0-100	0-77	0-73
访视5(维持结束)				
N	12	15	15	12
平均值	36.7	40.8	19.2	36.1
SD	20.74	30.54	13.58	30.84
中位数	35.0	33.3	20.0	33.3
最低-最高	3-73	0-85	0-50	0-90
访视6(随访结束)				
N	13	15	14	12
平均值	45.0	56.2	38.1	47.8
SD	20.86	26.27	25.34	23.15
中位数	50.0	50.0	36.7	55.0
最低-最高	0-70	23-100	0-80	0-77

注:平均肠功能=根据患者评估,最近7天中排便容易程度、
肠排空不完全感和便秘评价的平均值。

图 8

平均肠功能:测试与安慰剂相比的差异-未丢失值的ITT群

类别	纳洛酮绝对剂量		
	纳洛酮 10 mg 比安慰剂	纳洛酮 20 mg 比安慰剂	纳洛酮 40 mg 比安慰剂
访视4时评估			
最近7天的平均肠功能			
测试组中的N	47	47	42
安慰剂组中的N	48	48	48
平均值的差异*	-1.2	-9.0	-15.4
95% CI	(-11.8, 9.4)	(-20.6, 2.5)	(-25.8, -5.0)
P 值 **	0.827	0.122	0.004
访视5(维持结束)			
时评估最近7天的			
平均肠功能			
测试组中的N	41	42	40
安慰剂组中的N	45	45	45
平均值的差异*	-5.1	-14.1	-19.3
95% CI	(-14.9, 4.6)	(-24.4, -3.8)	(-29.5, -9.1)
P 值 **	0.296	0.008	<0.001

* 测试组的平均值减安慰剂组的平均值; ** 差异的t检验

图 9

平均肠功能: 响应面曲线-未丢失值的ITT群

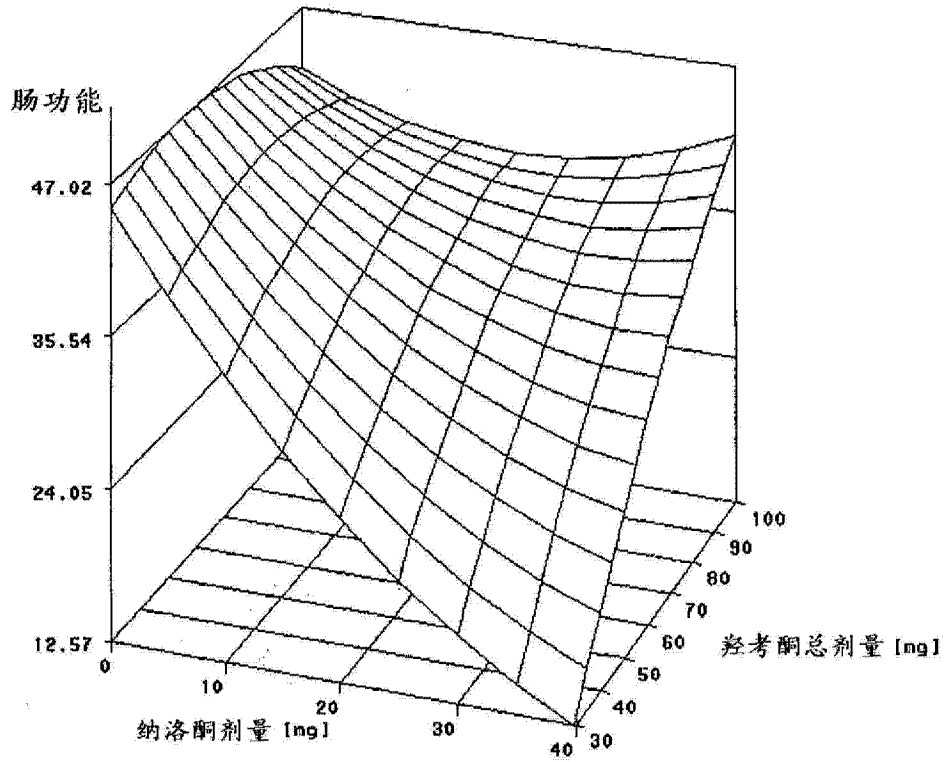


图 10

平均肠功能: 含造粒10的轮廓图-未丢失值的ITT群

totoxy*治疗2的轮廓图

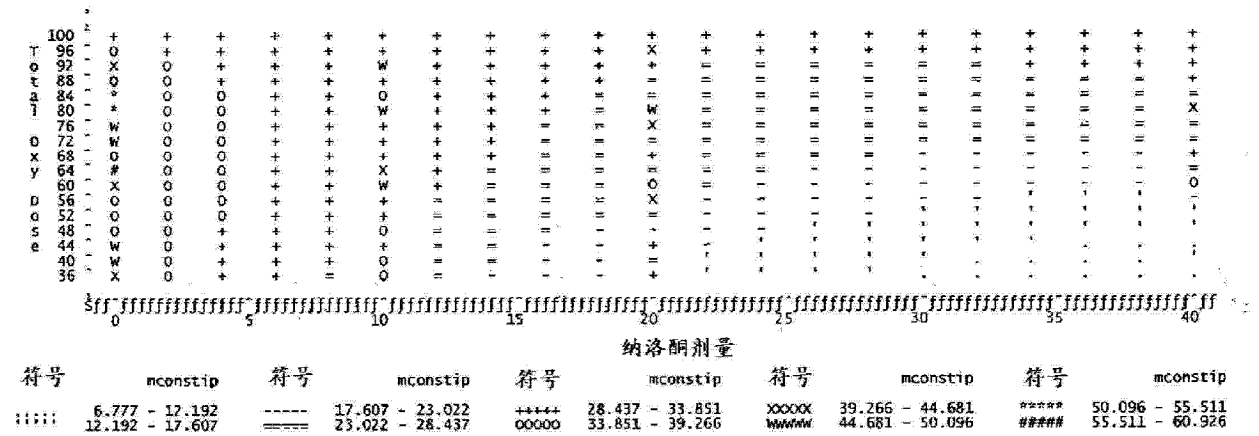


图 11

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的总体评估-未丢失值的ITT群

维持期结束时的评估 (n, %)	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂 N=17 (100%)	60 mg/ 安慰剂 N=17 (100%)	80 mg/ 安慰剂 N=16 (100%)	1/1 N=15 (100%)	1.5/1 N=17 (100%)	2/1 N=32 (100%)	3/1 N=17 (100%)	4/1 N=32 (100%)	6/1 N=11 (100%)	8/1 N=22 (100%)
效力(研究者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
很好	2 (11.8)	2 (11.8)	2 (12.5)	2 (13.3)	3 (17.6)	4 (12.5)	2 (11.8)	5 (15.6)	0 (0.0)	2 (9.1)
好	8 (47.1)	5 (29.4)	3 (18.8)	9 (60.0)	6 (35.3)	15 (46.9)	8 (47.1)	13 (40.6)	4 (36.4)	7 (31.8)
稍好	1 (5.9)	3 (17.6)	3 (18.8)	2 (13.3)	1 (5.9)	5 (15.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (9.1)	3 (13.6)
中	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (18.8)	1 (6.7)	2 (11.8)	1 (3.1)	1 (5.9)	3 (9.4)	5 (45.5)	4 (18.2)
稍差	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (4.5)
差	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.9)	5 (15.6)	0 (0.0)	2 (9.1)
很差	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
效力(患者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
很好	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (12.5)	2 (13.3)	4 (23.5)	6 (18.8)	2 (11.8)	3 (9.4)	0 (0.0)	1 (4.5)
好	7 (41.2)	7 (41.2)	2 (12.5)	8 (53.3)	7 (41.2)	13 (40.6)	9 (52.9)	14 (43.8)	3 (27.3)	7 (31.8)
稍好	1 (5.9)	2 (11.8)	3 (18.8)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (18.2)	1 (4.5)
中	3 (17.6)	2 (11.8)	4 (25.0)	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)	1 (5.9)	2 (6.3)	4 (36.4)	5 (22.7)
稍差	0 (0.0)	3 (17.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (9.1)	3 (13.6)
差	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	2 (9.1)
很差	1 (5.9)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐受性(研究者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
很好	2 (11.8)	5 (29.4)	2 (12.5)	3 (20.0)	4 (23.5)	9 (28.1)	4 (23.5)	5 (15.6)	1 (9.1)	5 (22.7)
好	10 (58.8)	6 (35.3)	11 (68.8)	10 (66.7)	7 (41.2)	13 (40.6)	7 (41.2)	17 (53.1)	6 (54.5)	12 (54.5)
稍好	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (12.5)	1 (6.7)	2 (11.8)	5 (15.6)	1 (5.9)	4 (12.5)	3 (27.3)	0 (0.0)
中	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (4.5)
稍差	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
差	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
很差	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐受性(患者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
很好	1 (5.9)	4 (23.5)	2 (12.5)	2 (13.3)	3 (17.6)	7 (21.9)	3 (17.6)	5 (15.6)	1 (9.1)	5 (22.7)
好	10 (58.8)	7 (41.2)	9 (56.3)	10 (66.7)	8 (47.1)	15 (46.9)	8 (47.1)	17 (53.1)	6 (54.5)	12 (54.5)
稍好	1 (5.9)	2 (11.8)	2 (12.5)	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (9.4)	1 (5.9)	3 (9.4)	3 (27.3)	0 (0.0)
中	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (11.8)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (4.5)
稍差	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (4.5)
差	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
很差	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

图 12

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的总体评估-未丢失值的ITT群

维持期结束时的评估 (n, %)	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂 N=17 (100%)	60 mg/ 安慰剂 N=17 (100%)	80 mg/ 安慰剂 N=16 (100%)	1/1 N=15 (100%)	1.5/1 N=17 (100%)	2/1 N=32 (100%)	3/1 N=17 (100%)	4/1 N=32 (100%)	6/1 N=11 (100%)	8/1 N=22 (100%)
效力相关优选性(研究者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
满定期	4 (23.5)	7 (41.2)	6 (37.5)	2 (13.3)	5 (29.4)	4 (12.5)	5 (29.4)	10 (31.3)	1 (9.1)	8 (36.4)
维持期	5 (29.4)	5 (29.4)	4 (25.0)	10 (66.7)	7 (41.2)	13 (40.6)	5 (29.4)	12 (37.5)	4 (36.4)	7 (31.8)
无优选性	5 (29.4)	5 (29.4)	5 (31.3)	2 (13.3)	2 (11.8)	10 (31.3)	2 (11.8)	7 (21.9)	5 (45.5)	4 (18.2)
效力相关优选性(患者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
满定期	4 (23.5)	8 (47.1)	5 (31.3)	1 (6.7)	5 (29.4)	4 (12.5)	5 (29.4)	9 (28.1)	1 (9.1)	9 (40.9)
维持期	6 (35.3)	5 (29.4)	5 (31.3)	10 (66.7)	7 (41.2)	14 (43.8)	6 (35.3)	13 (40.6)	4 (36.4)	7 (31.8)
无优选性	4 (23.5)	4 (23.5)	5 (31.3)	3 (20.0)	2 (11.8)	9 (28.1)	1 (5.9)	7 (21.9)	5 (45.5)	3 (13.6)
耐受性相关优选性(研究者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
满定期	4 (23.5)	7 (41.2)	4 (25.0)	0 (0.0)	5 (29.4)	4 (12.5)	2 (11.8)	9 (28.1)	1 (9.1)	5 (22.7)
维持期	5 (29.4)	5 (29.4)	8 (37.5)	12 (80.0)	7 (41.2)	15 (46.9)	8 (47.1)	13 (40.6)	5 (45.5)	10 (45.5)
无优选性	5 (29.4)	5 (29.4)	5 (31.3)	2 (13.3)	2 (11.8)	8 (25.0)	2 (11.8)	7 (21.9)	4 (36.4)	4 (18.2)
耐受性相关优选性(患者)										
N	14 (82.4)	17 (100)	15 (93.8)	14 (93.3)	14 (82.4)	27 (84.4)	12 (70.6)	29 (90.6)	10 (90.9)	19 (86.4)
满定期	4 (23.5)	7 (41.2)	4 (25.0)	0 (0.0)	5 (29.4)	4 (12.5)	2 (11.8)	8 (25.0)	1 (9.1)	5 (22.7)
维持期	5 (29.4)	5 (29.4)	8 (37.5)	11 (73.3)	7 (41.2)	15 (46.9)	9 (52.9)	15 (46.9)	5 (45.5)	10 (45.5)
无优选性	5 (29.4)	5 (29.4)	5 (31.3)	3 (20.0)	2 (11.8)	8 (25.0)	1 (5.9)	6 (18.8)	4 (36.4)	4 (18.2)

图 12 续

以纳洛酮绝对剂量划分的总体评估-未丢失值的ITT群

维持期结束时的评估 (n, (%))	纳洛酮绝对剂量			
	纳洛酮安慰剂 N=50 (100%)	纳洛酮 10 mg N=49 (100%)	纳洛酮 20 mg N=49 (100%)	纳洛酮 40 mg N=48 (100%)
效力 (研究者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
很好	6 (12.0)	5 (10.2)	6 (12.2)	7 (14.6)
好	16 (32.0)	19 (36.7)	23 (48.9)	21 (43.8)
稍好	7 (14.0)	6 (12.2)	3 (6.1)	5 (10.4)
中	6 (12.0)	10 (20.4)	4 (8.2)	3 (6.3)
稍差	5 (10.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.2)
差	3 (6.0)	2 (4.1)	6 (12.2)	1 (2.1)
很差	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
效力 (患者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
很好	4 (8.0)	3 (6.1)	5 (10.2)	10 (20.8)
好	16 (32.0)	18 (36.7)	24 (49.0)	19 (39.6)
稍好	6 (12.0)	5 (10.2)	4 (8.2)	4 (8.3)
中	9 (18.0)	10 (20.4)	4 (8.2)	4 (8.3)
稍差	4 (8.0)	4 (8.2)	2 (4.1)	1 (2.1)
差	4 (8.0)	2 (4.1)	4 (8.2)	1 (2.1)
很差	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
耐受性 (研究者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
很好	9 (18.0)	8 (16.3)	13 (26.5)	10 (20.8)
好	27 (54.0)	27 (55.1)	21 (42.9)	24 (50.0)
稍好	4 (8.0)	5 (10.2)	6 (12.2)	5 (10.4)
中	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)
稍差	3 (6.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
差	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)
很差	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耐受性 (患者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
很好	7 (14.0)	9 (18.4)	9 (18.4)	6 (16.7)
好	26 (52.0)	26 (53.1)	25 (51.0)	25 (52.1)
稍好	5 (10.0)	5 (10.2)	3 (6.1)	5 (10.4)
中	4 (8.0)	1 (2.0)	4 (8.2)	2 (4.2)
稍差	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
差	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
很差	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

图 13

以纳洛酮绝对剂量划分的总体评估-未丢失值的ITT群

维持期结束时的评估 (n, (%))	纳洛酮绝对剂量			
	纳洛酮安慰剂 N=50 (100%)	纳洛酮 10 mg N=49 (100%)	纳洛酮 20 mg N=49 (100%)	纳洛酮 40 mg N=48 (100%)
效力相关优越性 (研究者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
滴定期	17 (34.0)	11 (22.4)	15 (30.6)	9 (18.8)
维持期	14 (28.0)	19 (38.8)	16 (32.7)	23 (47.9)
无优越性	15 (30.0)	12 (24.5)	12 (24.5)	8 (16.7)
效力相关优越性 (患者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
滴定期	17 (34.0)	12 (24.5)	14 (28.5)	8 (16.7)
维持期	16 (32.0)	19 (38.8)	19 (38.8)	23 (47.9)
无优越性	13 (26.0)	11 (22.4)	10 (20.4)	9 (18.8)
耐受性相关优越性 (研究者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
滴定期	15 (30.0)	8 (16.3)	10 (20.4)	8 (16.7)
维持期	16 (32.0)	22 (44.9)	24 (49.0)	24 (50.0)
无优越性	15 (30.0)	12 (24.5)	9 (18.4)	8 (16.7)
耐受性相关优越性 (患者)				
N	46 (92.0)	42 (85.7)	43 (87.8)	40 (83.3)
滴定期	15 (30.0)	8 (16.3)	9 (18.4)	8 (16.7)
维持期	19 (32.0)	23 (46.9)	26 (53.1)	23 (47.9)
无优越性	15 (30.0)	11 (22.4)	8 (16.3)	9 (18.8)

图 13 续

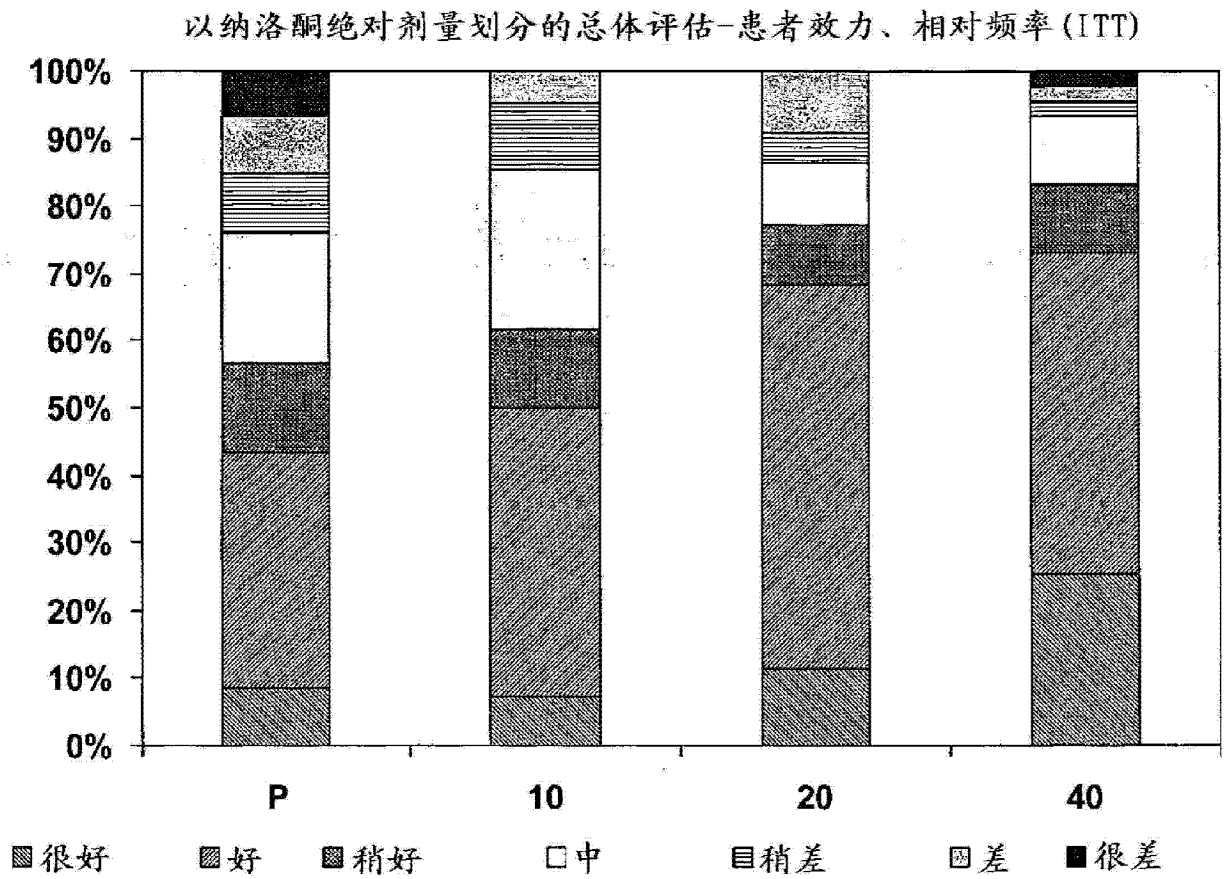


图 14

以纳洛酮绝对剂量划分的总体评估-患者效力优选性、相对频率 (ITT)

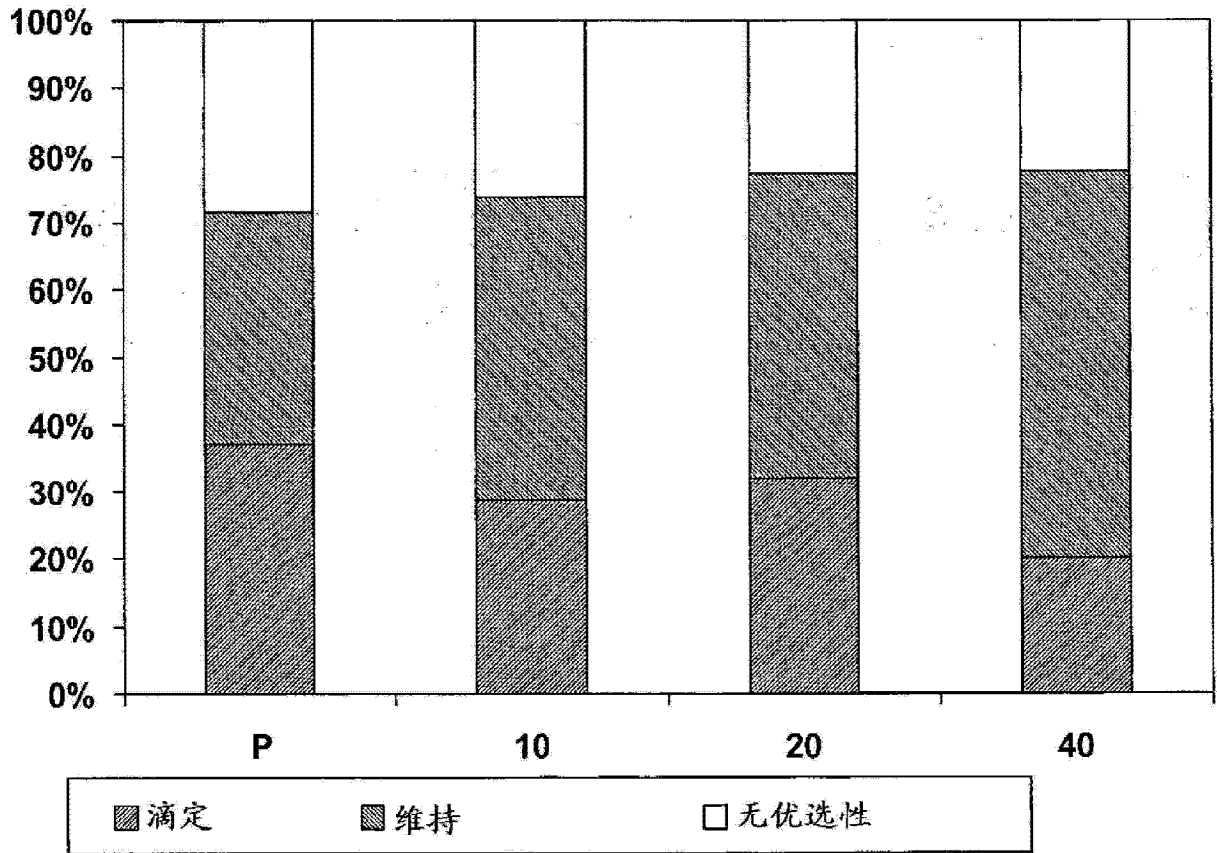


图 15

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的每次研究访视时的轻泻药摄入-未丢失值的ITT群

轻泻药摄入天数	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂 N=17 (100%)	60 mg/ 安慰剂 N=17 (100%)	80 mg/ 安慰剂 N=16 (100%)	1/1 N=15 (100%)	1.5/1 N=17 (100%)	2/1 N=32 (100%)	3/1 N=17 (100%)	4/1 N=32 (100%)	6/1 N=11 (100%)	8/1 N=22 (100%)
访视3(随机)* N(n) 平均值 SD 中位数 最低-最高	17 (15) 4.5 3.12 6.0 0-7	15 (16) 4.8 2.54 6.0 0-7	14 (14) 4.6 2.79 6.0 0-7	12 (14) 5.3 2.99 7.0 0-7	16 (16) 5.0 2.88 7.0 0-7	31 (31) 5.2 2.68 7.0 0-7	16 (15) 4.7 2.85 6.0 0-7	29 (30) 4.8 3.10 7.0 0-7	8 (11) 6.3 1.75 7.0 2-7	20 (19) 4.1 3.21 5.5 0-7
访视4(维持)* N(n) 平均值 SD 中位数 最低-最高	15 (8) 1.8 2.76 0.0 0-7	16 (13) 2.3 2.46 1.0 0-6	15 (10) 2.3 2.79 1.0 0-7	15 (9) 2.3 2.71 1.0 0-7	14 (6) 1.3 2.05 0.0 0-6	26 (16) 1.9 2.58 0.0 0-7	16 (4) 1.0 2.07 0.0 0-6	31 (21) 2.6 2.74 2.0 0-7	9 (9) 3.2 2.39 4.0 0-6	20 (12) 1.3 1.89 0.5 0-6
访视5(维持结束)* N(n) 平均值 SD 中位数 最低-最高	14 (10) 3.9 3.30 5.0 0-7	15 (19) 3.8 3.55 7.0 0-7	14 (12) 4.1 3.52 7.0 0-7	12 (8) 1.8 3.17 0.0 0-7	13 (5) 1.2 2.61 0.0 0-7	26 (13) 1.9 3.15 0.0 0-7	10 (4) 1.0 2.31 0.0 0-7	26 (17) 3.3 3.53 0.5 0-7	7 (8) 3.1 3.63 1.0 0-7	19 (10) 1.7 2.94 0.0 0-7
访视6(随访结束)* N(n) 平均值 SD 中位数 最低-最高	13 (10) 3.8 3.63 7.0 0-7	15 (14) 4.0 3.09 5.0 0-7	14 (13) 4.5 3.35 7.0 0-7	12 (11) 2.8 3.38 0.5 0-7	11 (11) 3.4 3.50 1.0 0-7	24 (21) 4.0 3.38 7.0 0-7	11 (8) 2.3 3.10 1.0 0-7	24 (19) 4.1 3.53 7.0 0-7	6 (8) 3.5 3.63 3.5 0-7	19 (14) 3.9 3.50 7.0 0-7
完整维持期** N(n) 平均值 SD 中位数 最低-最高	15 (12) 42.9 44.60 25.0 0-100	16 (15) 44.8 43.84 31.3 0-100	16 (14) 51.2 42.37 60.7 0-100	15 (10) 33.4 42.87 15.3 0-100	15 (9) 21.7 39.71 0.0 0-100	26 (24) 31.1 41.47 7.0 0-100	16 (8) 20.4 39.80 0.0 0-100	32 (25) 43.8 42.57 24.6 0-100	9 (9) 44.2 43.13 38.3 0-100	21 (17) 25.1 33.54 7.7 0-100

*根据患者日志,最近7天中的轻泻药摄入天数;

**根据患者日志,维持期中轻泻药摄入天数百分比;n⁺ 使用轻泻药的患者数

图 16

以纳洛酮绝对剂量划分的每次研究访视时的轻泻药摄入
-未丢失值的ITT群

轻泻药摄入天数	纳洛酮绝对剂量			
	纳洛酮安慰剂 N=50 (100%)	纳洛酮 10 mg N=49 (100%)	纳洛酮 20 mg N=49 (100%)	纳洛酮 40 mg N=48 (100%)
访视3(随机)*				
N(n ⁺)	46 (45)	44 (44)	45 (47)	43 (45)
平均值	4.6	4.7	4.8	5.3
SD	2.78	2.99	2.91	2.73
中位数	6.0	7.0	7.0	7.0
最低-最高	0-7	0-7	0-7	0-7
访视4(维持)*				
N(n ⁺)	46 (31)	44 (31)	47 (24)	40 (22)
平均值	2.1	2.2	1.8	1.8
SD	2.62	2.46	2.52	2.42
中位数	1.0	1.0	0.0	0.0
最低-最高	0-7	0-7	0-7	0-7
访视5(维持结束)*				
N(n ⁺)	43 (35)	37 (26)	40 (18)	36 (21)
平均值	3.9	2.6	2.0	1.6
SD	3.38	3.34	3.14	2.93
中位数	7.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-7	0-7	0-7	0-7
访视6(随访结束)*				
N(n ⁺)	42 (37)	32 (29)	36 (31)	33 (32)
平均值	4.1	3.6	3.9	3.3
SD	3.28	3.51	3.37	3.38
中位数	6.5	4.5	7.0	1.0
最低-最高	0-7	0-7	0-7	0-7
完整维持期**				
N(n ⁺)	47 (41)	46 (38)	47 (35)	41 (30)
平均值	46.4	35.5	31.3	27.8
SD	42.78	39.50	41.38	41.25
中位数	37.5	15.8	7.1	3.6
最低-最高	0-100	0-100	0-100	0-100

*根据患者日志,最近7天中的轻泻药摄入天数;

**根据患者日志,维持期中轻泻药摄入天数百分比;n⁺ 使用轻泻药的患者数

图 17

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的维持期中不良事件的总体概述-安全性群

类别	剂量比																					
	40 mg/ 安慰剂		60 mg/ 安慰剂		80 mg/ 安慰剂		1/1		1.5/1		2/1		3/1		4/1		6/1		8/1			
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)	
不良事件	21 (47.1)	54 (98.2)	36 (58.3)	28 (53.3)	61 (88.9)	84 (55.9)	57 (61.1)	73 (66.7)	18 (54.5)	18 (61.1)	69 (77.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原因相关的#	12 (35.3)	33 (64.7)	29 (50.0)	23 (46.7)	44 (68.7)	70 (55.6)	40 (44.4)	60 (54.5)	14 (44.4)	14 (50.0)	51 (59.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引起研究 药物中断	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	3 (6.7)	14 (22.2)	4 (2.2)	5 (14.7)	2 (2.8)	2 (6.1)	1 (3.3)	10 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
严重不良事件	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.1)	1 (2.9)	1 (6.6)	1 (3.0)	1 (3.3)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
原因相关的#	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引起研究 药物中断	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.1)	1 (2.9)	1 (6.6)	1 (3.0)	1 (3.3)	3 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

B=事件数

#=相关不良事件包括所列出的与研究药物有确定的, 很可能的, 可能的或未知的/不明的关联的所有事件

图 18

以纳洛酮绝对剂量划分的维持期中不良事件的总体概述-安全性群

类别	纳洛酮绝对剂量							
	纳洛酮安慰剂		纳洛酮 10 mg		纳洛酮 20 mg		纳洛酮 40 mg	
	N=50 (100%)		N=51 (100%)		N=51 (100%)		N=50 (100%)	
	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)
不良事件	111	32 (64.0)	119	35 (68.6)	129	32 (62.7)	140	35 (70.0)
原因相关的#	74	25 (50.0)	93	26 (51.0)	100	27 (52.9)	109	30 (60.0)
引起研究 药物中断	1	1 (2.0)	13	5 (9.8)	29	6 (11.8)	30	9 (18.0)
严重不良事件	1	1 (2.0)	5	3 (5.9)	1	1 (2.0)	3	3 (6.0)
原因相关的#	0	0 (0.0)	3	1 (2.0)	0	0 (0.0)	2	2 (4.0)
引起研究 药物中断	1	1 (2.0)	5	3 (5.9)	1	1 (2.0)	3	3 (6.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

E=事件数

#=相关不良事件包括所列出的与研究药物有确定的、很可能的、可能的或未知的/不明的关联的所有事件

图 19

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分(≥20%患者报告的)
和系统器官分类划分的维持期中不良事件-安全性群

系统器官分类	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂	60 mg/ 安慰剂	80 mg/ 安慰剂	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=18 (100%)	N=34 (100%)	N=18 (100%)	N=33 (100%)	N=12 (100%)	N=22 (100%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
胃肠疾病	5 (29.4)	10 (58.8)	4 (25.0)	7 (46.7)	11 (61.1)	16 (47.1)	8 (44.4)	16 (48.5)	6 (50.0)	9 (40.9)
皮肤和皮下组 织疾病	4 (23.5)	6 (35.3)	6 (37.5)	4 (26.7)	8 (44.4)	8 (23.5)	8 (44.4)	9 (27.3)	1 (8.3)	11 (50.0)
神经系统疾病	3 (17.6)	8 (47.1)	6 (37.5)	1 (6.7)	8 (44.4)	9 (26.5)	5 (27.8)	5 (15.2)	1 (8.3)	5 (22.7)
肌骨骼及 结缔组织疾病	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (6.3)	3 (20.0)	3 (16.7)	7 (20.6)	4 (22.2)	9 (27.3)	2 (16.7)	5 (22.7)
精神疾病	3 (17.6)	5 (29.4)	3 (18.8)	2 (13.3)	4 (22.2)	6 (17.6)	4 (22.2)	6 (18.2)	2 (16.7)	5 (22.7)
耳及迷路疾病	0 (0.0)	6 (35.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (16.7)	4 (11.8)	2 (11.1)	2 (6.1)	1 (8.3)	3 (13.6)

图 20

以纳洛酮绝对剂量划分($\geq 20\%$ 患者报告的)
和系统器官分类划分的维持期中不良事件-安全性群

系统器官分类	纳洛酮绝对剂量							
	纳洛酮安慰剂		纳洛酮 10 mg		纳洛酮 20 mg		纳洛酮 40 mg	
	N=50 (100%)		N=51 (100%)		N=51 (100%)		N=50 (100%)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
胃肠疾病	19	(38.0)	22	(43.1)	24	(47.1)	27	(54.0)
皮肤和皮下组织疾病	16	(32.0)	17	(33.3)	16	(31.4)	16	(32.0)
神经系统疾病	17	(34.0)	9	(17.6)	11	(21.6)	14	(28.0)
肌骨骼及 结缔组织疾病	7	(14.0)	8	(15.7)	13	(25.5)	12	(24.0)
精神疾病	11	(22.0)	10	(19.6)	8	(15.7)	11	(22.0)
耳及迷路疾病	8	(16.0)	6	(11.8)	4	(7.8)	6	(12.0)
一般疾病和 施用位点的病症	0	(0.0)	5	(9.8)	4	(7.8)	5	(10.0)

图 21

以治疗剂划分的羟考酮随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

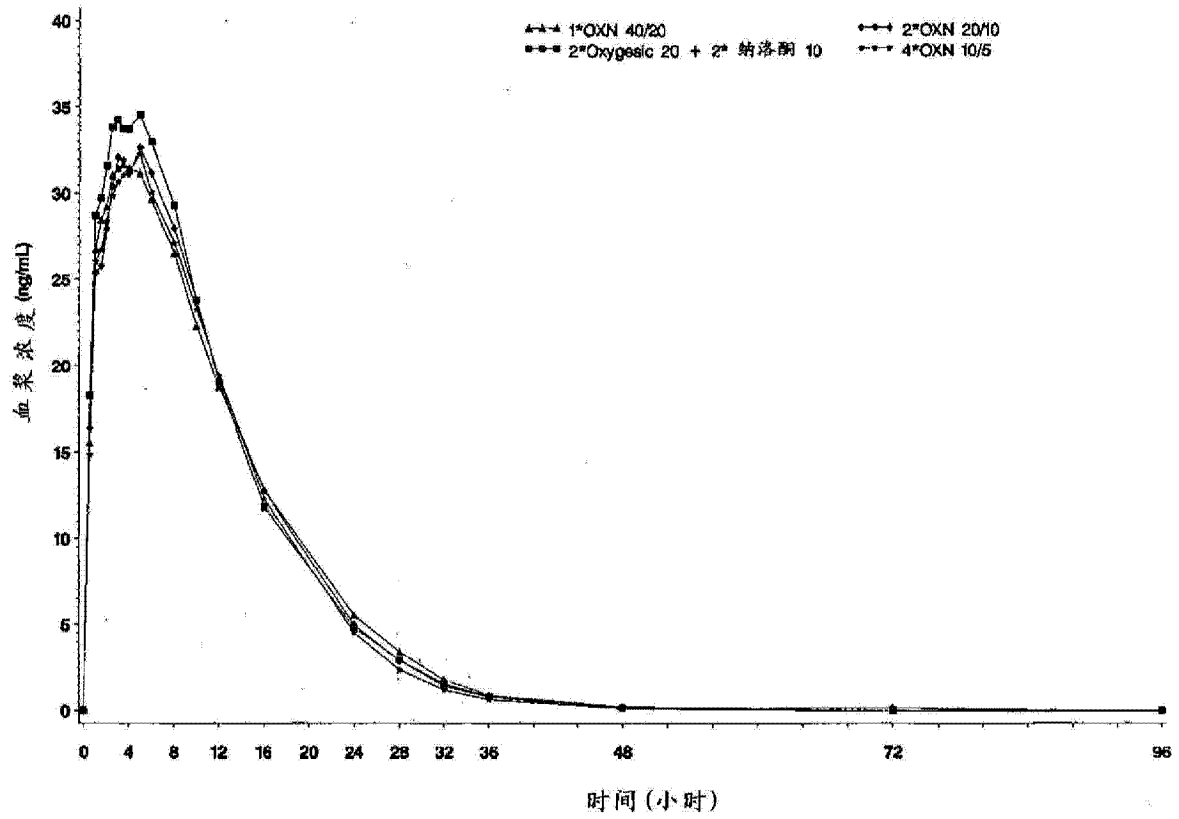


图 22

以治疗剂划分的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

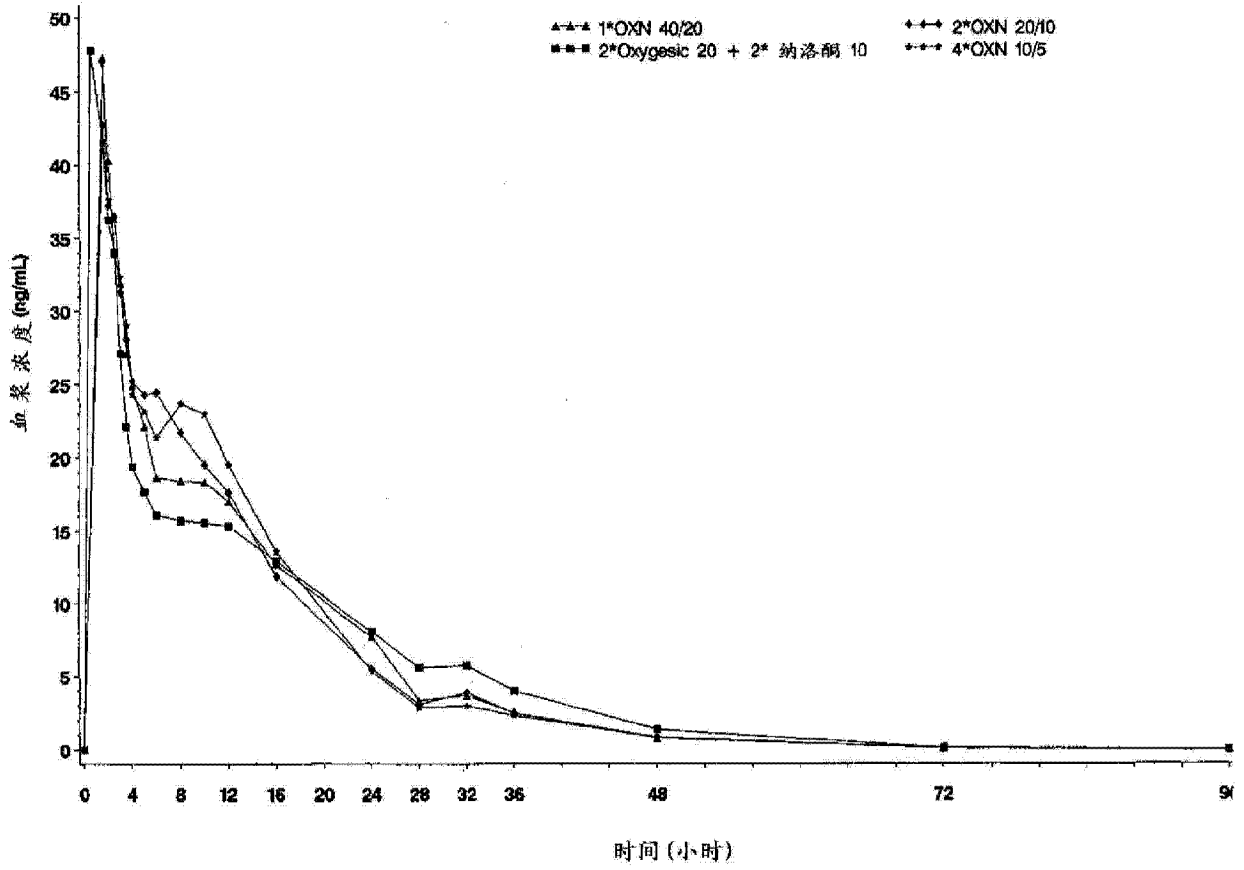


图 23

以治疗剂划分的纳洛酮随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

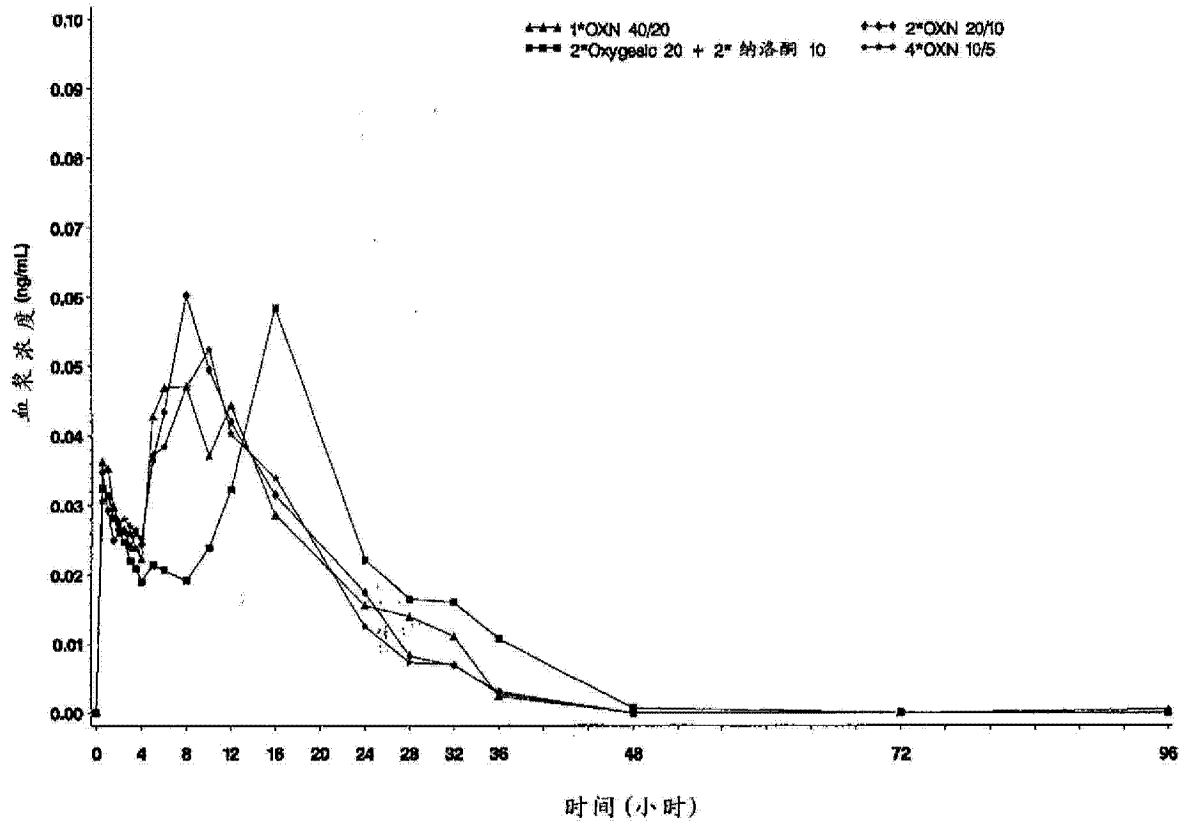


图 24

以治疗剂划分的去甲羟考酮随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

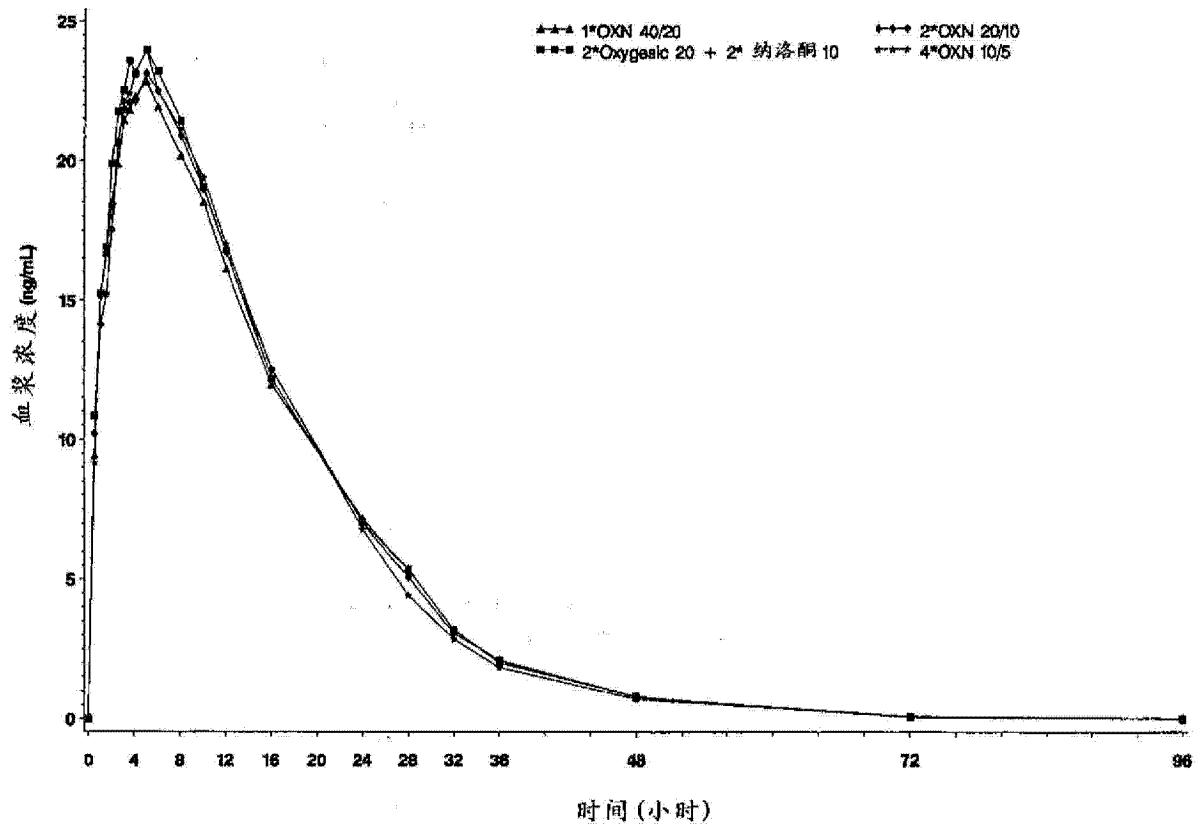


图 25

以治疗剂划分的羟吗啡酮随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

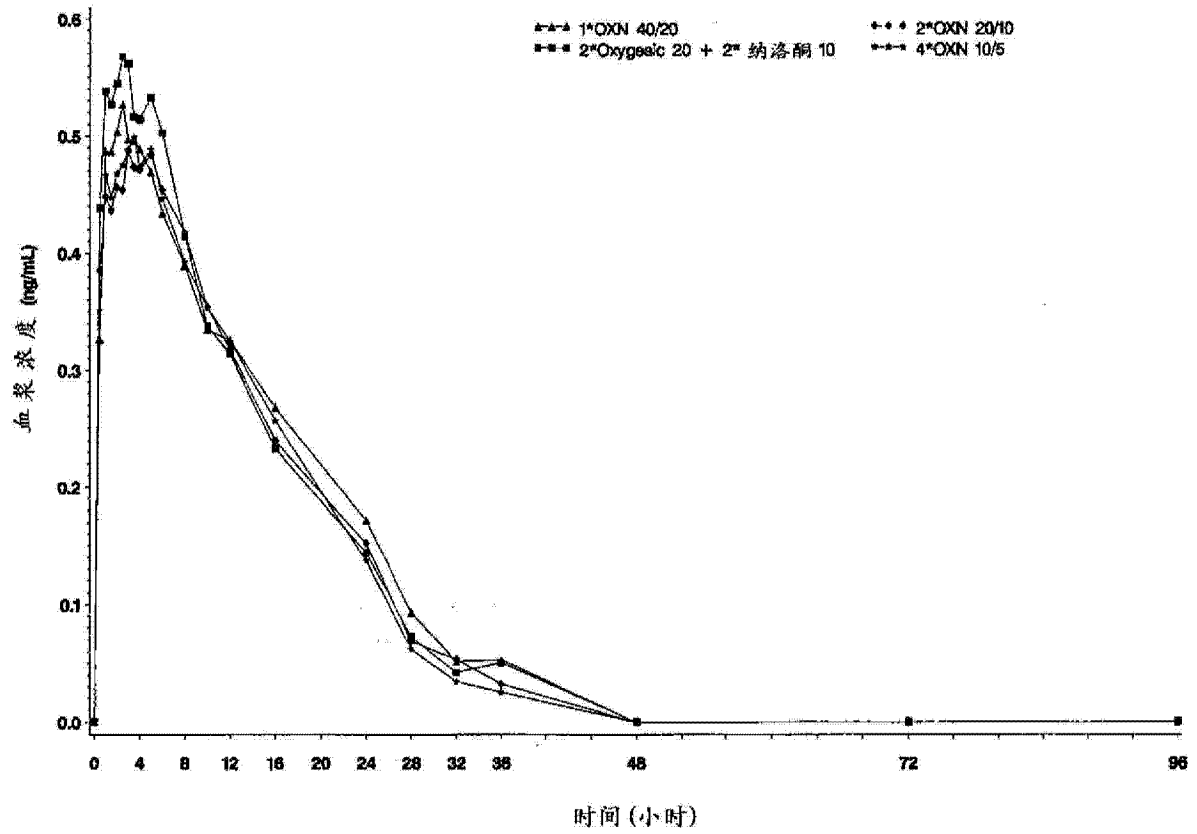


图 26

以治疗剂划分的去甲羟吗啡酮随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

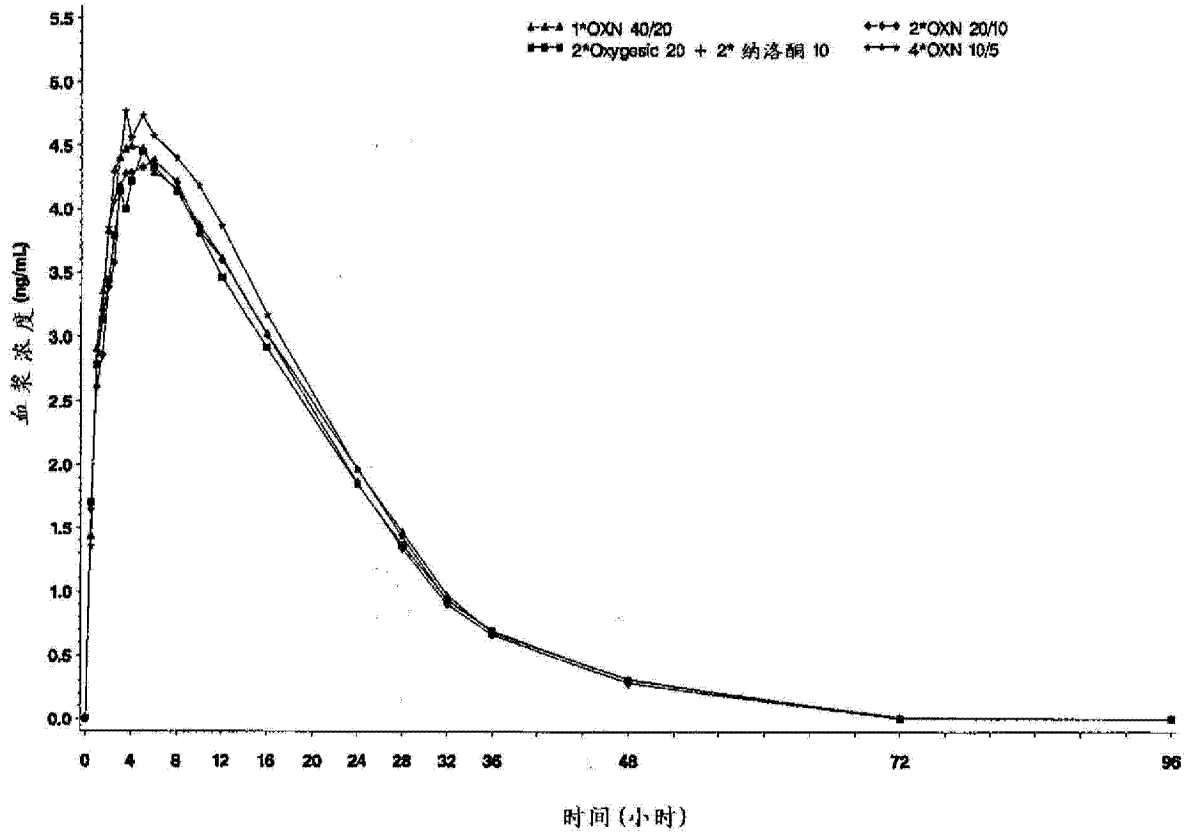


图 27

以治疗剂划分的6-β-纳洛醇随时间的平均血浆浓度
-时间曲线-药代动力学全分析群

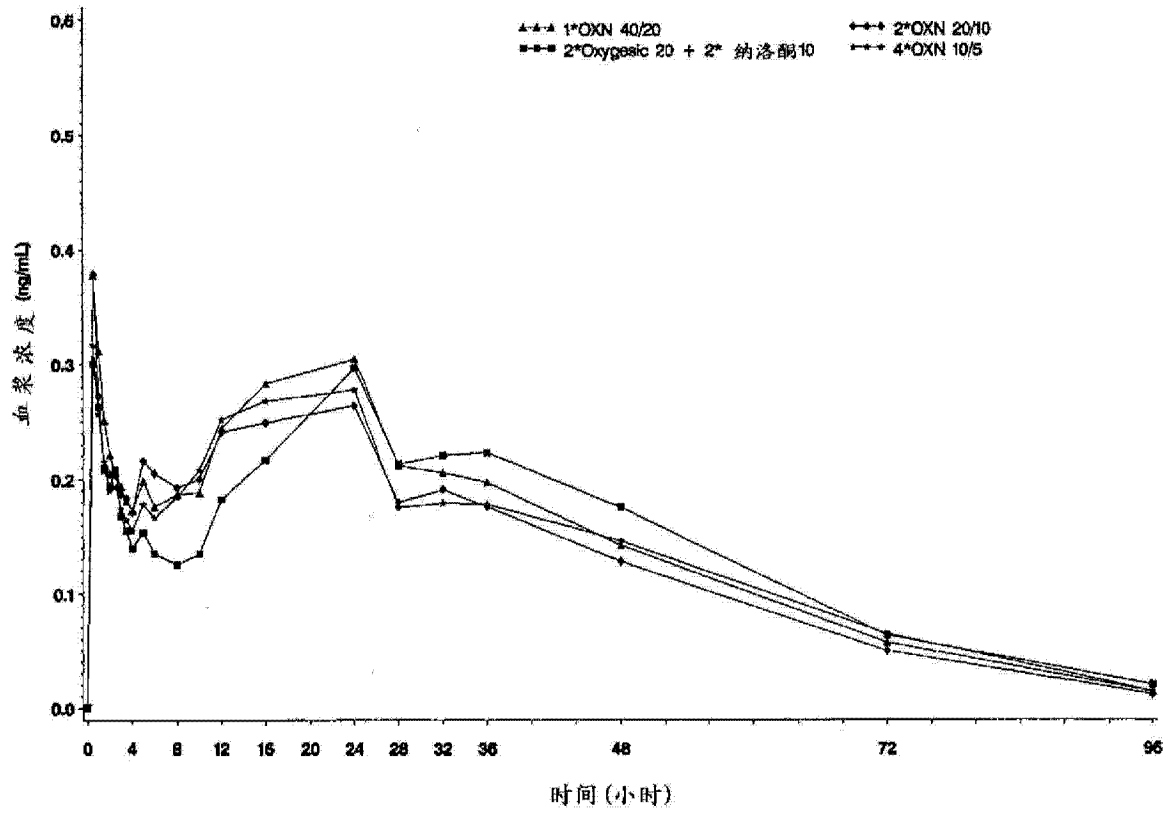
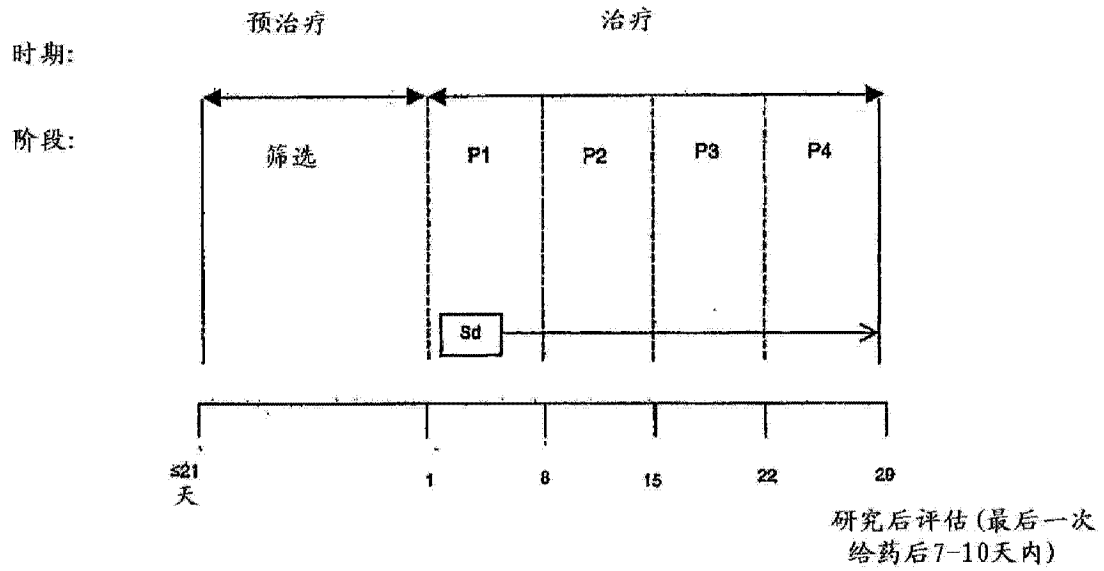


图 28

研究设计



Sd = 根据RAS的研究药物
P1-P4 = 研究阶段1-4, 均给予单剂量的根据RAS的研究药物, 其后在各剂量之间至少为7天的清洗(仅阶段1-3)

图 29

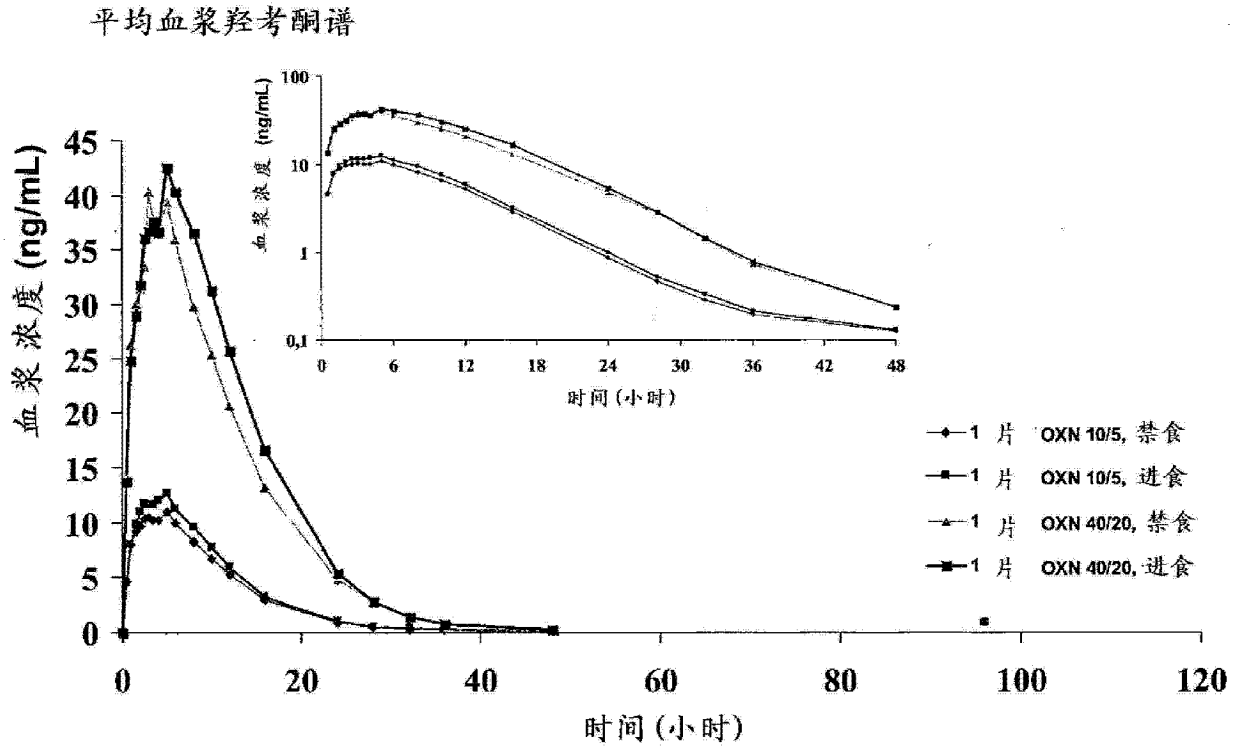


图 30

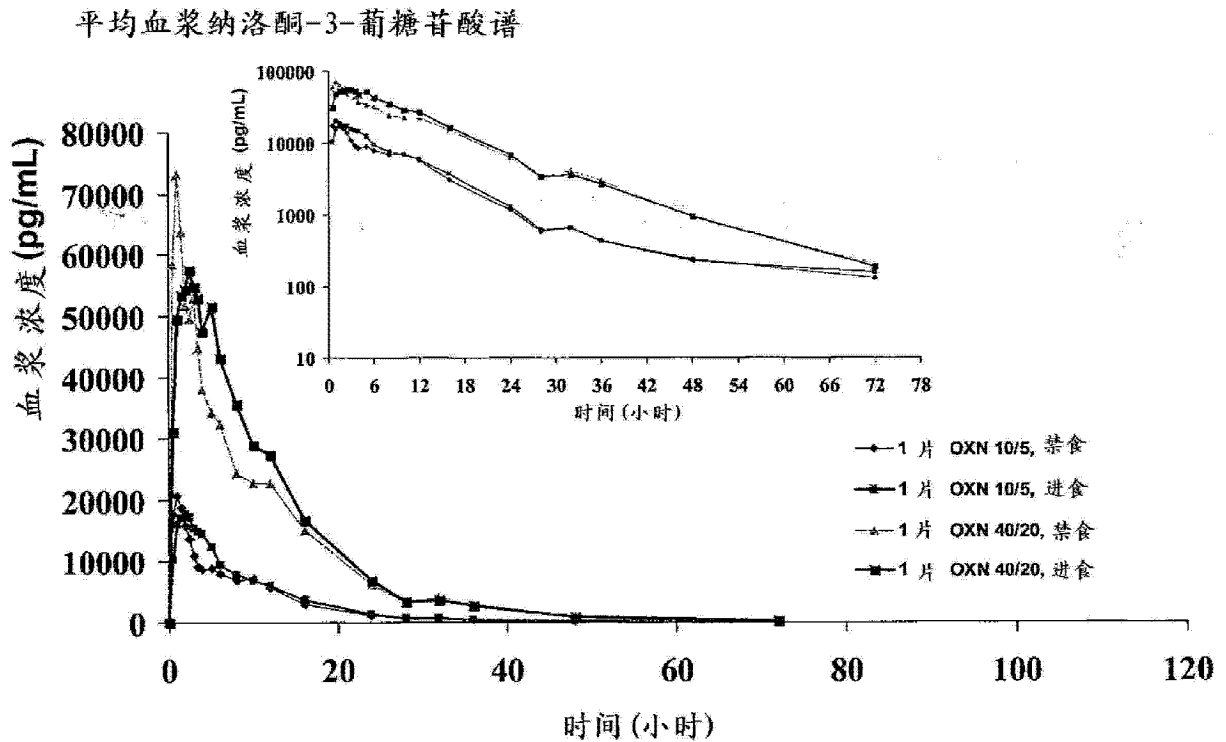


图 31

以治疗方式划分的羟考酮药代动力学参数概述：
血浆药代动力学度量全分析群

PK 度量	统计	OXN 40/20 禁食	OXN 40/20 进食	OXN 10/5 禁食	OXN 10/5 进食
AUC [0-t] (ng.h/mL)	N	21	23	27	24
	平均值 (SD)	517.81 (176.67)	604.34 (198.84)	136.82 (41.04)	153.26 (50.97)
	中位数	453.96	543.65	141.87	144.00
	最低, 最高	261.26, 840.69	296.70, 1021.06	65.07, 216.93	76.89, 298.17
	几何平均值 指数化的LS平均值	489.48 506.70	574.33 594.08	130.43 130.22	145.62 148.55
AUC [0-inf] (ng.h/mL)	N	21	23	26	23
	平均值 (SD)	519.87 (177.55)	608.16 (199.48)	136.11 (40.96)	155.97 (52.01)
	中位数	455.95	544.48	137.06	149.50
	最低, 最高	262.18, 842.79	297.35, 1025.03	65.71, 217.80	77.07, 299.46
	几何平均值 指数化的LS平均值	491.20 507.78	576.06 595.06	129.81 132.15	147.45 149.72
C _{max} (ng/mL)	N	21	23	27	24
	平均值 (SD)	40.16 (10.42)	50.29 (12.92)	12.16 (3.54)	14.54 (3.27)
	中位数	37.60	45.10	12.50	13.80
	最低, 最高	23.90, 61.60	31.00, 77.50	6.06, 19.20	9.37, 23.00
	几何平均值 指数化的LS平均值	38.90 40.75	48.81 50.48	11.65 11.62	14.21 14.48
T _{max} (h)	N	21	23	27	24
	平均值 (SD)	3.07 (1.519)	4.35 (3.109)	3.13 (1.370)	3.35 (1.463)
	中位数	2.50	3.00	3.00	3.50
	最低, 最高	1, 6	1, 12	1, 5	0.5, 5
	LS平均值	3.05	4.31	3.13	3.35
t _{1/2} (h)	N	21	23	26	23
	平均值 (SD)	5.10 (1.275)	4.85 (1.083)	4.40 (0.692)	4.12 (0.783)
	中位数	5.36	5.04	4.39	3.93
	最低, 最高	2.88, 7.81	2.65, 6.81	3.37, 5.94	2.84, 6.93
	LS平均值	5.15	4.89	4.43	4.18
λ _z (1/h)	N	21	23	26	23
	平均值 (SD)	0.146 (0.0423)	0.151 (0.0388)	0.161 (0.0251)	0.173 (0.0278)
	中位数	0.129	0.138	0.158	0.177
	最低, 最高	0.089, 0.241	0.102, 0.262	0.117, 0.206	0.100, 0.244

图 32

以治疗方式划分的羟考酮药代动力学度量统计：
血浆药代动力学度量全分析群

PK度量	治疗方式比较		指数化的 LS平均值比 (%)	LS 平均值差	90% CI	
					- 低 -	- 高 -
AUC [0-t]	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食	117.23		112.78	121.88
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食	114.07		109.97	118.34
AUC [0-Inf]	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食	117.19		112.85	121.70
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食	113.30		109.20	117.54
Cmax	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食	123.87		116.16	132.10
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食	124.45		117.12	132.24
Tmax (h)	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食		1.26	0.37	2.15
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食		0.21	-0.62	1.04
t1/2 (h)	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食		-0.26	-0.65	0.14
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食		-0.25	-0.63	0.13

图 33

以治疗方式划分的纳洛酮-3-葡糖苷酸药代动力学参数统计概述：
血浆药代动力学度量全分析群

PK 度量	统计	OXN 40/20 禁食	OXN 40/20 进食	OXN 10/5 禁食	OXN 10/5 进食
AUC [0-t] (ng.h/mL)	n	21	23	27	24
	平均值 (SD)	638.86 (196.83)	728.83 (234.85)	161.18 (55.55)	176.11 (71.59)
	中位数	587.93	664.48	150.94	158.04
	最低, 最高	388.51, 1180.68	361.44, 1327.86	77.59, 299.83	88.38, 394.25
	几何平均值 指数化的LS平均值	613.20 641.76	695.95 712.62	152.00 152.45	164.50 162.90
AUC [0-∞] (ng.h/mL)	n	17	19	19	12
	平均值 (SD)	671.14 (203.28)	703.06 (156.64)	164.33 (53.42)	201.64 (72.25)
	中位数	607.98	673.36	153.79	176.87
	最低, 最高	410.39, 1181.54	485.08, 1049.87	80.21, 301.98	132.91, 396.40
	几何平均值 指数化的LS平均值	645.00 653.82	667.07 718.21	158.41 158.10	192.51 169.75
Cmax (ng/mL)	n	21	23	27	24
	平均值 (SD)	66.05 (24.39)	64.66 (23.60)	23.65 (7.01)	24.30 (9.03)
	中位数	64.21	66.56	23.06	24.93
	最低, 最高	49.00, 159.26	45.37, 139.09	12.08, 43.04	10.28, 48.73
	几何平均值 指数化的LS平均值	63.08 64.54	61.48 62.31	22.65 22.67	22.74 22.41
Tmax (h)	n	21	23	27	24
	平均值 (SD)	1.07 (1.228)	3.04 (2.788)	1.13 (0.957)	2.50 (1.399)
	中位数	0.50	2.50	1.00	2.25
	最低, 最高	0.5, 6	0.5, 12	0.5, 5	0.5, 5
	LS 平均值	1.10	3.01	1.14	2.48
t1/2 (h)	n	17	19	19	12
	平均值 (SD)	7.73 (1.728)	7.44 (2.041)	9.16 (3.885)	7.70 (1.407)
	中位数	7.88	7.59	8.10	7.64
	最低, 最高	5.47, 11.19	3.52, 11.19	4.12, 21.60	5.60, 9.68
	LS 平均值	7.96	7.30	8.84	7.24
λ_z (1/h)	n	17	19	19	12
	平均值 (SD)	0.094 (0.0208)	0.101 (0.0325)	0.086 (0.0310)	0.093 (0.0179)
	中位数	0.088	0.091	0.086	0.091
	最低, 最高	0.062, 0.127	0.062, 0.197	0.032, 0.168	0.072, 0.124

图 34

以治疗方式划分的纳洛酮-3-葡萄糖苷酸药代动力学参数统计：
血浆药代动力学度量全分析群

PK 度量	治疗方式比较		指数化的 LS 平均值比 (%)	LS 平均值差	90% CI	
					低	高
AUC [0-∞]	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食	111.04		105.79	116.56
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食	106.85		102.05	111.87
AUC [0-Inf]	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食	109.85		102.59	117.62
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食	108.74		100.72	117.39
C _{max}	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食	97.36		88.46	107.16
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食	98.85		90.33	108.18
T _{max} (h)	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食		1.91	1.12	2.71
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食		1.34	0.60	2.08
t _{1/2} (h)	OXN 40/20 进食比	OXN 40/20 禁食		-0.66	-1.99	0.66
	OXN 10/5 进食比	OXN 10/5 禁食		-1.59	-3.07	-0.12

图 35

以治疗方式划分的纳洛酮药代动力学参数统计概述：
血浆药代动力学度量全分析群

PK 度量	统计	OXN 40/20 禁食	OXN 40/20 进食	OXN 10/5 禁食	OXN 10/5 进食
AUC [0-t] (pg.h/mL)	n	21	29	27	24
	平均值 (SD)	953.14 (652.46)	1089.05 (813.25)	116.12 (183.04)	192.28 (265.68)
	中位数	800.75	870.45	46.10	99.84
	最低, 最高	164.75, 2737.35	320.08, 3950.23	0.00, 600.55	16.49, 1221.58
	几何平均值 指数化的LS平均值	772.36 737.78	910.17 916.77	85.59 59.48	102.37 98.34
AUC [0-inf] (pg.h/mL)	n	3	6		
	平均值 (SD)	1851.24 (836.07)	1389.93 (1095.49)		
	中位数	1974.87	1091.79		
	最低, 最高	1160.41, 2418.46	720.58, 3473.73		
	几何平均值 指数化的LS平均值	1769.68	1186.12 1109.63		
Cmax (pg/mL)	n	21	29	27	24
	平均值 (SD)	73.73 (45.14)	151.90 (202.07)	24.65 (24.30)	50.02 (46.88)
	中位数	54.10	88.80	16.20	32.20
	最低, 最高	30.30, 177.00	50.20, 1034.00	0.00, 103.00	15.70, 205.00
	几何平均值 指数化的LS平均值	62.82 63.87	108.40 111.86	23.09 21.86	37.47 37.04
Tmax (h)	n	21	29	29	24
	平均值 (SD)	5.17 (4.613)	2.00 (2.174)	5.00 (3.286)	2.35 (3.184)
	中位数	5.00	1.00	5.00	1.00
	最低, 最高 LS平均值	0.5, 16 5.06	0.5, 8 1.93	0.5, 12 4.77	0.5, 12 2.32
t1/2 (h)	n	9	7		
	平均值 (SD)	13.90 (5.379)	9.88 (5.397)		
	中位数	13.08	8.39		
	最低, 最高 LS平均值	6.39, 21.79 9.32	5.10, 21.54 9.32		
λ_z (1/h)	n	9	7		
	平均值 (SD)	0.059 (0.0290)	0.083 (0.0315)		
	中位数 最低, 最高	0.053 0.032, 0.108	0.083 0.082, 0.136		

图 36

以治疗方式划分的纳洛酮药代动力学参数统计：
血浆药代动力学度量全分析群

PK度量	治疗方式比较		指数化的 LS平均值比 (%)	LS		
				平均值差	- 低	- 高
AUC [0-t]	OxN 40/20 进食比	OxN 40/20 禁食	124.26	92.88	166.26	
	OxN 10/5 进食比	OxN 10/5 禁食	165.34	123.63	221.12	
AUC [0-Inf]	OxN 40/20 进食比	OxN 40/20 禁食				
Cmax	OxN 40/20 进食比	OxN 40/20 禁食	175.13	137.24	223.47	
	OxN 10/5 进食比	OxN 10/5 禁食	171.03	134.36	217.72	
Tmax (h)	OxN 40/20 进食比	OxN 40/20 禁食		-3.13	-4.53	
	OxN 10/5 进食比	OxN 10/5 禁食		-2.46	-3.84	
t1/2 (h)	OxN 40/20 进食比	OxN 40/20 禁食				

图 37

研究简图

SD = 根据随机分配表的研究药物

P1-P5 = 阶段1-5, 均同样给予单剂量的根据随机分配表的研究药物,
其后为 ≥ 7天的清洗 (仅阶段1、2、3和4)

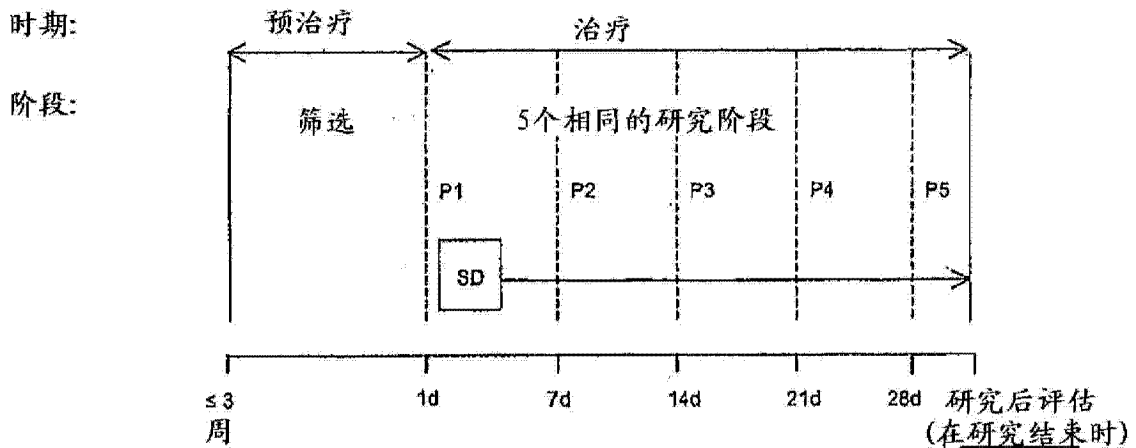


图 38

实验疼痛模型

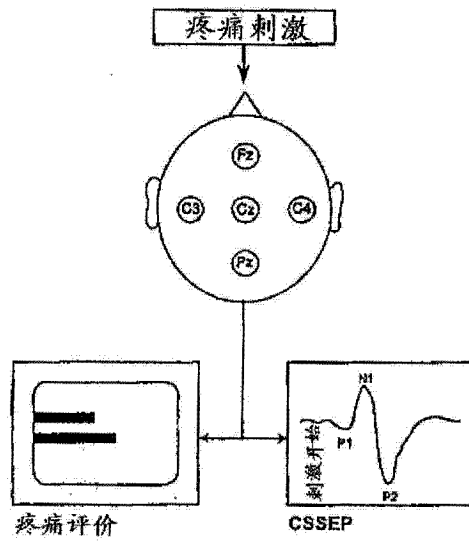


图 39

疼痛相关诱发电位的组成

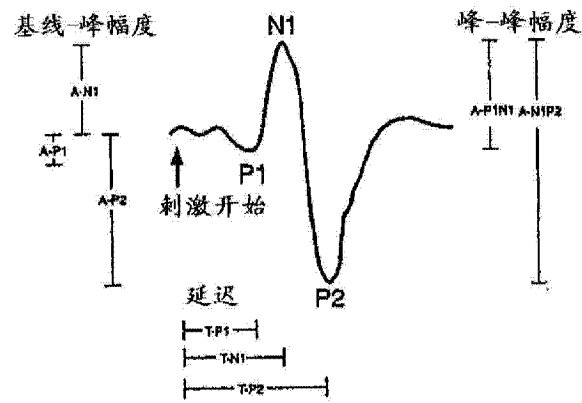


图 40

疼痛相关诱发电位,用60%和70%CO₂刺激后幅度P1、幅度PIN1、延迟P1和延迟P2距离基线的统计学显著总体改变:安全性群

	总体 治疗	羟考酮 PR	Oxy nal 20/5	Oxy nal 20/15	Oxy nal 20/45	安慰剂
幅度P1 (μV)						
<u>Cz 70% CO₂</u>						
平均值	-	-2.25	-2.51	-0.31	-2.58	9.27
SD	-	8.302	15.054	11.527	13.276	13.493
安慰剂 p值	0.0460	0.0101	0.0090	0.0326	0.0167	-
羟考酮PR p值	-	-	0.9811	0.6414	0.8996	-
幅度PIN1 (μV)						
<u>C4 60% CO₂</u>						
平均值	-	-15.25	-9.93	-6.43	-2.25	-1.31
SD	-	16.643	15.333	11.578	10.076	8.875
安慰剂 p值	0.0125	0.0040	0.0841	0.3345	0.8294	-
羟考酮PR p值	-	-	0.2184	0.0463	0.0024	-
延迟P1 (ms)						
<u>Cz 60% CO₂</u>						
平均值	-	97.6	83.4	50.4	36.6	-16.8
SD	-	55.02	59.81	84.22	80.26	55.22
安慰剂 p值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0035	0.0313	-
羟考酮PR p值	-	-	0.5354	0.0307	0.0049	-
<u>Cz 70% CO₂</u>						
平均值	-	85.0	101.0	32.2	41.2	8.6
SD	-	61.84	74.97	85.16	77.73	73.51
安慰剂 p值	0.0006	0.0010	0.0001	0.2431	0.0543	-
羟考酮PR p值	-	-	0.5087	0.0261	0.1684	-
<u>C3 60% CO₂</u>						
平均值	-	96.8	72.2	56.2	31.6	-25.6
SD	-	57.01	67.58	76.25	105.42	71.74
安慰剂 p值	0.0001	<0.0001	0.0003	0.0024	0.0408	-
羟考酮PR p值	-	-	0.3701	0.1170	0.0133	-

图 41

疼痛相关诱发电位,用60%和70%CO₂刺激后幅度P1、幅度P1N1、
延迟P1和延迟P2距离基线的统计学显著总体改变:安全性群

	总体 治疗	羟考酮 PR	Oxy nal 20/5	Oxy nal 20/15	Oxy nal 20/45	安慰剂
C3 70% CO₂						
平均值	-	76.0	96.0	31.6	39.4	-6.4
SD	-	68.49	73.62	101.19	91.30	82.10
安慰剂 p值	0.0012	0.0018	0.0001	0.1167	0.0207	-
羟考酮PR p值	-	-	0.3982	0.0966	0.4196	-
C4 60% CO₂						
平均值	-	95.0	68.6	35.0	39.4	-17.2
SD	-	55.58	78.79	74.69	96.89	82.37
安慰剂 p值	0.0011	0.0001	0.0017	0.0542	0.0585	-
羟考酮PR p值	-	-	0.3209	0.0242	0.0294	-
C4 70% CO₂						
平均值	-	86.6	88.4	40.4	38.0	-17.2
SD	-	66.79	69.03	104.42	91.37	78.24
安慰剂 p值	0.0004	0.0001	0.0001	0.0265	0.0111	-
羟考酮PR p值	-	-	0.8705	0.0773	0.1849	-
Fz 60% CO₂						
平均值	-	88.4	86.6	27.6	32.2	-20.2
SD	-	59.67	68.49	86.39	57.84	72.95
安慰剂 p值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0328	0.0291	-
羟考酮PR p值	-	-	0.9806	0.0040	0.0069	-
Fz 70% CO₂						
平均值	-	56.4	82.4	27.0	28.8	-23.2
SD	-	82.34	86.69	91.18	104.66	97.31
安慰剂 p值	0.0061	0.0077	0.0003	0.0925	0.0406	-
羟考酮PR p值	-	-	0.3069	0.2961	0.5532	-
Pz 60% CO₂						
平均值	-	81.8	66.0	24.2	24.8	-2.2
SD	-	59.19	87.53	100.34	91.52	69.40
安慰剂 p值	0.0144	0.0027	0.0099	0.3523	0.2873	-
羟考酮PR p值	-	-	0.6298	0.0308	0.0516	-

图 41 续

疼痛相关诱发电位,用60%和70%CO₂刺激后幅度P1、幅度P1N1、
延迟P1和延迟P2距离基线的统计学显著总体改变:安全性群

	总体 治疗	羟考酮 PR	Oxy nal 20/5	Oxy nal 20/15	Oxy nal 20/45	安慰剂
Pz 70% CO₂						
平均值	-	75.0	80.2	38.8	26.2	-1.0
SD	-	87.62	89.76	82.47	74.80	94.46
安慰剂 p值	0.0135	0.0041	0.0018	0.1130	0.1271	-
羟考酮PR p值	-	-	0.7939	0.1732	0.1788	-
延迟P2 (ms)						
Cz 70% CO₂						
平均值	-	92.8	144.8	122.4	42.2	-48.0
SD	-	165.79	173.28	259.11	143.96	261.14
安慰剂 p值	0.0293	0.0286	0.0037	0.0073	0.1088	-
羟考酮PR p值	-	-	0.4558	0.5928	0.5800	-
Fz 60% CO₂						
平均值	-	97.8	118.2	154.8	-8.6	-32.4
SD	-	177.66	228.17	200.21	95.89	260.44
安慰剂 p值	0.0175	0.0550	0.0176	0.0054	0.7140	-
羟考酮PR p值	-	-	0.6440	0.3564	0.1260	-
Pz 70% CO₂						
平均值	-	76.2	106.4	153.6	47.4	-63.8
SD	-	151.19	177.11	256.77	123.53	246.86
安慰剂 p值	0.0117	0.0280	0.0088	0.0006	0.0586	-
羟考酮PR p值	-	-	0.6673	0.1813	0.7899	-

交叉参考表 14.2.1.1-14.2.1.10

延迟P1随治疗时间距离基线的显著改变可以在用60%CO₂刺激
后在记录位置Cz观察到,图示于图5

图 41 续

疼痛相关诱发电位: 用60%CO₂ 刺激后在记录位置C₂ 处延迟P1距离基线的平均改变: 药代动力学群全分析

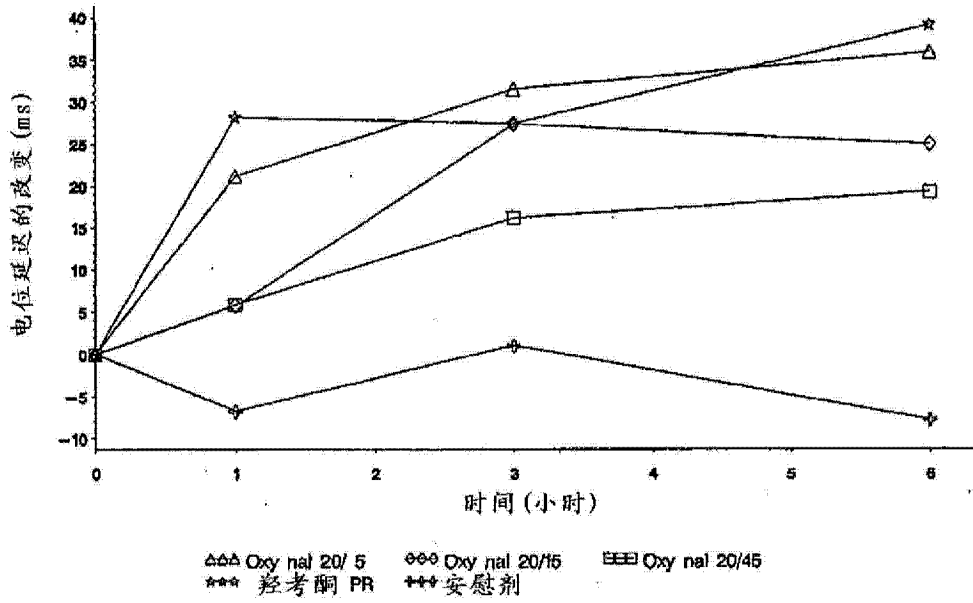


图 42

治疗期后半部分中平均持续性痛分数,随治疗时间
距离基线的改变:药代动力学群全分析

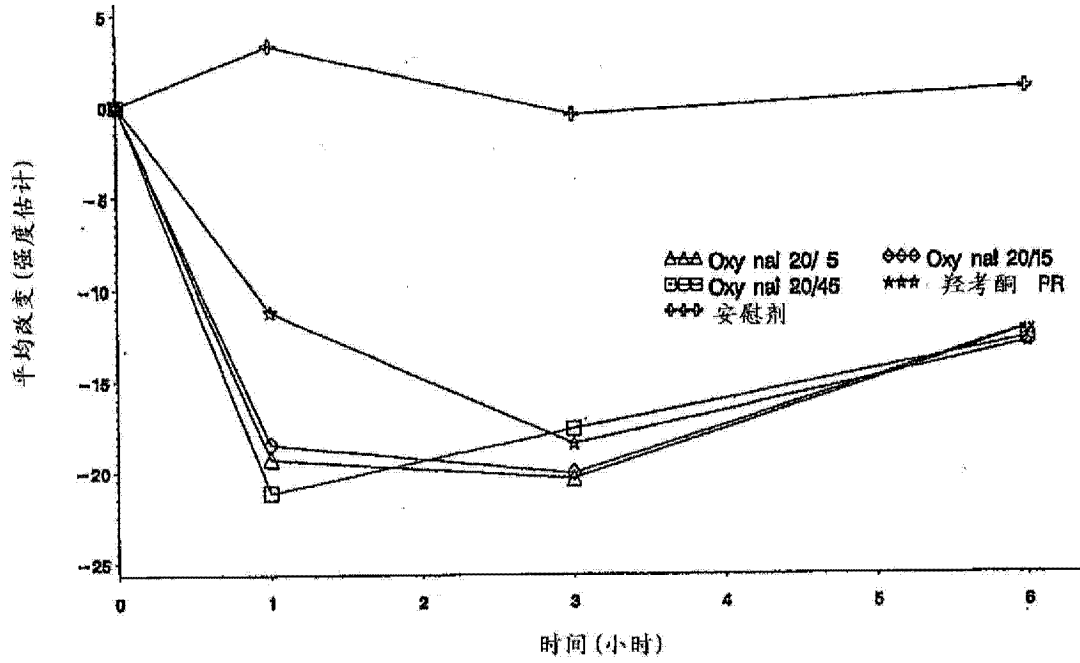


图 43

51℃温水戒断测试中雄性Sprague-Dawley大鼠中 静脉内羟考酮抗感受伤害峰值时间的测定

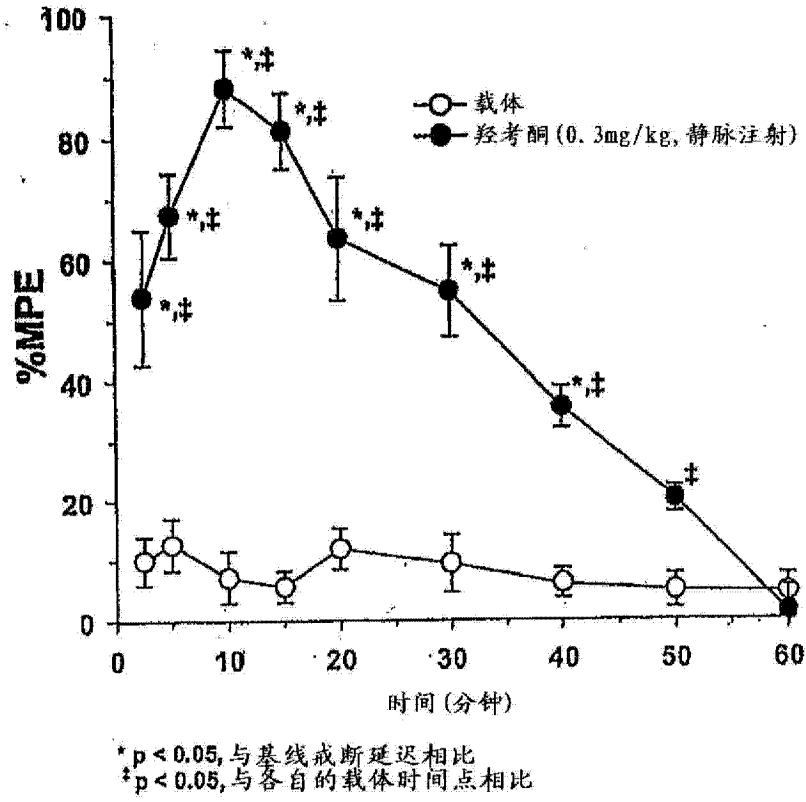


图 44

51℃温水戒断测试中雄性Sprague Dawley大鼠
静脉内羟考酮抗感受伤害的剂量应答

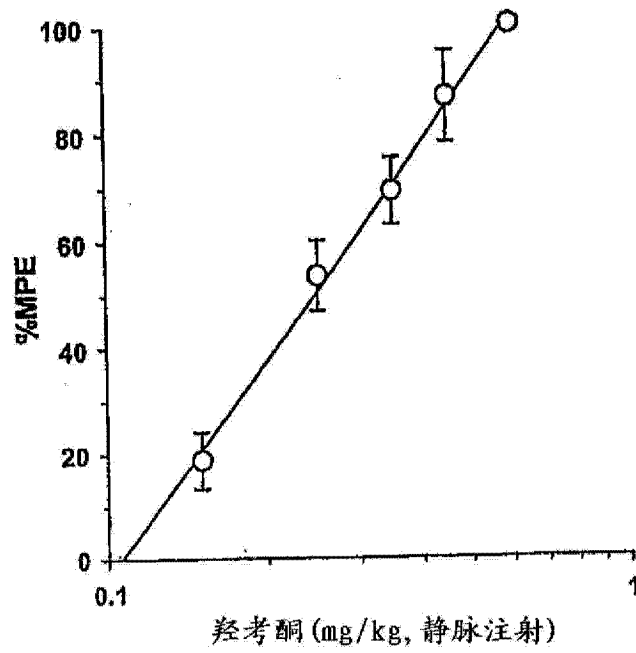
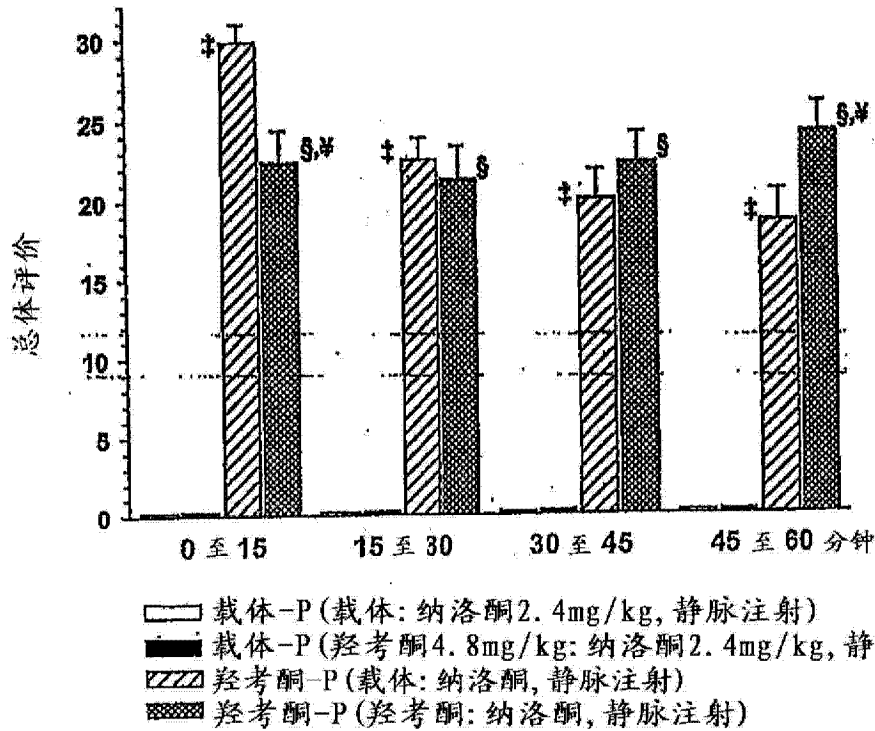


图 45

在羟考酮依赖性大鼠(羟考酮-P)中静脉内施用2:1
羟考酮:纳洛酮或载体:纳洛酮之后羟考酮依赖性大鼠戒断
促成的总体评价-与初次接受实验的动物(载体-P)相比



‡ $p < 0.05$, 与载体-P (载体: 纳洛酮 2.4mg/kg, 静脉注射) 相比
 § $p < 0.05$, 与载体-P (羟考酮 4.8mg/kg: 纳洛酮 2.4mg/kg, 静脉注射) 相比
 ¶ $p < 0.05$, 与羟考酮-P (载体: 纳洛酮, 静脉注射) 相比

图 46

羟考酮依赖性大鼠(羟考酮-P)中用静脉内羟考酮:纳洛酮
2:1或载体:纳洛酮对湿狗样抖动和逃脱尝试的分级戒断
体征的促成-与初次接受实验动物(载体-P)相比

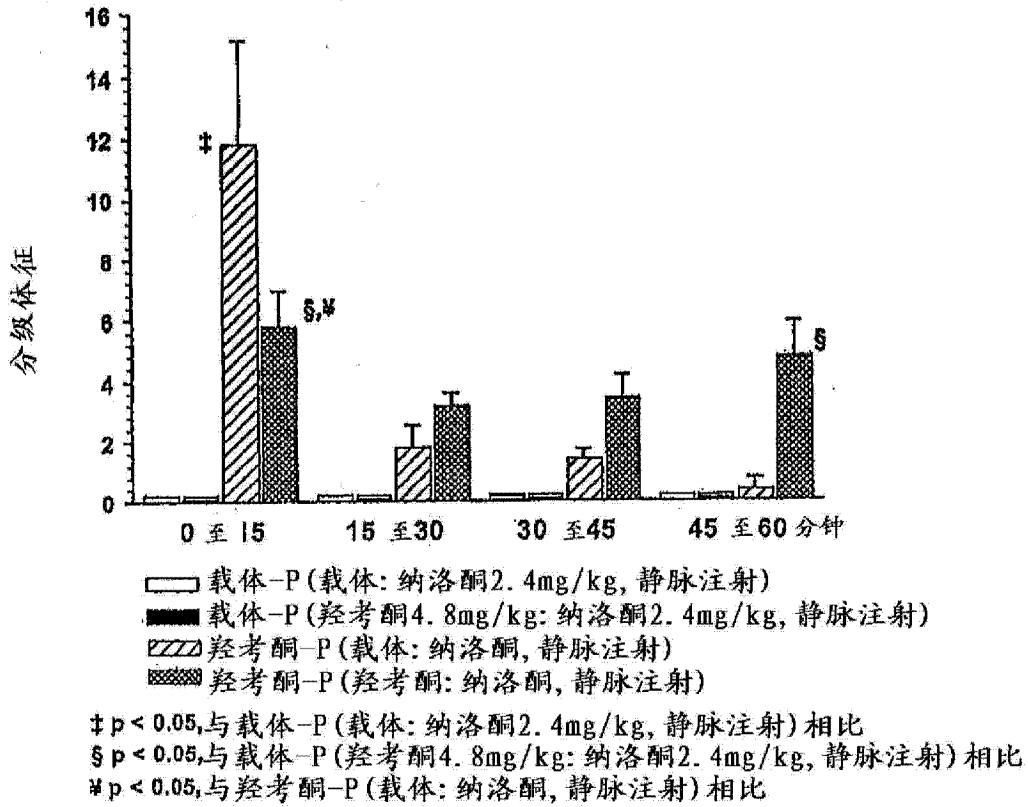


图 47

羟考酮依赖性大鼠(羟考酮-P)中通过施用静脉内
羟考酮:纳洛酮2:1或载体:纳洛酮促成戒断2.5小时后的
体重减轻-与初次接受实验的动物(载体-P)相比

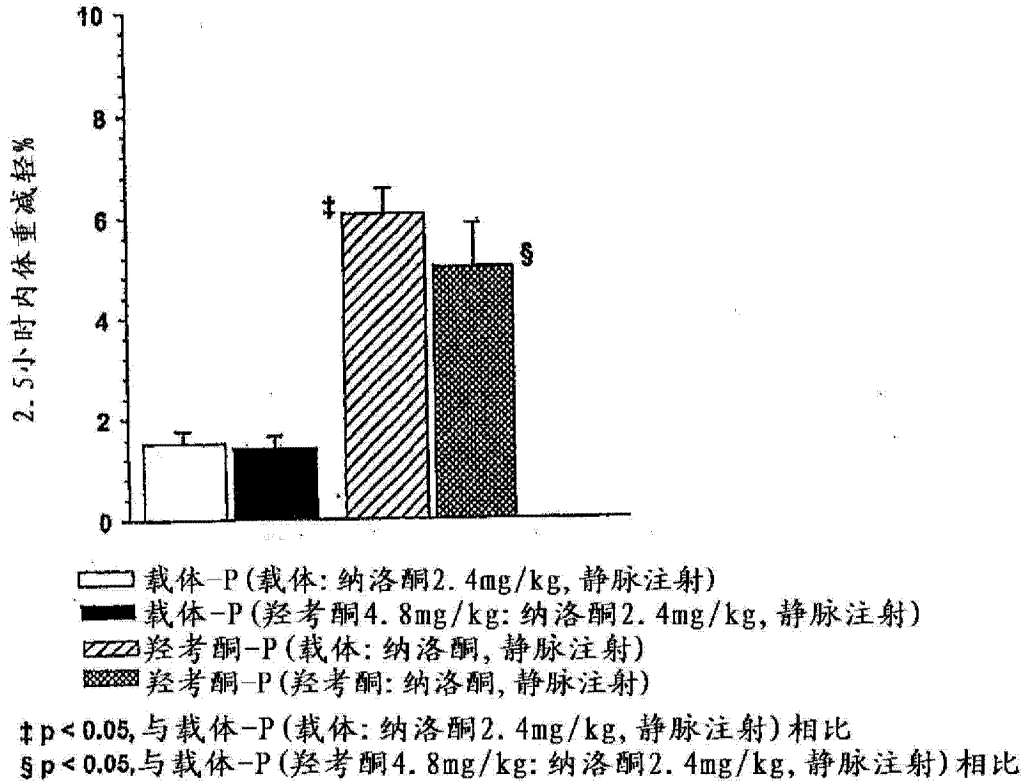


图 48

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的每次研究访视时引发的纳洛酮
典型不良事件总分-未丢失值的ITT群

总分	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂	60 mg/ 安慰剂	80 mg/ 安慰剂	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=16 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
访视4(维持)*										
N (n)	15 (1)	17 (5)	16 (0)	15 (3)	15 (6)	28 (9)	16 (5)	31 (9)	11 (2)	21 (2)
平均值	0.1	0.4	0.0	0.7	1.1	0.7	0.8	0.6	0.4	0.4
SD	0.26	0.71	0.0	1.71	2.12	1.44	1.47	1.38	0.81	1.43
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-1	0-2	0-0	0-6	0-8	0-4	0-4	0-6	0-2	0-6
访视5(维持结束)*										
N (n)	14 (1)	17 (4)	15 (1)	14 (0)	14 (4)	28 (4)	12 (0)	29 (3)	10 (1)	19 (1)
平均值	0.1	0.3	0.1	0.0	0.4	0.4	0.0	0.1	0.2	0.1
SD	0.27	0.59	0.26	0.0	0.85	0.98	0.0	0.31	0.63	0.23
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-1	0-2	0-1	0-0	0-3	0-4	0-0	0-1	0-2	0-1
完整维持期**										
N (n)	15 (3)	17 (9)	16 (3)	15 (5)	15 (9)	29 (10)	16 (6)	31 (12)	11 (4)	21 (9)
平均值	0.4	0.9	0.3	1.1	1.5	1.2	1.1	1.3	0.8	1.0
SD	1.06	1.11	0.58	1.96	2.20	1.93	1.81	1.88	1.33	1.66
中位数	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-4	0-4	0-2	0-6	0-8	0-6	0-6	0-8	0-4	0-7

*最近7天中引发的不良事件的总分**完整维持期中引发的不良事件总分

n+至少引发了一种纳洛酮典型副作用的患者数

图 49

以纳洛酮绝对剂量划分的每次研究访视时引发的纳洛酮
典型不良事件总分-未丢失值的ITT群

总分	纳洛酮绝对剂量			
	纳洛酮安慰剂 N=50 (100%)	纳洛酮 10 mg N=49 (100%)	纳洛酮 20 mg N=49 (100%)	纳洛酮 40 mg N=48 (100%)
访视4(维持)*				
N (n)	48 (6)	47 (6)	47 (14)	43 (12)
平均值	0.2	0.3	0.8	0.9
SD	0.48	1.07	1.47	1.84
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-2	0-6	0-6	0-8
访视5(维持结束)*				
N (n)	46 (6)	42 (4)	43 (4)	41 (5)
平均值	0.2	0.1	0.2	0.2
SD	0.42	0.40	0.57	0.80
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-2	0-2	0-3	0-4
完整维持期**				
N (n)	48 (15)	47 (17)	47 (16)	44 (20)
平均值	0.5	0.8	1.2	1.4
SD	0.97	1.43	1.94	2.06
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-4	0-7	0-6	0-8

*最近7天中引发的不良事件的总分**完整维持期中引发的不良事件总分

n+至少引发了一种纳洛酮典型副作用的患者数

图 50

以羟考酮/纳洛酮剂量比划分的每次研究访视时引发的阿片样物质典型不良事件总分-未丢失值的ITT群

总分	剂量比									
	40 mg/ 安慰剂	60 mg/ 安慰剂	80 mg/ 安慰剂	1/1	1.5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
访视3(随机)* N(n)	17 (2)	17 (5)	16 (3)	15 (3)	17 (6)	32 (3)	17 (10)	32 (10)	11 (1)	22 (8)
平均值	0.4	1.0	0.4	0.2	0.7	0.3	1.5	1.0	0.5	0.9
SD	1.22	1.77	1.02	0.41	1.10	0.95	1.66	1.82	1.51	1.36
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-5	0-5	0-4	0-1	0-3	0-5	0-5	0-7	0-5	0-4
访视4(维持)* N(n)	15 (4)	17 (10)	16 (4)	15 (5)	15 (7)	28 (6)	16 (8)	31 (10)	11 (1)	21 (10)
平均值	0.7	1.0	0.5	0.5	1.7	0.5	1.4	0.6	0.4	0.9
SD	1.40	1.27	1.03	0.83	2.96	1.29	2.22	1.09	1.21	1.18
中位数	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-5	0-5	0-3	0-2	0-10	0-5	0-3	0-5	0-4	0-4
访视5(维持结束)* N(n)	14 (2)	17 (7)	15 (2)	14 (0)	14 (2)	28 (0)	12 (1)	29 (4)	10 (1)	19 (4)
平均值	0.6	1.1	0.3	0.0	0.3	0.0	0.1	0.3	0.2	0.3
SD	1.50	1.56	0.70	0.0	0.83	0.0	0.29	0.75	0.63	0.59
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-5	0-5	0-2	0-0	0-3	0-0	0-1	0-3	0-2	0-2
访视6(随访结束)* N(n)	13 (1)	17 (5)	15 (0)	14 (1)	13 (4)	26 (0)	12 (0)	28 (2)	10 (0)	18 (2)
平均值	0.1	0.5	0.0	0.1	0.5	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
SD	0.28	1.07	0.0	0.27	0.78	0.0	0.0	0.59	0.0	0.32
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-1	0-4	0-0	0-1	0-2	0-0	0-0	0-3	0-0	0-1
完整维持期** N(n)	15 (5)	17 (13)	16 (7)	15 (7)	15 (9)	29 (11)	16 (10)	31 (14)	11 (4)	21 (11)
平均值	1.0	2.1	0.9	0.8	2.2	1.1	1.9	1.0	0.8	1.3
SD	1.69	1.82	1.26	0.94	2.91	2.01	2.42	1.43	1.33	1.83
中位数	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0
最低-最高	0-5	0-6	0-4	0-2	0-10	0-3	0-3	0-5	0-4	0-6

*最近7天中引发的不良事件总分**完整维持期中引发的不良事件总分

n+至少引发一种阿片样物质典型副作用的患者数

图 51

以纳洛酮绝对剂量划分的每次研究访视时引发的阿片样物质典型不良事件总分-未丢失值的ITT群

总分	纳洛酮绝对剂量			
	纳洛酮安慰剂 N=50 (100%)	纳洛酮 10 mg N=49 (100%)	纳洛酮 20 mg N=49 (100%)	纳洛酮 40 mg N=48 (100%)
访视3(随机)* N (n [†])	50 (10)	49 (15)	49 (16)	48 (10)
平均值	0.6	0.9	0.9	0.3
SD	1.39	1.67	1.53	0.75
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-5	0-7	0-5	0-3
访视4(维持)* N (n [†])	48 (18)	47 (16)	47 (17)	43 (14)
平均值	0.7	0.7	0.8	0.9
SD	1.23	1.26	1.63	1.94
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-5	0-5	0-8	0-10
访视5(维持结束)* N (n [†])	46 (11)	42 (7)	43 (3)	41 (2)
平均值	0.7	0.3	0.1	0.1
SD	1.34	0.63	0.50	0.49
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-6	0-2	0-3	0-3
访视6(随访结束)* N (n [†])	45 (5)	41 (2)	41 (2)	39 (5)
平均值	0.2	0.0	0.1	0.2
SD	0.70	0.22	0.49	0.51
中位数	0.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-4	0-1	0-3	0-2
完整维持期** N (n [†])	48 (25)	47 (23)	47 (23)	44 (20)
平均值	1.3	1.2	1.2	1.4
SD	1.67	1.61	1.88	2.27
中位数	1.0	0.0	0.0	0.0
最低-最高	0-6	0-6	0-8	0-10

*最近7天中引发的不良事件总分**完整维持期中引发的不良事件总分

n[†]至少引发一种阿片样物质典型副作用的患者数

图 52