(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116490171 A
(43)申请公布日 2023.07.25

(21)申请号 202180077619.0
(22)申请日 2021.10.14
(30)优先权数据
2016425.7 2020.10.16 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/PT2021/050036 2021.10.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/081033 EN 2022.04.21
(71)申请人 巴尔-波特拉及康邦亚股份有限公司
地址 葡萄牙圣马梅迪杜科罗纳杜
(72)发明人 P·M·维埃拉阿劳乔索莱斯达希尔瓦
J·F·达科斯塔德品霍洛查
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谭玮
(51)Int.Cl.
A61K 31/198(2006.01)

权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗帕金森病的阿片哌酮和左旋多巴

(57)摘要

用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

CN 116490171 A

1.用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

2.根据权利要求1的用于所述用途的组合,其中每天1次以相当于10-100mg阿片哌酮、优选地相当于25-50mg阿片哌酮的剂量施用阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

3.根据任何前述权利要求的用于所述用途的组合,其中每天3至10次以相当于300-2000mg左旋多巴、优选地相当于500-1000mg左旋多巴的总每日剂量施用左旋多巴或其药学上可接受的衍生物。

4.根据任何前述权利要求的用于所述用途的组合,所述组合进一步包含多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)。

5.根据权利要求4的用于所述用途的组合,其中所述DDCI是卡比多巴或苄丝肼。

6.根据权利要求4或权利要求5的用于所述用途的组合,其中每天3至10次以25-500mg、优选75-250mg的总每日剂量施用所述DDCI。

7.根据权利要求4-6的用于所述用途的组合,其中以单次剂量单位施用所述左旋多巴或其药学上可接受的衍生物和所述DDCI。

8.根据任何前述权利要求的用于所述用途的组合,其中所述遭受不可预见的运动波动的患者是在小于10分钟的阶段内遭受从“开启”状态到“关闭”状态的突然且随机变化的患者,所述变化与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物的施用的时机没有明显关联。

9.根据权利要求8的用于所述用途的组合,其中所述从“开启”状态到“关闭”状态的突然且随机变化(开启/关闭现象)在5秒至5分钟的阶段中发生。

10.根据任何前述权利要求的用于所述用途的组合,其中所治疗的症状是给药末期运动波动。

11.根据权利要求10的用于所述用途的组合,其中所述治疗使绝对“关闭”时间每天减少至少30分钟,优选每天减少至少60分钟。

12.根据权利要求11的用于所述用途的组合,其中所述绝对“关闭”时间的减少伴有绝对“开启”时间的相等的增加。

13.根据权利要求1-9中的任一项的用于所述用途的组合,其中所述治疗减少遭受不可预见的运动波动所耗费的时间。

14.一种在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的方法,所述方法包含给所述患者施用治疗有效量的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

15.根据权利要求14所述的治疗方法,其中在施用治疗有效量的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物之前,所述患者被诊断出帕金森病。

16.与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物用于制备药物的用途,所述药物用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状。

17.与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物用于制备药物的用途,所述药物用于在遭受帕金森病的患者中治疗不可预见的运动波动。

18.根据权利要求1-13的用于所述用途的组合、根据权利要求14或15所述的治疗方法、或根据权利要求16-17所述的用途，其中所述治疗持续至少10周，优选至少15周。

用于治疗帕金森病的阿片哌酮和左旋多巴

发明领域

[0001] 本发明涉及帕金森病中不可预见的运动波动的治疗。具体地，本发明涉及与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮(opicapone)或其药学上可接受的衍生物在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 几十年来，左旋多巴(L-DOPA)已在临床实践中用于对症治疗各种病症，包括帕金森病。左旋多巴能够穿过血脑屏障，然后它在那里被酶多巴脱羧酶(DDC)转化为多巴胺，从而增加脑中的多巴胺水平。但是，左旋多巴向多巴胺的转化也可能发生在周围组织中，这可能导致不良作用。因此，共同施用周围DDC抑制剂(DDCI)诸如卡比多巴或苄丝肼作为辅助疗法已成为标准临床实践。DDCI阻止周围组织中左旋多巴向多巴胺的转化。左旋多巴疗法仍然是治疗帕金森病的最有效疗法(Ferreira J,等人,Eur.J.Neurol.,2013;20,5-15)。

[0004] 在帕金森病的早期阶段，左旋多巴疗法可以几乎完全抑制帕金森病的症状直到施用下一个剂量。但是，大多数接受长期左旋多巴疗法的患者在帕金森病的更晚期阶段会出现运动并发症，诸如给药末期运动波动和运动障碍(Aquino CC,Fox SH,Mov.Disord.,2015,30,80-89)。患者经常报告每天有几个小时在所谓的“关闭(off)”状态下的给药末期运动波动，并且这可以对他们的生活质量产生重大影响(Chapuis S,Ouchchane L,Metz O,Gerbaud L,Durif等人,Mov.Disord.2005,20,224-30)。运动并发症(诸如给药末期运动波动)的发展定义了帕金森病从早期阶段向疾病更晚期的转变。因此，运动并发症的控制最终成为几乎所有患者的关键临床需求(Poewe W,Neurology,2009,72,S65-73)。

[0005] 给药末期运动波动与口服左旋多巴的短半衰期(约60-90分钟)相关。儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂会增加左旋多巴的血浆消除半衰期并减少峰-谷变异，并且为罹患给药末期运动波动的帕金森病患者提供临床改善。

[0006] 2,5-二氯-3-[5-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-4,6-二甲基吡啶1-氧化物(阿片哌酮)是一种有效的且长效的COMT抑制剂，其可以减少左旋多巴向无活性代谢物3-O-甲基多巴的降解。阿片哌酮具有生物活性、具有可生物利用性并表现出低毒性。因此，阿片哌酮在治疗其中COMT的抑制可能具有治疗益处的某些中枢和周围神经系统障碍方面具有潜在有价值的药物性能，所述中枢和周围神经系统障碍是诸如、例如情绪障碍；运动障碍，诸如帕金森病、帕金森病障碍(parkinsonian disorder)和不宁腿综合征；胃肠紊乱；水肿形成状态；和高血压。

[0007] 进一步的研究已经集中在将阿片哌酮优化为稳定的和可生物利用的形式。例如，WO 2009/116882描述了阿片哌酮的各种多晶型物，其中多晶型物A在动力学和热力学上均稳定。WO 2010/114404和WO 2010/114405描述了用于临床试验中的稳定的阿片哌酮制剂。WO 2013/089573描述了使用简单的起始材料并以良好的收率生产阿片哌酮的优化方法。阿片哌酮的开发描述于L.E.Kiss等人,J.Med.Chem.,2010,53,3396-3411，并且它于2016年6月在欧盟、2020年4月在美国和2020年6月在日本在商业名称“Ongentys”下获批与左旋多巴和DCCI组合用于治疗帕金森病。

[0008] 在所有情况下,阿片哌酮都被许可作为左旋多巴/DDCI制品的辅助疗法用于经历运动波动的患者中。例如,欧洲标签指出:“Ongentys适用作左旋多巴/多巴脱羧酶抑制剂(DDCI)的制品的辅助疗法,用于患有帕金森病和给药末期运动波动的成年患者,所述患者不能靠那些组合稳定下来”(强调)。美国标签指出:“ONGENTYS是一种儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂,其适用作左旋多巴/卡比多巴的辅助治疗,用于经历“关闭”发作的帕金森病(PD)的患者”(强调)。

[0009] 阿片哌酮的许可是基于阿片哌酮在帕金森病的早期阶段以后的患者(即经历给药末期运动波动的患者)中进行的两项关键III期试验的初步结果。所述试验被称为BIPARK-I(Ferreira等人,Lancet Neurol.,2016,15,154-65)和BIPARK-II(Lees等人,JAMA Neurol.,2017,74,197-206)。

[0010] BIPARK-I证实了阿片哌酮在其减少患者处于“关闭”状态的时间的能力方面优于与左旋多巴/DCCI组合的安慰剂,并且不劣于先前获得许可的COMT抑制剂恩他卡朋。BIPARK-II证实了阿片哌酮的效力和安全性。这些关键的III期试验证实了来自较小的II期试验的临时结果。对组合BIPARK研究的事后分析表明,阿片哌酮也会减慢患者处于“关闭”状态的时间的增加速度。换而言之,阿片哌酮似乎会在处于帕金森病的更晚期的患者(即经历给药末期运动波动的患者)对左旋多巴的需求方面减慢帕金森病的进展(WO 2016/083875)。

[0011] 运动并发症在左旋多巴治疗的5年内发生在大约50%的帕金森病患者中,并且与生活质量(QoL)的显著恶化相关(Dodel R.,Berger K.,Oertel W.,PharmacoEconomics,2001,19,1013-38)。帕金森病患者的亚组还可以经历不可预见的运动波动,即与服药时机无关的帕金森病症状的恶化,症状经常会在几秒钟内出现(Aquino C.,Fox S.,J.Mov.Disord.,2015,30,80-9)。这些患者可以经历严重的开启/关闭波动,表现为从“开启”状态到“关闭”状态的非常快速的转变(Aquino C.,Fox S.,J.Mov.Disord.,2015,30,80-9)。这个阶段有时被描述为帕金森病的“复杂阶段”(Carrarini C.等人,Biomolecules,2019,9,388),并且特别难以治疗。事实上,正如欧洲神经病学学会联盟(EFNS)关于帕金森病治疗的建议所强调的那样,具有不可预见的开启-关闭的患者要么不被包括在内,要么占总人口的<5%。相反,这样的严重的运动波动经常迫使临床医师转向装置辅助的疗法,即深部脑刺激、皮下阿扑吗啡输注和左旋多巴/卡比多巴肠凝胶,它们通常有效地持续减少每天的绝对关闭时间,尽管尚未公开对具有不可预见的运动波动的患者的特定子分析(Katzenschlager R.等人.Lancet.Neurol.,2018,17,749-759;Olanow C.,Lancet.Neurol.,2014,13,141-9;Deuschl G.,New Eng.J.Med.,2006,355,896-908)。但是,如果口服药物不能充分控制运动波动,则装置辅助的疗法被认为是治疗选择。

[0012] 迄今为止,不可预见的运动波动的治疗仍然非常具有挑战性,因为没有证据表明特定的辅助疗法对患有如此严重运动并发症的帕金森病患者有效。

[0013] 因此,仍然需要可有效治疗具有不可预见的运动波动的患者的左旋多巴治疗方案。具体地,仍然需要有效的左旋多巴治疗方案,其可以改善帕金森病中不可预见的运动波动的急性症状,优选地不会引起进一步的副作用和/或治疗期间出现的不良事件。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明的发明人汇集了两项随机双盲临床试验(BIPARK-I和BIPARK-II)的结果,

并借助于UPDRS第IV部分根据是否存在不可预见的运动波动对患者进行分级。如下文D部分所述，在278名具有不可预见的运动波动的帕金森病患者(87名施用50mg阿片哌酮，98名施用25mg阿片哌酮，93名施用安慰剂)中，阿片哌酮(25mg)和阿片哌酮(50mg)均可有效减少运动并发症。令人惊讶的是，阿片哌酮对具有不可预见的运动波动的患者更有效，尽管这些患者被认为更难以治疗。

[0016] 因此，在第一个一般实施方案中，本发明提供了用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

[0017] 在第二个一般实施方案中，本发明提供了一种在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的方法，所述方法包含(任选地将所述患者诊断为遭受不可预见的运动波动并随后地)给所述患者施用治疗有效量的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

[0018] 在第三个一般实施方案中，本发明提供了与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物用于制备药物的用途，所述药物用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状。

[0019] 在第四个一般实施方案中，本发明提供了与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物用于制备药物的用途，所述药物用于在遭受帕金森病的患者中治疗不可预见的运动波动。

[0020] 附图简述

[0021] 现在将参考附图和表格详细描述本发明，其中：

[0022] 图1显示了在遭受不可预见的运动波动的患者中和未遭受不可预见的运动波动的患者中，与安慰剂相比，使用阿片哌酮(25mg)和阿片哌酮(50mg)治疗14-15周后绝对关闭时间的减少。LSM＝最小二乘均值；LCL＝置信下限；UCL＝置信上限；N＝患者人数。

[0023] 发明详述

[0024] A.定义

[0025] 以下定义适用于贯穿本说明书使用的术语，除非在特定情况下另有限制。

[0026] 术语“特发性帕金森病”涵盖大多数(80-85％)帕金森病。它通常涉及明显的运动徐缓和可变的相关的锥体外征象和症状。它伴有黑质纹状体多巴胺能系统的退化，在尸体剖检中发现黑质中的神经元损失和反应性神经胶质增生。在特发性帕金森病中，α-突触核蛋白通常积聚在神经元核周体(路易小体)和神经元突起(路易神经突)中。特发性帕金森病不包括药物诱导的帕金森症、血管性帕金森症、正常压力脑积水、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹和多系统萎缩。

[0027] 术语“早期特发性帕金森病”或“早期帕金森病”表示该疾病的早期阶段，此时明显的症状允许诊断为特发性帕金森病(根据英国帕金森病协会脑库临床诊断标准或运动障碍协会标准)，但那些症状是轻微的和单侧的，对治疗的完全应答是可能的。具体地，该患者组的帕金森病可用左旋多巴和DDCI的制品治疗(即他们的症状可以得到控制)，而没有运动并发症，诸如给药末期运动波动和/或运动障碍。

[0028] 术语“帕金森病的症状”包括运动症状(例如震颤、强直、运动徐缓和姿势不稳)和非运动症状(例如认知改变、胃肠道症状、视力、味觉和/或嗅觉丧失、疼痛、疲劳、头晕、性问

题、睡眠障碍和体重减轻)。这样的症状可以使用本领域已知的一种或多种症状读出(symptomatic readout)进行评估,尤其是本文特别提及的那些。

[0029] 术语“运动并发症”涉及帕金森病症状,所述症状是长期治疗(即左旋多巴治疗)的结果,其被包含在运动波动(包括疗效减退现象(wearing-off phenomenon))、左旋多巴诱导的运动障碍和在疾病的早期阶段不存在的其它疾病相关特征中。当单独的左旋多巴疗法不再完全控制患者的症状时,它们就会出现。它们包括运动波动和/或运动障碍。运动并发症是持续的,但不一定是规律的或可预测的,因此它们会对患者的生活质量(QoL)产生可量化的且负面的影响。运动并发症可以与帕金森病的运动症状重叠。但是,最初可通过左旋多巴疗法治疗、但尽管维持左旋多巴疗法仍然在疾病晚期重新出现的运动症状被认为是运动并发症。

[0030] 术语“运动波动”包括给药末期波动、反常波动(paradoxical fluctuation)和不可预见的开启/关闭。

[0031] 术语““关闭”阶段”也被称作““关闭”发作”,定义为用左旋多巴治疗的患者不再经历其对症益处(symptomatic benefit)并被说成处于“关闭”状态的时间。另一个方面,当用左旋多巴治疗的患者经历其对症益处时,所述患者在““开启”阶段”中处于“开启”状态。

[0032] 术语“绝对关闭时间”是每天处于“关闭”状态的30-分钟阶段的合并总和。相反,术语“绝对开启时间”是每天处于“开启”状态的30-分钟阶段的合并总和。患者睡着了的阶段被排除在两组之外。

[0033] 术语“给药末期运动波动”也被称作“疗效减退”现象,涉及在施用左旋多巴疗法的下一剂之前可预测的症状重新出现或恶化。通常,它们在左旋多巴给药后3-4小时随着药物逐渐消失和症状重新出现或恶化而开始。然后症状通常在施用下一剂左旋多巴以后15-45分钟得到改善。

[0034] 术语“不可预见的运动波动”也被称作“不可预见的开启/关闭波动”或“开启/关闭现象”,涉及症状在任何时候不可预见的重新出现或恶化,诸如严重的麻烦性运动障碍、严重的/不可预见的给药末期运动波动、疼痛性“关闭”张力失常和清晨运动不能((Fabbri M.等人,Mov.Disord.,2018,33,1528-1539)。不可预见的运动波动与下一次给药的时机无关,并且可能在一天中的任何时间发生。但是,如果症状不定期发生,则接近左旋多巴疗法的给药的症状重新出现或恶化可以是不可预见的。在所分析的临床试验中,如果临床医师在UPDRS项目36(““关闭”阶段是可预见的吗?”)中评分为“否”,或在下述UPDRS项目37(““关闭”阶段是不可预见的吗?”)和38(““关闭”阶段是否在几秒钟内突然出现?”)中的至少一项中评分为“是”,则将不可预见的开启/关闭波动定义为存在。

[0035] 术语“运动障碍”或“左旋多巴诱导的运动障碍”包括峰剂量运动障碍、双相运动障碍和“关闭”运动障碍。常见的症状包括舞蹈病和张力失常。不太常见的症状包括静坐不能(过度坐立不安)、高踏步过度步态(a high stepped overshooting gait)、腿的快速交替运动(RAM)、眼睑痉挛和异常运动的混合模式(Fahn S.,Ann.Neurol.,2000,47,S2-S9)。

[0036] 术语“应答者”被定义为在试验的双盲阶段结束时实现绝对关闭时间的至少1-小时减少的患者和/或实现绝对开启时间的至少1-小时增加的患者的比例。

[0037] 术语“辅助疗法(adjunctive therapy)”也被称作辅助疗法(adjunct therapy)、附加疗法(add-on therapy)或辅助护理(adjuvant care),是在主要或初始疗法之外施用

以使其有效性最大化的疗法。在当前的应用中，左旋多巴是主要疗法，并且DCCI和COMT抑制剂(即阿片哌酮)是辅助疗法。

[0038] 术语“治疗期间出现的不良事件”被定义为在暴露于研究药物之前不存在的任何事件，或在首次摄入研究药物后至最后一次摄入研究药物后2周内已经存在但在强度或频率方面恶化的任何事件。

[0039] B.阿片哌酮在具有不可预见的运动波动的帕金森病患者中的效力

[0040] 本发明提供了用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

[0041] 本发明还提供了在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的方法，所述方法包含(任选地将所述患者诊断为遭受不可预见的运动波动并随后地)给所述患者施用治疗有效量的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

[0042] 本发明还提供了与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物用于制备药物的用途，所述药物用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状。

[0043] 本发明还提供了与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物用于制备药物的用途，所述药物用于在遭受帕金森病的患者中治疗不可预见的运动波动。

[0044] 阿片哌酮剂量和方案

[0045] 下文D部分描述的试验分析证实，阿片哌酮(25mg)和阿片哌酮(50mg)在减少具有不可预见的运动波动的患者中的运动并发症方面出奇地有效。在一个优选的实施方案中，每天1次以相当于10-100mg阿片哌酮、优选地相当于25-50mg阿片哌酮、更优选地相当于约50mg阿片哌酮的剂量施用阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

[0046] 尽管50mg剂量的阿片哌酮就效力而言是最优选的，但下文D部分中的结果证实，在具有不可预见的运动波动的患者中，阿片哌酮(25mg)出人意料地仍然有效，并且它的使用减少了药物摄入量，在成本和可能的副作用方面具有相关益处。因此，约25mg的阿片哌酮剂量仍然是高度优选的。

[0047] 在一个一般优选的实施方案中，以其非衍生物(例如非盐)形式施用阿片哌酮。

[0048] 遭受不可预见的运动波动的帕金森病患者倾向于需要更频繁地给药左旋多巴和/或更大剂量的左旋多巴。包含阿片哌酮作为辅助治疗剂可能减少所需的左旋多巴剂量。在一个优选的实施方案中，每天3至10次施用左旋多巴或其药学上可接受的衍生物。在一个更优选的实施方案中，以片剂或胶囊剂的形式口服施用多剂量的左旋多巴。

[0049] 可以改变左旋多巴的剂量以满足患者的需要。在另一个与给药频率互补的优选实施方案中，以相当于300-2000mg左旋多巴、优选地相当于500-1000mg左旋多巴的总每日剂量施用左旋多巴或其药学上可接受的衍生物。具体地，每天3至10次以相当于300-2000mg左旋多巴、优选地相当于500-1000mg左旋多巴的总每日剂量施用左旋多巴或其药学上可接受的衍生物。

[0050] 已经发现，遭受帕金森病的晚期阶段并用左旋多巴治疗的患者受益于改良形式的左旋多巴。在一个实施方案中，用左旋多巴的氘代形式(例如，在(WO 2017/060870)中公开

的那些)或调节释放的左旋多巴诸如长时释放的左旋多巴、控释的左旋多巴、延长释放的左旋多巴、调节释放的左旋多巴或左旋多巴肠凝胶治疗患者。

[0051] 已经证实左旋多巴的氘代形式和阿片哌酮的组合在6-OH-L-DOPA诱导的帕金森症模型中减少运动障碍(WO 2017/060870)。这样的模型不能很好地预测在特发性帕金森病中的临床效力。此外,氘代左旋多巴是昂贵的。因此,一个优选实施方案涉及用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物,其中所述左旋多巴不是氘代左旋多巴。

[0052] 已经证实肠凝胶可有效治疗帕金森病的晚期阶段,但需要通过泵直接施用进肠道中。由于已经发现阿片哌酮对治疗遭受不可预见的运动波动的患者特别有效,因此它可以大大延迟对肠凝胶的需求。因此,一个优选实施方案涉及用于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物,其中所述左旋多巴不以左旋多巴肠凝胶的形式施用。更优选地,所述左旋多巴是片剂或胶囊剂的形式。

[0053] 更优选地,左旋多巴既不是氘代的,也不是左旋多巴肠凝胶的形式。

[0054] 已经发现左旋多巴在与DDCI一起施用时具有更高的生物利用度。在一个优选的实施方案中,阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物的组合进一步包含DDCI。在一个更优选的实施方案中,所述DDCI是卡比多巴或苄丝肼。在另一个更优选的实施方案中,每天3至10次施用DDCI。

[0055] 可以改变DDCI的剂量以满足患者的需要。在与给药频率互补的另一个更优选的实施方案中,以25-500mg、优选75-250mg的总每日剂量施用DDCI。具体地,每天3至10次以25-500mg、优选75-250mg的总每日剂量施用卡比多巴或苄丝肼。

[0056] 为了提高患者顺应性,左旋多巴经常与DDCI同时施用,这意味着它们每天施用相同的次数。在另一个优选的实施方案中,当将DDCI与阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物、以及左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合时,以单次剂量单位施用左旋多巴或其药学上可接受的衍生物和DDCI。在一个更优选的实施方案中,以胶囊剂或片剂的形式以单次剂量单位施用左旋多巴或其药学上可接受的衍生物和DDCI。

[0057] 不同于左旋多巴、DDCI和其它COMT抑制剂(例如,恩他卡朋),阿片哌酮是一种长效COMT抑制剂。在一个优选的实施方案中,每天一次或每周一次,优选每天一次施用阿片哌酮。

[0058] 阿片哌酮可以与左旋多巴相互作用。在一个优选的实施方案中,在左旋多巴施用之前或之后超过1小时施用阿片哌酮。更优选地,在左旋多巴的最后一个每日剂量之前或之后超过1小时施用阿片哌酮。

[0059] 阿片哌酮可以与食物相互作用。在一个优选的实施方案中,在饭前或饭后超过1小时施用阿片哌酮。

[0060] 在一个更优选的实施方案中,在就寝时间或接近就寝时间施用阿片哌酮。

[0061] 阿片哌酮显示出良好的耐受性和低不良事件(AE)(包括治疗期间出现的不良事件)发生率,因此可以在不连续评估毒性的情况下长期施用给患者。在一个优选的实施方案中,治疗持续至少10周,优选至少15周。

[0062] 患者群体

[0063] 下文D部分中描述的试验分析证实,阿片哌酮在减少具有不可预见的运动波动的患者中的运动并发症方面出奇地有效,正如如果临床医师在UPDRS项目36(“‘关闭”阶段是可预见的吗?”)中评分为“否”,或在下述UPDRS项目37(“‘关闭”阶段是不可预见的吗?”)和38(“‘关闭”阶段是否在几秒钟内突然出现?”)中的至少一项中评分为“是”所定义的。

[0064] 因此,在一个优选的实施方案中,所述遭受不可预见的运动波动的患者是在UPDRS项目36中评分为“否”和/或在UPDRS项目37或38中的至少一项中评分为“是”的患者。

[0065] 在一个优选的实施方案中,所述遭受不可预见的运动波动的患者在小于10分钟、优选地小于5分钟、更优选地小于2分钟、甚至更优选地小于1分钟的时间内遭受从“开启”状态到明显的“关闭”状态的突然且随机变化,这与左旋多巴施用的时机没有明显关联。

[0066] 技术人员知道,虽然不可预见的运动波动经常突然或随机发生,但它们可能不会立即发生。因此,在一个更优选的实施方案中,所述遭受不可预见的运动波动的患者在1秒至10分钟、优选5秒至5分钟、更优选10秒至2分钟、甚至更优选30秒至1分钟的时间内遭受从“开启”状态到明显的“关闭”状态的突然且随机变化,这与左旋多巴施用的时机没有明显关联。

[0067] 如上定义,如果症状不定期发生,则在接近左旋多巴疗法的下一次给药时的症状重新出现或恶化是不可预见的。因此,在一个实施方案中,遭受不可预见的运动波动的患者在不能预测给药末期运动波动时遭受不可预见的运动波动。在该实施方案的优选实例中,在左旋多巴的前一次给药后30分钟至4小时之间,优选地在左旋多巴的前一次给药后45分钟至3小时之间,更优选地在左旋多巴的前一次给药后1小时至2小时之间,患者遭受不可预见的运动波动。

[0068] 用左旋多巴和阿片哌酮对帕金森病的治疗优选针对人,更优选成年人,甚至更优选50至80岁的成年人。

[0069] 在人类中治疗的帕金森病优选是特发性帕金森病。

[0070] 症状和它们的治疗

[0071] 在下文D部分中描述的试验分析证实,阿片哌酮在减少具有不可预见的运动波动的患者中的绝对关闭时间方面出奇地有效。

[0072] 在一个优选的实施方案中,所述治疗减少了在遭受不可预见的运动波动的患者中的绝对关闭时间,优选地所述治疗每天将绝对关闭时间减少至少30分钟,更优选每天减少至少60分钟。发明人发现,绝对关闭时间的减少伴有绝对开启时间的相等增加。因此,在另一个优选的实施方案中,所述治疗在遭受不可预见的运动波动的患者中增加绝对开启时间,优选地所述治疗使绝对开启时间每天增加至少30分钟,更优选每天增加至少60分钟。在一个更优选的实施方案中,所述绝对关闭时间的减少伴有绝对开启时间的相等增加。

[0073] 除了减少绝对关闭时间(其通常包括超过50%的给药末期运动波动)外,阿片哌酮似乎还可以减少不可预见的“关闭”阶段的数目和/或遭受不可预见的运动波动所耗费的时间。

[0074] 在另一个优选的实施方案中,所述治疗减少遭受不可预见的运动波动所耗费的时间。与未用阿片哌酮治疗的患者相比,所述治疗使遭受不可预见的运动波动所耗费的时间优选每天减少至少10分钟,更优选每天减少至少30分钟,甚至更优选每天减少至少60分钟。另外地或可替换地,所述治疗减少不可预见的“关闭”阶段的数目。与未用阿片哌酮治疗的

患者相比，不可预见的“关闭”阶段的数目优选每天减少1次，更优选每天减少2次，甚至更优选每天减少3次。

[0075] 优选地，所治疗的不可预见的运动波动选自由以下成员组成的集合：严重的麻烦性运动障碍、严重的/不可预见的运动波动、疼痛性“关闭”张力失常和晨间运动不能。更优选地，所治疗的不可预见的运动波动选自由以下成员组成的集合：严重的/不可预见的运动波动。

[0076] 上述优选实施方案同样适用于阿片哌酮在制备药物中的用途以及在B部分前面描述的治疗帕金森病症状的方法。

[0077] 关于在遭受不可预见的运动波动的患者中治疗帕金森病的症状的方法，所述方法包含以下顺序的以下步骤：

[0078] 任选地将所述患者诊断为遭受不可预见的运动波动；然后

[0079] 给所述患者施用治疗有效量的与左旋多巴或其药学上可接受的衍生物组合的阿片哌酮或其药学上可接受的衍生物。

[0080] C.临床方案

[0081] 临床试验设计

[0082] 将两项多中心双盲(DB)随机安慰剂对照试验BIPARK-I(Ferreira等人,Lancet Neurol.,2016,15,154-65)和BIPARK-II(Lees等人,JAMA Neurol.,2017,74,197-206)的结果汇集在一起。进行这两项临床试验来评价阿片哌酮加左旋多巴治疗的具有中度给药末期运动波动的患者的效力和安全性。所有患者在筛选前至少4周都有给药末期恶化的征象，平均总清醒关闭时间(运动不能或活动能力下降的状态)为至少1.5小时，不包括晨间运动不能。将合格的患者在基线时随机分配至使用计算机生成的方案(由Cenduit,LLC管理)的双盲阶段，以1:1:1的比例分配至添加口服阿片哌酮胶囊25mg/天或50mg/天或匹配的安慰剂。双盲阶段评估每隔4周进行一次，并且双盲阶段的总持续时间可以为14至15周。纳入和排除标准以及研究设计的全部细节描述于Ferreira等人,Lancet Neurol.,2016,15,154-65和Lees等人,JAMA Neurol.,2017,74,197-206，它们通过引用并入本文。根据临床应答，在基线与基线后3-4周之间允许减少左旋多巴的每日剂量(但频率不减少)，但此后不允许。

[0083] 统一帕金森病评分量表

[0084] 用于评估帕金森病患者的临床状态的最广泛使用的临床量表是统一帕金森病评分量表(UPDRS)(Fahn S,Elton RL,UPDRS Program Members.Unified Parkinson's disease rating scale.In Recent Developments in Parkinson's Disease,第2卷,Fahn S,Marsden CD,Goldstein M.Florham Park,NJ,USA:Macmillan Healthcare Information,1987:153-63,293-304)。UPDRS的管理方式如下：

[0085] ●部分I：心理、行为和情绪的评价；

[0086] ●部分II：日常生活活动(ADL)的自我评价，包括说话、吞咽、书写、穿衣、卫生、跌倒、流涎、床上翻身、走路和切食物；

[0087] ●部分III：临床医师评分的监测的运动评价；

[0088] ●部分IV：疗法的并发症；

[0089] ●部分V：帕金森病的严重程度的Hoehn和Yahr分期；

[0090] ●部分VI：Schwab和England ADL量表。

[0091] 总分的计算方法以及子部分的分析是本领域技术人员已知的。

[0092] 改进的Hoehn&Yahr分期

[0093] Hoehn和Yahr量表用于描述帕金森病症状的进展。原始版本(Hoehn M.,Yahr M.,Neurology,1967,17,427-42)包括阶段1-5。改进的版本包括附加阶段1.5和2.5,以允许记录帕金森病的中间阶段。

[0094] Schwab和England量表

[0095] Schwab和England日常生活活动(ADL)量表是在从0(表示可能的最差功能)到100(表示没有病损)的量表上对日常功能的衡量(Schwab R.,England A.,1969;152-7)。

[0096] 统计分析

[0097] 接受分析的群体包括所有施用至少1剂研究药物并进行至少1次基线后关闭时间评估的随机化患者。本文描述的事后分析分析了具有(“是”)和没有(“否”)不可预见的开启/关闭波动的帕金森病患者。

[0098] 主要效力变量是绝对关闭时间相对于基线的变化。作为次要终点,发明人分析了绝对开启时间以及在双盲阶段结束时实现绝对关闭时间的至少1-小时减少的患者的比例和/或实现绝对开启时间的至少1-小时增加的患者的比例,其被定义为“应答者”。

[0099] 为连续[均值和标准差(SD)]和分类(计数和百分比)变量提供了人口统计、临床和治疗数据的描述性统计。

[0100] 在适当时使用Fisher氏精确检验(分类变量)和Student氏t-检验(连续变量)进行两组对比。

[0101] 使用协方差分析分析相对于基线的变化,治疗组被包括作为固定效应因子,并且基线量表评分作为协变量。CMH-Test用于评估OPC剂量水平和安慰剂之间的差异,将研究作为一个因素考虑在内。

[0102] 报告的所有P-值都是双侧的,并且$P \leq 0.05$被认为具有统计学意义。使用的软件是SAS 9.4。

[0103] D.结果

[0104] 阿片哌酮治疗

[0105] 如在WO 2013/089573中所述合成阿片哌酮,并如在WO 2010/114405中所述将其配制成25或50mg胶囊剂。在晚上在左旋多巴/DDCI的最后一个每日剂量(考虑睡前剂量)后至少1小时每天一次口服研究治疗药物(阿片哌酮或匹配的安慰剂)。

[0106] 在研究的整个双盲阶段期间,受试者的左旋多巴/DDCI方案没有变化,除非为了受试者安全必须进行调整。

[0107] 患者的人口统计、临床和治疗数据详见表1。考虑两项试验,480名患者不具有不可预见的运动波动,而278名患者在研究期间出现不可预见的运动波动。因此,该分析考虑了大约三分之一的试验参与者。

[0108] 人口统计、临床和治疗基线特征,即Hoehn Yahr Stage(HY)、Schwab和England ADL量表、UPDRS部分II、UPDRS部分III,在治疗组之间(安慰剂vs.阿片哌酮(25mg)和阿片哌酮(50mg),分开的数据和合并的数据)以及具有和没有不可预见的运动波动的患者之间(“是”vs.“否”)具有可比性,但存在以下例外:a)与阿片哌酮(50mg)相比,安慰剂组的年龄稍小;b)对比具有和没有不可预见的运动波动的患者,HY、左旋多巴剂量(mg)、疾病持续时

间和运动波动持续时间的微小的、但具有统计学意义的差异(表1)。对比基线运动并发症的存在和严重程度,发明人在治疗组和运动波动组之间发现了可比较的数据,但存在以下例外:a)与阿片哌酮(25mg)相比,在安慰剂组中稍微更高的开启时间百分比,伴有非麻烦性运动障碍的绝对开启时间和关闭时间的更低百分比;b)在阿片哌酮(25)mg组中,对比具有和没有不可预见的运动波动的患者,运动障碍的更低存在率以及具有和没有麻烦性运动障碍的开启时间的百分比(表1)。

[0109] 表1:基线临床特征.

[0110]

	安慰剂		阿片哌酮25 mg		阿片哌酮50 mg	
	是 N=93	否 N=162	是 N=98	否 N=143	是 N=87	否 N=175
年龄(岁)[a]	63.3±9	62.6±9.1	64.8±8.7	62.4±8[c]	65±9	64.4±8
性别(男性, %)	51.6	57.4	67.3	56.6	55.2	62.9
BMI	27.1±5	26.5±4.3	27±4.7	26.6±4.5	27±4.7	26±4.3
疾病持续时间(岁)	8.3±4	7.3±3.8	9.1±4.7	7±3.7[c]	7.7±4.4	7.6±4.2
HY	2.3	2.4[c]	2.4	2.3	2.5	2.3[c]
Schwab 和 England ADL 量表	82.9±10.5	82.8±12	83.1±11	83.6±11.1	79.5±13.6	84.5±10.2
UPDRS-II (药物关闭)	17±7.3	18.5±6.8	18.4±6.9	17.4±7.1	19.1±7.2	17.5±7.1
UPDRS-III (药物开启)	24±11.8	25.5±12.2	24.9±13.6	25.2±12.4	26.5±14.5	24.4±12.5
L-多巴 (mg)	697±320	695±323	833±400	663±335[c]	747±341	673±311
运动波动持续时间(年)	3±2-3	2.3±2[c]	3±3	2.5±2.3	2.6±3	2.7±2.8
绝对"关闭"时间(小时)	6.1±2.2	6.1±1.9	6.2±2.3	6.7±2.1	6.4±2.1	6.2±1.9

[0111]

	安慰剂		阿片哌酮25 mg		阿片哌酮50 mg	
	是 N=93	否 N=162	是 N=98	否 N=143	是 N=87	否 N=175
“关闭”时间百分比(%)[b]	38±14	37.6±11.3	38±13	41.5±13	39±11	38.6±11.8
绝对“开启”时间(小时)[b]	10±2	10.1±2	9.7±2.2	9.4±2.2	9.9±2.1	9.8±2.1
“开启”时间百分比(%)[b]	62±14	62.3±11.3	61.2±13.4	58.4±12.9	60.9±11	61.3±11.8
运动障碍存在(是,%)	54.8	42.8	59.2	39.2[c]	58.6	45.7[c]
没有运动障碍的绝对“开启”时间(小时)	7.5±3.5	8±3.2	7.5±3.3	8±3	7.4±3.2	8±3
没有运动障碍的“开启”时间百分比(%)	46.7±21.8	49.2±20	46.5±19.8	50±18	45.4±19.4	50±18
具有非麻烦性运动障碍的绝对“开启”时间(小时)[b]	1.9±2.6	1.6±2.8	1.6±2.2	1±2.2[c]	1.9±2.6	1.4±2.4
具有非麻烦性运动障碍的“开启”时间百分比(%)	11.8±15.9	10.2±17	10.4±14.1	6.6±13.6[c]	11.9±16.3	8.8±14.6
具有麻烦性运动障碍的绝对“开启”时间(小时)	0.56±1.4	0.46±1.1	0.6±1.2	0.29±0.8[c]	0.58±1.1	0.36±1
具有麻烦性运动障碍的“开启”时间百分比(%)	3.4±8.6	2.8±7.3	4.1±8.8	1.8±5.3[c]	3.4±6.8	2.1±6.5

[0112] 除非另有说明,否则值表示为平均值(SD)。对比I)阿片哌酮(50mg)和阿片哌酮(25mg)vs.安慰剂;II)阿片哌酮(50mg)vs.阿片哌酮(25mg),未发现统计学上的显著差异;

[0113] “是”是指存在不可预见的运动波动;“否”是指不存在不可预见的运动波动。

[0114] [a] P<0.05:阿片哌酮(50mg)vs.安慰剂;

[0115] [b] P<0.05:阿片哌酮(25mg)vs.安慰剂;

[0116] [c] P<0.05:在相同治疗组内,“是”vs.“否”,即分别为安慰剂、阿片哌酮(25mg)、阿片哌酮(50mg)。

[0117] 在治疗14-15周后,在具有不可预见的运动波动的患者中,阿片哌酮(25mg)和阿片哌酮(50mg)均有效减少绝对关闭时间,与安慰剂相比分别具有-61min和-76min的减少((分别p<0.01和<0.001)(表2)。因此,阿片哌酮对具有不可预见的运动波动的难治性患者出奇地有效。

[0118] 表2:从基线到终点评估(14-15周后)的变化.

[0119]

组	n	绝对关闭时间(分钟)	比值比(95% CI)	P-值
总计				
安慰剂	255	-58.1	[-78.2, -37.9]	
阿片哌酮(25 mg)	241	-98.7	[-118.7, -78.8]	
阿片哌酮(50 mg)	262	-122	[-142.5, -101.6]	
阿片哌酮(25 mg)vs.安慰剂		**-40.7**	**[-68.3, -13.0]**	**0.004**
阿片哌酮(50 mg)vs.安慰剂		**-64**	**[-91.6, -36.4]**	**<0.0001**
“是”				
安慰剂	93	-62.9	[-94.6, -31.2]	
阿片哌酮(25 mg)	98	-123.8	[-155.0, -92.7]	
阿片哌酮(50 mg)	87	-139.3	[-172.3, -106.3]	
阿片哌酮(25 mg)vs.安慰剂		**-61**	**[-104.8, -17.1]**	**0.0065**
阿片哌酮(50 mg)vs.安慰剂		**-76.4**	**[-121.0, -31.8]**	**0.0008**
“否”				
安慰剂	162	-53.2	[-77.3, -29.2]	
阿片哌酮(25 mg)	143	-73.6	[-99.5, -47.8]	
阿片哌酮(50 mg)	175	-104.7	[-127.8, -81.7]	
阿片哌酮(25 mg)vs.安慰剂		-20.4	[-54.7, 13.9]	0.2435
阿片哌酮(50 mg)vs.安慰剂		**-51.5**	**[-83.9, -19.1]**	**0.0019**

[0120] “是”:具有不可预见的运动波动的帕金森病患者;“否”:没有不可预见的运动波动的帕金森病患者。以粗体显示显著性差异。

[0121] 在没有不可预见的运动波动的患者中,只有阿片哌酮(50mg)导致显著的绝对关闭时间减少(-51min vs.安慰剂;$p<0.005$)(表1;图1),但水平低于在具有不可预见的运动波动的患者中所见的水平。

[0122] 阿片哌酮(25mg)在具有不可预见的运动波动的患者中引起统计上显著的改善,但在没有不可预见的运动波动的患者中却没有,这一事实尤其令人惊讶。具有不可预见的运动波动的组不仅更小(使得统计显著性更难实现),而且这些患者处于疾病的更晚期阶段,预计需要更高的剂量。因此,对于具有不可预见的运动波动的患者,阿片哌酮(25mg)与阿片哌酮(50mg)一样有效,但剂量减半,这会降低成本并可以减少副作用。

[0123] 同时,关于阿片哌酮(25mg)和阿片哌酮(50mg),对于具有不可预见的运动波动的

患者,与安慰剂相比,关闭时间减少和开启时间增加的“应答者”的百分比明显更高,但仅对于没有不可预见的运动波动的患者,只有使用阿片哌酮(50mg)的“应答者”的百分比显著更高(表3)。

[0124] 表3:在终点时的关闭时间和开启时间应答者比率(≥1小时).

[0125]

组	参数	应答者(%)	P-值
“是”			
安慰剂	减少的关闭时间	50.5	
阿片哌酮(25 mg)	**减少的关闭时间**	**65.3**	**0.0387**
阿片哌酮(50 mg)	**减少的关闭时间**	**65.5**	**0.0432**
安慰剂	增加的开启时间	48.4	
阿片哌酮(25 mg)	**增加的开启时间**	**69.4**	**0.0027**
阿片哌酮(50 mg)	**增加的开启时间**	**66.7**	**0.0132**
“否”			
安慰剂	减少的关闭时间	48.1	
阿片哌酮(25 mg)	减少的关闭时间	58.7	0.0597

[0126]

阿片哌酮(50 mg)	**减少的关闭时间**	**68.6**	**0.0001**
安慰剂	增加的开启时间	43.8	
阿片哌酮(25 mg)	增加的开启时间	53.8	0.0714
阿片哌酮(50 mg)	**增加的开启时间**	**61.7**	**0.0011**

[0127] 以粗体显示显著差异。

[0128] 重要的是,阿片哌酮在具有不可预见的运动波动的患者中是安全的(表4)。运动障碍是最频繁地报告的治疗期间出现的不良事件(TEAE),可能与研究药物有关,在阿片哌酮组中发生率最高(表4)。

[0129] 表4:在安全性集合中的任何组中在至少5%的患者中报告的治疗期间出现的不良事件(TEAE).

[0130]

在任何组中影响> 5%的患者的TEAE	**安慰剂**		**阿片哌酮 25 mg**		**阿片哌酮 50 mg**	
	是 N=93	**否 N=162**	**是 N=98**	**否 N=143**	**是 N=87**	**否 N=175**
运动障碍	7 (7.5)	9 (5.5)	25 (25.5)	14 (9.6)	19 (21.8)	35 (19.7)
跌倒	5 (5.4)	7 (4.3)	8 (8.2)	3 (2.1)	5 (5.7)	3 (1.7)
口干	1 (1.1)	2 (1.2)	8 (8.2)	8 (5.5)	3 (3.4)	5 (2.8)
便秘	4 (4.3)	1 (0.6)	3 (3.1)	9 (6.2)	7 (8.0)	10 (5.6)
失眠	3 (3.2)	(0.6)	6 (6.1)	11 (7.5)	3 (3.4)	6 (3.4)
昏昏欲睡	0	5 (3.0)	7 (7.1)	3 (2.1)	2 (2.3)	3 (1.7)
焦虑	2 (2.2)	2.2 (0.8)	5 (5.1)	0	3 (3.4)	1.1 (0.4)
恶心	(3.2)	7 (4.3)	6 (6.1)	5 (3.4)	2 (2.3)	6 (3.4)
帕金森病	3 (3.2)	5 (3.0)	7 (7.1)	4 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.8)
头痛	5 (5.4)	7 (4.3)	2 (2.0)	6 (4.1)	3 (3.4)	7 (3.9)
↑CPK	1 (1.1)	4 (2.4)	3 (3.1)	4 (2.7)	1 (1.1)	12 (6.7)
高血压	0	6 (3.7)	4 (4.1)	6 (4.1)	1 (1.1)	7 (3.9)
头晕	1 (1.1)	2 (1.2)	3 (3.1)	7 (4.8)	4 (4.6)	5 (2.8)

[0131]

泌尿道感染	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (3.1)	1 (0.7)	1 (1.1)	9 (5.1)
体重减轻	0	0	0	0.1 (0.7)	1.1 (0.4)	9 (5.1)
背痛	2 (2.2)	5 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.7)	2 (2.3)	1 (0.6)
导致中断的任何TEAE的发生率	9 (3.5)	9 (3.5)	6 (2.5)	7 (2.9)	10 (3.8)	13 (4.9)
严重 TEAE 的发生率	2 (0.8)	9 (3.5)	3 (1.2)	2 (0.8)	7 (2.6)	6 (2.3)
有关的严重 TEAE 的发生率	0	6 (2.3)	0.11 (0.4)	0	1 (0.4)	0 1 (0.4)

[0132] 值以数字(%)表示。

[0133] CPK:血液肌酸磷酸激酶。

[0134] 通过对附图、公开内容和所附权利要求的研究,本领域技术人员在实践要求保护的发明时可以理解和实现所公开的实施方案的其它变型。在权利要求中,词语“包含”不排

除其它要素或步骤,且不定冠词“一个”或“一种”不排除多个/多种。在相互不同的从属权利要求中叙述某些措施的单纯事实并不指示这些措施的组合不可被有利地使用。在权利要求中的任何参考标记不应解释为限制范围。

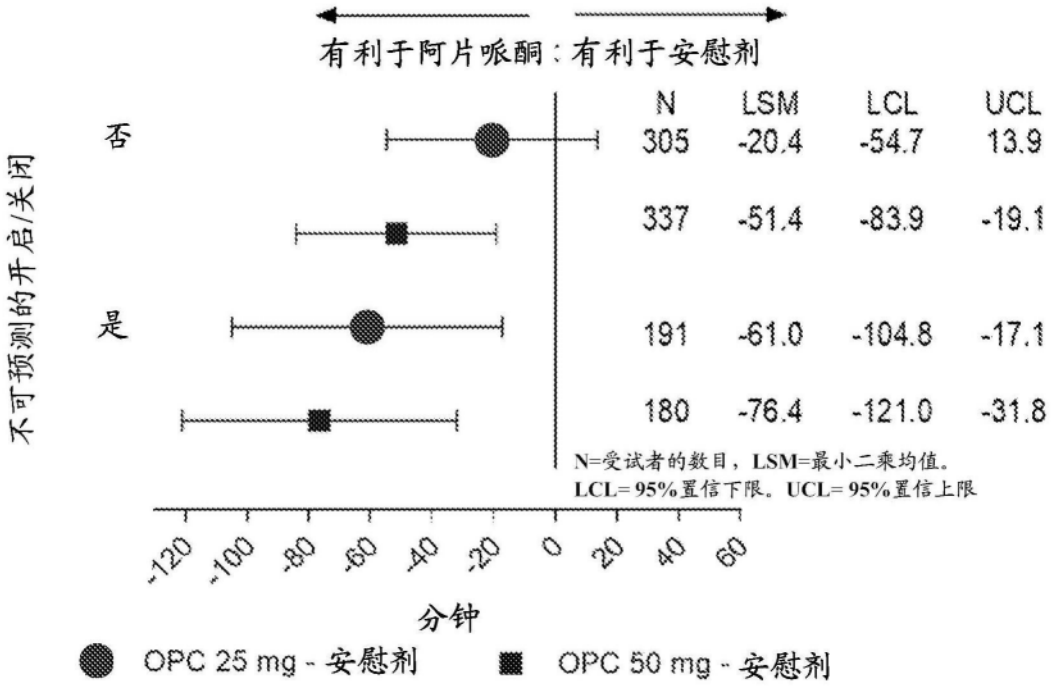

有利于阿片哌酮：有利于安慰剂
N LSM LCL UCL
不可预测的开启/关闭
否
305 -20.4 -54.7 13.9
337 -51.4 -83.9 -19.1
是
191 -61.0 -104.8 -17.1
180 -76.4 -121.0 -31.8
N=受试者的数目，LSM=最小二乘均值。
LCL=95%置信下限。UCL=95%置信上限
-120 -100 -80 -60 -40 -20 0 20 40 60
分钟
OPC 25 mg - 安慰剂
OPC 50 mg - 安慰剂

图1