



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101730530 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 23

(21) 申请号 200880021172. X

审查员 赵超

(22) 申请日 2008. 04. 21

(30) 优先权数据

070082185 2007. 04. 23 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/003178 2008. 04. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02008/128740 EN 2008. 10. 30

(73) 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 C·兰格 F·罗姆鲍特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 林毅斌 付磊

(51) Int. Cl.

A61K 31/137(2006. 01)

A61P 25/04(2006. 01)

权利要求书2页 说明书38页 附图12页

(54) 发明名称

他喷他多的滴定

(57) 摘要

本发明涉及他喷他多在制备用于治疗疼痛的药物中的用途,所述药物包含:含有剂量a的他喷他多的至少1个给药单元A,和含有剂量b的他喷他多的至少1个给药单元B,其中剂量a<剂量b。

1. 他喷他多在制备用于治疗疼痛的药物中的用途,所述药物包含:
 - 含有剂量 a 的他喷他多的至少 1 个给药单元 A,和
 - 含有剂量 b 的他喷他多的至少 1 个给药单元 B,其中剂量 $a < b$;
其中剂量 a 和剂量 b 各自独立在 10mg-275mg 的范围内。
2. 权利要求 1 的用途,其中剂量 a 在剂量 b 的 10% -90% 重量范围内。
3. 权利要求 1 或 2 的用途,其中所述药物进一步包含含有剂量 c 的他喷他多的至少 1 个给药单元 C,其中剂量 $b < c$ 。
4. 权利要求 3 的用途,其中剂量 a 在剂量 c 的 10% -65% 重量范围内,而其中剂量 b 在剂量 c 的 35% -90% 重量范围内。
5. 权利要求 3 的用途,其中所述药物进一步包含含有剂量 d 的他喷他多的至少 1 个给药单元 D,其中剂量 $c < d$ 。
6. 权利要求 5 的用途,其中剂量 a 在剂量 d 的 10% -55% 重量范围内,其中剂量 b 在剂量 d 的 35% -75% 重量范围内,而其中剂量 c 在剂量 d 的 60% -95% 重量范围内。
7. 权利要求 5 的用途,其中所述药物进一步包含含有剂量 e 的他喷他多的至少 1 个给药单元 E,其中剂量 $d < e$ 。
8. 权利要求 7 的用途,其中剂量 a 在剂量 e 的 10% -30% 重量范围内,其中剂量 b 在剂量 e 的 30% -50% 重量范围内,其中剂量 c 在剂量 e 的 50% -70% 重量范围内,而其中剂量 d 在剂量 e 的 70% -90% 重量范围内。
9. 权利要求 7 的用途,其中剂量 c、剂量 d 和剂量 e 是各自独立在 10mg-275mg 的范围内。
10. 权利要求 7 的用途,其中所述药物为以下包装形式:含有一个或多个给药单元 A、一个或多个给药单元 B、一个或多个给药单元 C、一个或多个给药单元 D 和一个或多个给药单元 E。
11. 权利要求 10 的用途,其中给药单元 A 包含 n_A 个剂型,给药单元 B 包含 n_B 个剂型,给药单元 C 包含 n_C 个剂型,给药单元 D 包含 n_D 个剂型和给药单元 E 包含 n_E 个剂型,其中 $n_A = n_B$ 或 $n_A < n_B$ 或 $n_A > n_B$ 。
12. 权利要求 11 的用途,其中 $n_A \leq n_B \leq n_C \leq n_D \leq n_E$ 。
13. 权利要求 11 的用途,其中所有剂型是相同的,而且 $n_A < n_B < n_C < n_D < n_E$ 。
14. 权利要求 11 的用途,其中 n_A 、 n_B 、 n_C 、 n_D 、和 n_E 各自独立为 1、2、3、4 或 5。
15. 权利要求 10 的用途,其中给药单元 A、给药单元 B、给药单元 C、给药单元 D 和给药单元 E 适合于序贯给药。
16. 权利要求 15 的用途,其中给药单元 A、给药单元 B、给药单元 C、给药单元 D 和给药单元 E 适合于按字母排列顺序给药。
17. 权利要求 10 的用途,其中给药单元 A、给药单元 B、给药单元 C、给药单元 D 和给药单元 E 适合于每天 1 次 (sid) 给药、每天 2 次 (bid) 给药或每天 3 次 (tid) 给药。
18. 权利要求 10 的用途,其中剂量 a 低于药学上有效治疗疼痛的他喷他多剂量。
19. 权利要求 10 的用途,其中给药单元 A、给药单元 B、给药单元 C、给药单元 D 和给药单元 E 各自为固体。

20. 权利要求 10 的用途, 其中所述药物包含:

(i) 含剂量 a 的他喷他多的多个给药单元 A, 所述给药单元 A 适合于在为期至少 2 天的第一给药间隔期间给予,

(ii) 含剂量 b 的他喷他多的多个给药单元 B, 所述给药单元 B 适合于在所述第一给药间隔后的为期至少 2 天的第二给药间隔期间给予,

(iii) 含剂量 c 的他喷他多的多个给药单元 C, 所述给药单元 C 适合于在所述第二给药间隔后的为期至少 2 天的第三给药间隔期间给予,

(iv) 含剂量 d 的他喷他多的多个给药单元 D, 所述给药单元 D 适合于在所述第三给药间隔后的为期至少 2 天的第四给药间隔期间给予, 和

(v) 含剂量 e 的他喷他多的多个给药单元 E, 所述给药单元 E 适合于在所述第四给药间隔后的为期至少 2 天的第五给药间隔期间给予。

21. 权利要求 20 的用途, 其中所述药物包含:

(i) 含剂量 a 的他喷他多的多个给药单元 A, 所述给药单元 A 适合于在至少连续 α 天的第一给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 口服给予,

(ii) 含剂量 b 的他喷他多的多个给药单元 B, 所述给药单元 B 适合于在所述第一给药间隔后的至少连续 β 天的第二给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 口服给予,

(iii) 含剂量 c 的他喷他多的多个给药单元 C, 所述给药单元 C 适合于在所述第二给药间隔后的至少连续 x 天的第三给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 口服给予,

(iv) 含剂量 d 的他喷他多的多个给药单元 D, 所述给药单元 D 适合于在所述第三给药间隔后的至少连续 δ 天的第四给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 口服给予, 和

(v) 含剂量 e 的他喷他多的多个给药单元 E, 所述给药单元 E 适合于在所述第四给药间隔后的至少连续 ϵ 天的第五给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 口服给予;

其中 a、b、c、d、e 和 α 、 β 、 x 、 δ 、 ϵ 满足必要条件 P、Q、R 或 S:

[天]

[mg]/	P	Q	R	S
(a/ α)	(25 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(50 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(100 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(100 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)
(b/ β)	(50 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(100 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(150 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(150 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)
(c/ x)	(100 $\pm$ 5%/ $\geq$ 2)	(150 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)	(250 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)	(200 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)
(d/ δ)	(150 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)	(200 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)		(250 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)
(e/ ϵ)	(200 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)	(250 $\pm$ 5%/ $\geq$ 0)		

22. 权利要求 1 的用途, 其中所述疼痛是神经性疼痛、恶性疼痛或慢性疼痛。

23. 一种试剂盒, 其包含如前述权利要求中任一项所定义的至少 1 个给药单元 A、至少 1 个给药单元 B、任选的至少 1 个给药单元 C、任选的至少 1 个给药单元 D 和任选的至少 1 个给药单元 E。

他喷他多的滴定

发明领域

[0001] 本发明涉及给予优选作为缓释 (prolonged) 剂型的镇痛药他喷他多 (tapentadol) 的给药方案。所述给药方案达到所需的镇痛效果,同时减少或延迟副作用的发作。

[0002] 发明背景

[0003] 他喷他多 (CG5503),化学名称是 (-)-(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚,是合成的、中枢作用镇痛药,对中度至中等重度急性或慢性疼痛有疗效。该化合物可以游离碱或其药学上可接受的盐及其溶剂合物被使用。由 EP-A 693 475 中可得知所述游离碱的制备方法。

[0004] 患有急性或慢性疼痛的患者需要既有效且耐受性良好的镇痛治疗方案。两种传统的镇痛剂,即阿片类药和非甾体抗炎药 (NSAID),都是有疗效的,但有潜在的严重副作用。考虑到耐受性和依赖性,麻醉品如吗啡和可待因在治疗急性或慢性疼痛中的使用被最大限度地减少。长期接受 NSAID 治疗的患者有严重的胃肠道症状风险,包括溃疡和出血,估计导致每年多达 2 万人死亡。

[0005] 针对这一难题的备选药物是他喷他多,其为适用于治疗中度至重度疼痛的非 NSAID 镇痛药。

[0006] 他喷他多是研究性的中枢作用镇痛药,其具有由 μ -阿片样受体 (MOR) 激动作用和去甲肾上腺素 (NE) 重摄取抑制作用构成的双重作用模式。他喷他多的有效性、安全性和药物动力学概况表明,该药物可用于治疗急性和慢性疼痛。

[0007] 他喷他多的活性不依赖于代谢活化并以容易穿过血脑屏障的单种对映体存在,因此,他喷他多显示在给药后快速发生作用。代谢酶对他喷他多的生物转化导致其失活,即他喷他多不具有活性代谢物,清除他喷他多的主要代谢途径是第 II 相的葡糖醛酸化作用 (glucuronidation)。在他喷他多的代谢归宿中,第 I 相的生物转化如羟化作用和 N-脱甲基作用只发挥次要作用。由于较少地涉及第 I 相的代谢途径,因而他喷他多的药物间相互作用可能性和个体差异性低 (参考 Tzschenke T.M. 等, Tapentadol Hydrochloride (他喷他多盐酸盐). Drug of the Future 2006,31,1053-1061; Evans W.E. 和 Relling, M.V., Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapies (药物基因组学: 将功能基因组学转化为理性疗法). Science 1999, 286, 487-491)。

[0008] 他喷他多具有良好的耐受性,但是,可能出现诸如嗜睡等困扰性不良事件,例如在治疗起始时期,可能导致治疗的早期中止。在他喷他多临床试验中观察到的最常见不良事件都与中枢神经系统 (如嗜睡、头晕/眩晕、头痛) 和胃肠道 (如便秘、恶心、呕吐) 有关 (参考 Weber H. 等, Journal of Pain 2006, 7, S3; Kleinert R. 等, Journal of Pain 2006, 7, 44)。

[0009] 嗜睡的发生特别令人关注,因为药物引起的嗜睡可对日常活动产生负面影响并损害慢性疼痛患者的身体功能。“生活质量”可能因此受到损害。

[0010] 现有技术中已知有多种减少副作用发生的理念。例如,可以改变饮食习惯、药物制

剂和 / 或给药途径。此外,可以在给予目标药物的同时、之前或之后共同给予第二种药物以抑制其不良副作用。不过,这些行为可能通过例如迫使患者改变他的习惯生活方式而损害患者依从性。此外,改变给药模式,例如由口服改为直肠给药,被许多患者视为不舒服和不卫生的。减少患者依从性的结果可导致所需药物治疗的终止。

[0011] 本发明的目的是改善他喷他多在治疗疼痛(优选慢性疼痛)中的耐受性,特别是减少嗜睡频率(嗜睡是最常见的不良事件之一)以及其它不良事件,而且不会削弱该化合物的疗效和患者的依从性。

[0012] 通过本专利权利要求中的主题可达到上述目的。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明涉及他喷他多在制备治疗疼痛的药物中的用途,所述药物包含

[0015] - 含有剂量 a 的他喷他多的至少 1 个给药单元 A, 和

[0016] - 含有剂量 b 的他喷他多的至少 1 个给药单元 B,

[0017] 其中剂量 $a < b$ 。

[0018] 优选地,他喷他多用于制备治疗疼痛的药物,其中在第一给药间隔期间给予剂量 a 的他喷他多,并在所述第一给药间隔后的第二给药间隔期间给予剂量 b 的他喷他多,其中剂量 $a < b$ 。

[0019] 预料不到地发现,通过以相对低剂量的他喷他多引发治疗并依据滴定方案逐渐增加剂量,可以改善他喷他多的耐受性。

[0020] 附图简述

[0021] 图 1、图 2、图 3 和图 4 显示泡罩包装形式的本发明药物的优选实施方案。

[0022] 图 5 和图 6 显示他喷他多缓释剂 (PR) 的滴定对临床试验中观察到的嗜睡发生的作用(实施例 E-1 和 E-2 与对比实施例 C-1 和 C-2 比较)。

[0023] 图 7 图解说明用于他喷他多缓释剂 (PR) 的优选滴定方案。

[0024] 图 8 显示羟可酮 (oxycodone) 控释剂 (CR) 滴定对临床试验中观察到的嗜睡发生的作用(实施例 E-1 与对比实施例 C-1 比较)。

[0025] 图 9A/B 显示对比临床试验中在给药后对他喷他多的血清浓度 (ng/ml) 分布的数学分析(对比实施例 C-1 和 C-2)。

[0026] 图 10A/B 显示本发明的临床试验中在给药后对他喷他多血清浓度 (ng/ml) 分布的数学分析(实施例 E-1 和 E-2)。

[0027] 发明详述

[0028] 定义

[0029] 下文所用词语“他喷他多”是意欲包括 (-)-(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚、其药学上可接受的盐及其溶剂合物。适合的药学上可接受的盐包括以下酸的盐:无机酸,如盐酸(盐酸他喷他多)、氢溴酸和硫酸;和有机酸,如甲磺酸、延胡索酸、顺丁烯二酸、乙酸、乙二酸、丁二酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸、乙酰水杨酸、烟酸、氨基苯甲酸 (aminobenzoic acid)、 α -脂酮酸、马尿酸和天冬氨酸。优选的盐是盐酸盐。

[0030] 为了说明的目的,他喷他多剂量是指其游离碱。因此,当用药学上可接受的盐来代替时,其剂量必须改为其游离碱的当量剂量。例如,“200mg”剂量是指 200mg 游离碱的量

或与 200mg 游离碱对应的当量的任何药学上可接受的盐或溶剂合物（例如，约 233mg 盐酸盐）。如果没有另外说明，则剂量是指“每次给药”，而不是“每天”。

[0031] 他喷他多在制备用于治疗疼痛的药物中的用途

[0032] 他喷他多适用于中度至重度急性和慢性疼痛的治疗。

[0033] 临床研究已显示他喷他多缓释剂 (PR) 能有效治疗慢性关节痛（髋或膝的骨关节炎）和腰痛。还有证据表明，他喷他多缓释剂 (PR) 可用于慢性癌症疼痛和慢性疼痛性糖尿病性周围神经病变 (DPN) 的治疗。此外，临床研究揭示，他喷他多即释剂 (IR) 在治疗急性牙痛、拇囊炎切除术后急性疼痛和腹部手术后急性疼痛中有效。此外，目前正在进行的研究正关注于髋关节置换后急性疼痛、子宫切除后急性疼痛（内脏疼痛）和等待关节置换术的患者的急性疼痛。

[0034] 他喷他多的耐受性良好，但是，在用他喷他多治疗的起始期间可能发生困扰性不良反应。这些副作用可导致他喷他多治疗的早期中止。

[0035] 临床医生有时采用治疗剂的滴定来尽量减少与诸如抗抑郁剂和抗惊厥剂的中枢作用药物相关的不良事件。虽然滴定可以使由特定药物造成的副作用最小化，但它也可推迟该药物的起效时间。

[0036] 例如，已报道药物曲马多 (tramadol) 的缓慢滴定可减少诸如头晕、恶心、呕吐的某些不良作用的频率 (Ruoff G.E., Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability (减缓曲马多的起始滴定速率以提高耐受性). Pharmacotherapy 1999, 19, 88-93)。不过，这项研究也显示，曲马多的缓慢滴定并没有显著地减少嗜睡的频率。曲马多的这个特殊药理行为可能是基于其独特的性能，特别是其外消旋性质、其活化代谢途径及其活性代谢物的数量、其各别代谢物对药物整体疗效的相对贡献随着时间推移的改变、其 5 羟色胺重摄取抑制的作用机制等等。Ruoff 等人的结果支持这一观点：仍然无法预测药物滴定是否可影响普遍的不良事件，更不用说影响某项特定的不良事件。

[0037] 现在已发现，依据滴定方案起始他喷他多疗法能将与他喷他多相关的副作用（特别是嗜睡）降到最低，同时又保持其疗效从而导致该药物在治疗期间的更大耐受性。

[0038] 已意想不到地发现，本发明的滴定可以最大限度地减少特别是与中枢神经系统有关的不良事件，如嗜睡。就关注与胃肠道有关的不良事件而言，本发明的他喷他多滴定也具优势。

[0039] 此外，已意想不到地发现，与其他阿片类（如羟可酮）相比，在长期给药方案结束时，停药后轻中度戒断症状的发生明显减少。因此，不需要在整体给药方案结束时进行逐渐减少药物（下调滴定 (downward titration)）。

[0040] 本发明的第一个方面涉及他喷他多在制备用于治疗疼痛（优选慢性疼痛）的药物中的用途，所述药物包含

[0041] - 含有剂量 a 的他喷他多的至少 1 个给药单元 A，和

[0042] - 含有剂量 b 的他喷他多的至少 1 个给药单元 B，

[0043] 其中剂量 $a < b$ 。

[0044] 为说明的目的，“给药单元”可以由单个剂型或剂型组组成。换言之，给药单元 X 包括 n_x 个剂型，其中 n_x 是 ≥ 1 的整数。

[0045] 当 $n_x = 1$ ，给药单元 X 包含单个剂型。当 $n_x > 1$ ，给药单元 X 包括适合于并旨在同

时给药的剂型组。在该情况下,“同时”并不意味着完全在同一时间,而应该是接近同一时间,例如,在至多 5 分钟内,优选至多 1 分钟内。例如,含 200mg 他喷他多的给药单元,可以是含全部数量他喷他多 (200mg) 的单个剂型 ($n_x = 1$),或剂型组 ($n_x > 1$),例如各含 100mg 他喷他多的两个剂型 ($n_x = 2$);或者例如三个剂型 ($n_x = 3$),其中的两个各含 50mg 他喷他多而其中的另一个含 100mg 他喷他多;或者例如各含 50mg 他喷他多的四个剂型 ($n_x = 4$)。

[0046] 因此,剂量 X 他喷他多的给药,可通过以下方式实现:给予由含剂量 X 他喷他多的单个剂型组成的给药单元 X,或者给予由 n_x 个剂型的组 ($n_x > 1$) 组成的给药单元 X,所述 n_x 个剂型的组整体含有剂量 X 的他喷他多,该 n_x 个剂型的组适合于并旨在同时给药。

[0047] 优选地,本发明涉及他喷他多在制备用于治疗疼痛的药物中的用途,所述药物包含

[0048] - 至少 1 个给药单位 A,其由整体含剂量 a 的他喷他多的 n_A 个剂型组成,和

[0049] - 至少 1 个给药单位 B,其由整体含剂量 b 的他喷他多的 n_B 个剂型组成,

[0050] 其中剂量 $a < b$,并且

[0051] n_A 和 n_B 彼此独立为 ≥ 1 的整数。

[0052] 优选地, $n_A = n_B$ 、 $n_A > n_B$ 或 $n_A < n_B$ 。

[0053] 优选地,给药单元 A 和给药单元 B 是固体。

[0054] 在优选的实施方案中,他喷他多用于制备治疗疼痛(优选慢性疼痛)的药物,其中在至少 1 天的第一给药间隔期间给予剂量 a 的他喷他多,并在所述第一给药间隔后,在至少 1 天的第二给药间隔期间给予剂量 b 的他喷他多,其中剂量 $a < b$ 。

[0055] 优选地,剂量 a 在剂量 b 的 10% -90% 重量,更优选在 20% -80% 重量,还优选在 45% -70% 重量的范围内。

[0056] 在优选实施方案中,剂量 a 低于药学上有效治疗疼痛的他喷他多剂量。所述药学上有效治疗疼痛的他喷他多剂量可随个体而有所不同,并且可通过常规实验为既定受治疗者而定。通常,最低的药学上有效治疗疼痛的剂量将超过 50mg 每天 2 次 (bid)。优选地,考虑到低他喷他多血清浓度足以显示在相对敏感的个体中的效果,而在相对不敏感的个体中效果的显示需要较高的他喷他多血清浓度,有效镇痛治疗被视为减少个体疼痛的至少 5%,更优选至少 10%,还优选至少 15%,最优选至少 20%。初步临床试验揭示,观察到治疗疼痛效果显著的血清浓度范围是从大约 5ng/ml (群体均值中约 -2 毫米直观模拟量表 (VAS)) 至大约 300ng/ml (群体均值中约 -15 毫米直观模拟量表 (VAS))。

[0057] 优选地,剂量 a : 剂量 b ([mg] : [mg]) 之比选自:

[0058] • (25±5%) : (50±5%), (25±5%) : (75±5%), (25±5%) : (100±5%), (25±5%) : (125±5%),

[0059] (25±5%) : (150±5%), (25±5%) : (175±5%), (25±5%) : (200±5%), (25±5%) : (225±5%),

[0060] (25±5%) : (250±5%);

[0061] • (50±5%) : (75±5%), (50±5%) : (100±5%), (50±5%) : (125±5%), (50±5%) : (150±5%),

[0062] (50±5%) : (175±5%), (50±5%) : (200±5%), (50±5%) : (225±5%), (50±5%) : (250±5%);

- [0063] • ($75 \pm 5\%$) : ($100 \pm 5\%$), ($75 \pm 5\%$) : ($125 \pm 5\%$), ($75 \pm 5\%$) : ($150 \pm 5\%$), ($75 \pm 5\%$) : ($175 \pm 5\%$),
- [0064] ($75 \pm 5\%$) : ($200 \pm 5\%$), ($75 \pm 5\%$) : ($225 \pm 5\%$), ($75 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$);
- [0065] • ($100 \pm 5\%$) : ($125 \pm 5\%$), ($100 \pm 5\%$) : ($150 \pm 5\%$), ($100 \pm 5\%$) : ($175 \pm 5\%$), ($100 \pm 5\%$) : ($200 \pm 5\%$),
- [0066] ($100 \pm 5\%$) : ($225 \pm 5\%$), ($100 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$);
- [0067] • ($125 \pm 5\%$) : ($150 \pm 5\%$), ($125 \pm 5\%$) : ($175 \pm 5\%$), ($125 \pm 5\%$) : ($200 \pm 5\%$), ($125 \pm 5\%$) : ($225 \pm 5\%$),
- [0068] ($125 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$);
- [0069] • ($150 \pm 5\%$) : ($175 \pm 5\%$), ($150 \pm 5\%$) : ($200 \pm 5\%$), ($150 \pm 5\%$) : ($225 \pm 5\%$), ($150 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$);
- [0070] • ($175 \pm 5\%$) : ($200 \pm 5\%$), ($175 \pm 5\%$) : ($225 \pm 5\%$), ($175 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$);
- [0071] • ($200 \pm 5\%$) : ($225 \pm 5\%$), ($200 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$);和
- [0072] • ($225 \pm 5\%$) : ($250 \pm 5\%$).
- [0073] 在优选的实施方案中,在体外条件下,与给药单元B释放剂量b的50%相比,给药单元A在较短或较长的时间间隔内释放剂量a的50%。技术人员对合适的体外条件有充分认识,例如可依据欧洲药典、桨法(paddle method)、100Upm、人工胃液来研究释放。
- [0074] 在优选的实施方案中,给药单元A和给药单元B适合于通过不同途径给药,所述途径优选独立地选自:口服、口腔含化、舌下、经粘膜、腰内(intralumbally)、腹膜内、经皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内和皮下。然而,最优选的是给药单元A和给药单元B适合于通过同一途径给药,优选口服。
- [0075] 在优选的实施方案中,药物进一步包括含有剂量c的他喷他多的至少1个给药单元C,其中剂量b<剂量c。优选地,剂量a在剂量c的10%-65%重量,更优选20%-55%重量的范围内,而剂量b在剂量c的35%-90%重量,更优选45%-80%重量的范围内。
- [0076] 在优选的实施方案中,他喷他多用于制备治疗疼痛(优选慢性疼痛)的药物,其中,在至少1天的第一给药间隔期间给予剂量a的他喷他多,在所述第一给药间隔后,在至少1天的第二给药间隔期间给予剂量b的他喷他多,在所述第二给药间隔后,在至少1天的第三给药间隔期间给予剂量c的他喷他多,其中剂量a<剂量b<剂量c。
- [0077] 优选地,剂量a:剂量b:剂量c([mg]:[mg]:[mg])的比例选自:
- [0078] • ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($75 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($100 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($125 \pm 5\%$),
- [0079] ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($150 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($175 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($200 \pm 5\%$),
- [0080] ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($225 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($50 \pm 5\%$):($250 \pm 5\%$);
- [0081] ($25 \pm 5\%$):($75 \pm 5\%$):($125 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($75 \pm 5\%$):($150 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($75 \pm 5\%$):($175 \pm 5\%$),
- [0082] ($25 \pm 5\%$):($75 \pm 5\%$):($200 \pm 5\%$), ($25 \pm 5\%$):($75 \pm 5\%$):($225 \pm 5\%$),

$(25 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0083] $(25 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%)$,
 $(25 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 [0084] $(25 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 $(25 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0085] $(25 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(25 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0086] $(25 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%)$,
 $(25 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$,
 [0087] $(25 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$,
 $(25 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$;
 [0088] $(25 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%)$,
 $(25 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$,
 [0089] $(25 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$,
 $(25 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$;
 [0090] $(25 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(25 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 [0091] $(25 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(25 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0092] $(25 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(25 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0093] $(25 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0094] $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%)$,
 $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%)$, $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%)$,
 [0095] $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%)$, $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$,
 [0096] $(50 \pm 5\%) : (75 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(50 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%)$,
 [0097] $(50 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%)$,
 $(50 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%)$,
 [0098] $(50 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 $(50 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (225 \pm 5\%)$,
 [0099] $(50 \pm 5\%) : (100 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(50 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%)$,
 [0100] $(50 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 $(50 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (200 \pm 5\%)$,
 [0101] $(50 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 $(50 \pm 5\%) : (125 \pm 5\%) : (250 \pm 5\%)$;
 [0102] $(50 \pm 5\%) : (150 \pm 5\%) : (175 \pm 5\%)$;

(50±5%) : (150±5%) : (200±5%),

[0103] (50±5%) : (150±5%) : (225±5%),

(50±5%) : (150±5%) : (250±5%);

[0104] (50±5%) : (175±5%) : (200±5%),

(50±5%) : (175±5%) : (225±5%),

[0105] (50±5%) : (175±5%) : (250±5%);

(50±5%) : (200±5%) : (225±5%),

[0106] (50±5%) : (200±5%) : (250±5%);

(50±5%) : (225±5%) : (250±5%);

[0107] (75±5%) : (100±5%) : (125±5%),

(75±5%) : (100±5%) : (150±5%),

[0108] (75±5%) : (100±5%) : (175±5%),

(75±5%) : (100±5%) : (200±5%),

[0109] (75±5%) : (100±5%) : (225±5%),

(75±5%) : (100±5%) : (250±5%);

[0110] (75±5%) : (125±5%) : (175±5%),

(75±5%) : (125±5%) : (225±5%),

[0111] (75±5%) : (125±5%) : (200±5%),

(75±5%) : (125±5%) : (225±5%),

[0112] (75±5%) : (125±5%) : (250±5%);

(75±5%) : (150±5%) : (175±5%),

[0113] (75±5%) : (150±5%) : (200±5%),

(75±5%) : (150±5%) : (225±5%),

[0114] (75±5%) : (150±5%) : (250±5%);

(75±5%) : (175±5%) : (200±5%),

[0115] (75±5%) : (175±5%) : (225±5%),

(75±5%) : (175±5%) : (250±5%);

[0116] (75±5%) : (200±5%) : (225±5%),

(75±5%) : (200±5%) : (250±5%);

[0117] (75±5%) : (225±5%) : (250±5%);

[0118] (100±5%) : (125±5%) : (150±5%),

(100±5%) : (125±5%) : (175±5%),

[0119] (100±5%) : (125±5%) : (200±5%),

(100±5%) : (125±5%) : (225±5%),

[0120] (100±5%) : (125±5%) : (250±5%);

(100±5%) : (150±5%) : (175±5%),

[0121] (100±5%) : (150±5%) : (200±5%),

(100±5%) : (150±5%) : (225±5%),

[0122] (100±5%) : (150±5%) : (250±5%);

(100±5%) : (175±5%) : (200±5%),

[0123] (100±5%) : (175±5%) : (225±5%),
(100±5%) : (175±5%) : (250±5%);

[0124] (100±5%) : (200±5%) : (225±5%),
(100±5%) : (200±5%) : (250±5%);

[0125] (100±5%) : (225±5%) : (250±5%);

[0126] • (125±5%) : (150±5%) : (175±5%),
(125±5%) : (150±5%) : (200±5%),

[0127] (125±5%) : (150±5%) : (225±5%),
(125±5%) : (150±5%) : (250±5%);

[0128] (125±5%) : (175±5%) : (200±5%),
(125±5%) : (175±5%) : (225±5%),

[0129] (125±5%) : (175±5%) : (250±5%);
(125±5%) : (200±5%) : (225±5%),

[0130] (125±5%) : (200±5%) : (250±5%);
(125±5%) : (225±5%) : (250±5%);

[0131] • (150±5%) : (175±5%) : (200±5%),
(150±5%) : (175±5%) : (225±5%),

[0132] (150±5%) : (175±5%) : (250±5%);
(150±5%) : (200±5%) : (225±5%),

[0133] (150±5%) : (200±5%) : (250±5%);
(150±5%) : (225±5%) : (250±5%);

[0134] • (175±5%) : (200±5%) : (225±5%),
(175±5%) : (200±5%) : (250±5%);

[0135] (175±5%) : (225±5%) : (250±5%);和

[0136] • (200±5%) : (225±5%) : (250±5%).

[0137] 在优选的实施方案中,药物进一步包括含有剂量 d 的他喷他多的至少 1 个给药单元 D,其中剂量 c < 剂量 d。

[0138] 在优选的实施方案中,他喷他多用于制备治疗疼痛(优选慢性疼痛)的药物,其中在至少 1 天的第一给药间隔期间给予剂量 a 的他喷他多,在所述第一给药间隔后,在至少 1 天的第二给药间隔期间给予剂量 b 的他喷他多,在所述第二给药间隔后,在至少 1 天的第三给药间隔期间给予剂量 c 的他喷他多,在所述第三给药间隔后,在至少 1 天的第四给药间隔期间给予剂量 d 的他喷他多,其中剂量 a < 剂量 b < 剂量 c < 剂量 d。

[0139] 优选地,剂量 a 在剂量 d 的 10% -55% 重量,更优选 15% -50% 重量范围内,剂量 b 在剂量 d 的 35% -75% 重量,更优选在 40% -70% 重量范围内,剂量 c 在剂量 d 的 60% -95% 重量,更优选在 65% -90% 重量范围内。

[0140] 还优选地,药物进一步包含含有剂量 e 的他喷他多的至少 1 个给药单元 E,其中剂量 d < 剂量 e。

[0141] 在优选的实施方案中,他喷他多用于制备治疗疼痛的药物,其中在至少 1 天的第

一给药间隔期间给予剂量 a 的他喷他多,在所述第一给药间隔后,在至少 1 天的第二给药间隔期间给予剂量 b 的他喷他多,在所述第二给药间隔后,在至少 1 天的第三给药间隔期间给予剂量 c 的他喷他多,在所述第三给药间隔后,在至少 1 天的第四给药间隔期间给予剂量 d 的他喷他多,在所述第四给药间隔后,在至少 1 天的第五给药间隔期间给予剂量 e 的他喷他多,其中剂量 $a < \text{剂量 } b < \text{剂量 } c < \text{剂量 } d < \text{剂量 } e$ 。

[0142] 优选地,剂量 a 在剂量 e 的 10% -30% 重量,更优选在 15% -25% 重量范围内,剂量 b 在剂量 e 的 30% -50% 重量,更优选在 35% -45% 重量范围内,剂量 c 在剂量 e 的 50% -70% 重量,更优选在 55% -65% 重量范围内,剂量 d 在剂量 e 的 70% -90% 重量,更优选在 75% -85% 重量范围内。

[0143] 优选地,他喷他多的日剂量是在 20mg-550mg,更优选 30mg-530mg,最优选 40mg-520mg 的范围内。

[0144] 在优选的实施方案中,给药单元 A、给药单元 B、任选的给药单元 C、任选的给药单元 D 和任选的给药单元 E 适合于各自每天 1 次 (sid) 给药,而剂量 a、剂量 b、任选的剂量 c、任选的剂量 d 和任选的剂量 e 是各自独立在 20mg-550mg,更优选 30mg-530mg,最优选 40mg-520mg 的范围内。

[0145] 在另一优选的实施方案中,给药单元 A、给药单元 B、任选的给药单元 C、任选的给药单元 D 和任选的给药单元 E 适合于各自每天 2 次 (bid) 给药,剂量 a、剂量 b、任选的剂量 c、任选的剂量 d 和任选的剂量 e 是各自独立在 10mg-275mg,更优选 15mg-265mg,最优选 20mg-260mg 的范围内。

[0146] 在又一优选的实施方案中,给药单元 A、给药单元 B、任选的给药单元 C、任选的给药单元 D 和任选的给药单元 E 适合于各自每天 3 次 (tid) 给药,剂量 a、剂量 b、任选的剂量 c、任选的剂量 d 和任选的剂量 e 是各自独立在 6mg-180mg,更优选 10mg-175mg,最优选 13mg-170mg 的范围内。

[0147] 在本发明药物的优选实施方案中,给药单元 A 包含 n_A 个剂型,给药单元 B 包含 n_B 个剂型,任选的给药单元 C 包含 n_C 个剂型,任选的给药单元 D 包含 n_D 个剂型和任选的给药单元 E 包含 n_E 个剂型,其中 $n_A = n_B$ 或 $n_A < n_B$ 或 $n_A > n_B$ 。属于给药单元 X 的 n_X 个剂型将被同时给药,即接近在同一时间。优选地, $n_A \leq n_B \leq \text{任选的 } n_C \leq \text{任选的 } n_D \leq \text{任选的 } n_E$ 。

[0148] 本发明的药物适合于按下列方式给予他喷他多:以相对低剂量的他喷他多(剂量 a)引发治疗,优选是以 $25\text{mg} \pm 5\%$ 、 $50\% \pm 5\text{mg}$ 、 $75\text{mg} \pm 5\%$ 或 $100\text{mg} \pm 5\%$ 的剂量,更优选是低于药学上有效治疗疼痛的他喷他多剂量,然后依据滴定方案逐渐增加剂量(剂量 b、任选的剂量 c、任选的剂量 d 和任选的剂量 e)。

[0149] 通常情况下,在某段时期内(第一给药间隔)例如在 3 天内,初始剂量 a 的给药不仅是一次,而是在数天内多次,优选每天 2 次 (bid)。因此,举例来说,初始剂量 a 通过以下方式施用:

[0150] - 在所述第一给药间隔的第 1 天给予 2 个给药单元 A(例如,在所述第 1 天的早间给予 1 个给药单元 A 和在晚间给予 1 个给药单元 A),

[0151] - 在所述第一给药间隔的第 2 天又给予 2 个给药单元 A(例如,在所述第 2 天的早间给予 1 个给药单元 A 和在晚间给予 1 个给药单元 A),

[0152] - 在所述第一给药间隔的第三天再给予 2 个给药单元 A(例如,在所述第 3 天的早

间给予 1 个给药单元 A 和在晚间给予 1 个给药单元 A)。

[0153] 因此,在该例示的第一给药间隔期间,他喷他多的给药需要总共 6 个给药单元 A,每个都含有剂量 a 的他喷他多。

[0154] 接下来,在第一给药间隔后,依据滴定方案对他喷他多剂量的增加可以通过给予剂量 b 来实现,例如还是在 3 天期间内(第二给药间隔),例如每天 2 次(bid)。因此,举例来说,序贯的剂量 b 通过以下方式施用:

[0155] - 在所述第二给药间隔的第 1 天给予 2 个给药单元 B(例如,在所述第 1 天的早间给予 1 个给药单元 B 和在晚间给予 1 个给药单元 B),

[0156] - 在所述第二给药间隔的第 2 天给予 2 个给药单元 B(例如,在所述第 2 天的早间给予 1 个给药单元 B 和在晚间给予 1 个给药单元 B),

[0157] - 在所述第二给药间隔的第 3 天给予 2 个给药单元 B(例如,在所述第 3 天的早间给予 1 个给药单元 B 和在晚间给予 1 个给药单元 B)。

[0158] 因此,在该例示的第二给药间隔期间,他喷他多的给药需要总共 6 个给药单元 B,每个都包含剂量 b 的他喷他多。

[0159] 接下来,在第二给药间隔后,依据滴定方案对他喷他多剂量的进一步增加可以通过任选给予剂量 c、剂量 d 和剂量 e 来实现,即通过分别在第三、第四和第五给药间隔期间内施用给药单元 C、给药单元 D 和给药单元 E 来实现。

[0160] 患者可接受 1 剂、2 剂或更多剂他喷他多(例如 25mg,至少间隔 6 小时)作为补充的镇痛药(analgesia)。

[0161] 因为给药单元 X 可能包括 n_x 个剂型,因此可分为两个情况:

[0162] - 当 $n_x = 1$,通过在滴定方案内相应的时间点给予含剂量 x 的他喷他多的单个剂型,来进行给药单元 X 的每次给药;

[0163] - 当 $n_x > 1$,通过在滴定方案内相应的时间点同时给予多个剂型(即 n_x 个剂型),来进行给药单元 X 的每次给药,其中 n_x 个剂型中的每一个所含他喷他多的量低于剂量 x,但全部 n_x 个剂型整体含有剂量 x 的他喷他多。给药单元 X 的这 n_x 个剂型可以相同或不同。

[0164] 当 $n_x > 1$,属于给药单元 X 的所述剂型可以相同或不同,并可提供在同一包装中或不同的包装中。例如,如果给药单元 X 的剂量 x 是 250mg 并且 n_x 是 2,那么第一个剂型可含有 100mg 他喷他多而第二个剂型可含有 150mg 他喷他多,或第一个剂型可含有 200mg 他喷他多而第二个剂型可含有 50mg 的他喷他多,致使给药单元 X 的 2 个剂型整体包含所需的 250mg 剂量 x 的他喷他多。技术人员知道所述 n_x 个剂型可提供在同一包装中或不同的包装中。例如,可从第一包装中获取含 200mg 他喷他多的第一个剂型,而从第二包装中获取含 50mg 他喷他多的第二个剂型,两个剂型可结合以形成含 250mg 剂量的他喷他多的给药单元。该实施方案进一步例述于图 1 中。例如,含 150mg 剂量的他喷他多的给药单元的施用可通过下列方式实现:给予

[0165] - 各含 50mg 他喷他多的三个剂型(左边);

[0166] - 一个剂型含 50mg 他喷他多(左边)和一个剂型含有 100mg 他喷他多(中间);
或

[0167] - 含 150mg 他喷他多的单个剂型(右边)。

[0168] 优选地, n_A 、 n_B 、任选的 n_C 、任选的 n_D 、和任选的 n_E 各自独立地为 1、2、3、4 或 5。

[0169] 在优选的实施方案中,包含于本发明的药物中的所有剂型是不同的和 / 或 $n_A = n_B =$ 任选的 $n_C =$ 任选的 $n_D =$ 任选的 $n_E = 1$ 。

[0170] 在另外优选的实施方案中,包含于本发明的药物中的所有剂型是相同的,即包含相同量的他喷他多,且 $n_A < n_B <$ 任选的 $n_C <$ 任选的 $n_D <$ 任选的 n_E ,更优选 $n_A = 1$ 、 $n_B = 2$ 、任选的 $n_C = 3$ 、任选的 $n_D = 4$ 和任选的 $n_E = 5$ 。优选地,剂量 $a/n_A =$ 剂量 $b/n_B =$ 任选的剂量 $c/n_C =$ 任选的剂量 $d/n_D =$ 任选的剂量 e 的 $/n_E$ 。

[0171] 优选地,本发明的药物以下述包装形式来提供:含有一个或多个给药单元 A、一个或多个给药单元 B、任选的一个或多个给药单元 C、任选的一个或多个给药单元 D 和任选的一个或多个给药单元 E。

[0172] 例如,本发明的药物可以以含 36 个相同剂型(每一个例如都含有 $50\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多)的泡罩包装的形式来提供。当剂量 a 的量为例如 $50\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多时,每个给药单元 A 包含单个剂型($n_A = 1$)。例如,在泡罩包装中的 6 个剂型可标识为给药单元 A 和 / 或可与泡罩包装中的其它剂型局部分开。当剂量 b 的量为例如 $100\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多时,每个给药单元 B 包含 2 个剂型($n_B = 2$)。例如,在泡罩包装中的 12 个剂型可被分为 6 个组,每组包含 2 个剂型。每组可标识为给药单元 B 和 / 或可与泡罩包装中的其它剂型局部分开。当剂量 c 的量为例如 $150\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多时,每个给药单元 C 包含 3 个剂型($n_C = 3$)。例如,在泡罩包装中的 18 个剂型可被分为 6 个组,每组包含 3 个剂型。每组可能标识为给药单元 C 和 / 或可与泡罩包装中的其它剂型局部分开。本发明的药物的该实施方案进一步例述于图 2 和图 3。

[0173] 或者,本发明的药物可以以含例如 18 个给药单元(每个单元由单个剂型组成, $n_x = 1$) 的泡罩包装的形式来提供。这些给药单元可分为三组,每组包含 6 个剂型。例如,泡罩包装中的 6 个剂型可每个包含剂量 a ,例如 $50\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多,并且可标识为给药单元 A 和 / 或可与泡罩包装中的其它剂型局部分开。泡罩包装中另外的 6 个剂型可每个包含剂量 b ,例如 $100\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多,并且可标识为给药单元 B 和 / 或可与泡罩包装中的其它剂型局部分开。泡罩包装中其余的 6 个剂型可每个包含剂量 c ,例如 $150\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多,并且可被标识为给药单元 C 和 / 或可与泡罩包装中的其它剂型局部分开。本发明的药物的该实施方案进一步例述于图 4 中。

[0174] 优选地,本发明的药物包含:多个给药单元 A、多个给药单元 B、任选的多个给药单元 C、任选的多个给药单元 D 和任选的多个给药单元 E。优选地,这些给药单元适合于序贯给药,优选按字母排列顺序。优选地,所有给药单元 A(每一个都含 n_A 个剂型组)整体适合于在第一给药间隔期间给予,而所有给药单元 B(每一个都含 n_B 个剂型组)整体适合于在所述第一给药间隔后(即在完成所有给药单元 A 整体给药后)在第二给药间隔期间给予。

[0175] 在本发明优选的实施方案中,所述药物以下述包装形式来提供:包含多个给药单元 A、多个给药单元 B、任选的多个给药单元 C、任选的多个给药单元 D 和任选的多个给药单元 E,其中这些给药单元适合于序贯(字母顺序)给予,优选每天 2 次(bid),以使所有给药单元 A 都适合于在第一给药间隔期间给予、所有给药单元 B 都适合于在所述第一给药间隔后的第二给药间隔期间给予、任选所有给药单元 C 都适合于在所述第二给药间隔后的第三给药间隔期间给予、任选所有给药单元 D 都适合于在所述第三给药间隔后的第四给药间隔期间给予和任选所有给药单元 E 都适合于在所述第四给药间隔后的第五给药间隔期间给

予。

[0176] 优选地,给药单元A、给药单元B、任选的给药单元C、任选的给药单元D和任选的给药单元E都各自适合于每天1次给药(sid)、每天2次给药(bid)或每天3次给药(tid),每天2次(bid)是特别优选的。

[0177] 在本发明的优选的实施方案中,所述药物包含:

[0178] (i) 上文界定的多个给药单元A,其适合于在至少2天,优选至少3天的第一给药间隔期间给予,优选每天2次(bid),

[0179] (ii) 上文界定的多个给药单元B,其适合于在所述第一给药间隔后,在至少2天,优选至少3天,更优选至少11天的第二给药间隔期间给予,优选每天2次(bid),

[0180] (iii) 任选的上文界定的多个给药单元C,其适合于在所述第二给药间隔后,在至少2天,优选至少3天,更优选14天的第三给药间隔期间给予,优选每天2次(bid),

[0181] (iv) 任选的上文界定的多个给药单元D,其适合于在所述第三给药间隔后,在至少2天,优选至少3天的第四给药间隔期间给予,优选每天2次(bid),和

[0182] (v) 任选的上文界定的多个给药单元E,其适合于在所述第四给药间隔后,在至少2天,优选至少3天的第五给药间隔期间给予,优选每天2次(bid)。

[0183] 特别优选地,所述药物包含:

[0184] (i) 含剂量a的他喷他多的多个给药单元A,其适合于在至少连续 α 天的第一给药间隔期间每天2次(bid)口服给药,

[0185] (ii) 含剂量b的他喷他多的多个给药单元B,其适合于在所述第一给药间隔后,在至少连续 β 天的第二给药间隔期间每天2次(bid)口服给药,

[0186] (iii) 含剂量c的他喷他多的任选的多个给药单元C,其适合于在所述第二给药间隔后,在至少连续 x 天的第三给药间隔期间每天2次(bid)口服给药,

[0187] (iv) 含剂量d的他喷他多的任选的多个给药单元D,其适合于在所述第三给药间隔后,在至少连续 δ 天的第四给药间隔期间每天2次(bid)口服给药,和

[0188] (v) 含剂量e的他喷他多的任选的多个给药单元E,其适合于在所述第四给药间隔后,在至少连续 ϵ 天的第五给药间隔期间每天2次(bid)口服给药;

[0189] 其中a、b、c、d、e和 α 、 β 、 x 、 δ 、 ϵ 能满足选自必要条件组 P_{1-9} 、 Q_{1-9} 、 R_{1-9} 和 S_{1-9} 的任何必要条件:

[0190]

[0191]

[mg]	d	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉
a = 25±5%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
b = 50±5%	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5
c = 100±5%	x	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5
d = 150±5%	δ	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5
e = 200±5%	ε	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5

[0192]

[mg]	d	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	Q ₅	Q ₆	Q ₇	Q ₈	Q ₉
a = 50±5%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
b = 100±5%	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
c = 150±5%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
d = 200±5%	δ	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
e = 250±5%	ε	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[0193]

[mg]	d	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉
a = 50±5%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
b = 100±5%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
c = 200±5%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[mg]	d	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S ₆	S ₇	S ₈	S ₉
a = 100±5%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
b = 150±5%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
c = 200±5%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
d = 250±5%	δ	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[0194] 在上表中,例如“0/ ≥ 2”是指或者未给予相应剂量 (即该滴定方案中不包括这一步 (“0”)),或者在至少 2 天的给药间隔期间给予相应剂量 (“≥ 2”)。

[0195] 优选地,他喷他多用于制备治疗疼痛的药物,其中剂量 a 的他喷他多以每天 2 次 (bid) 给药 α 天;然后剂量 b 的他喷他多以每天 2 次 (bid) 给药 β 天;然后,任选地,剂

量 c 的他喷他多以每天 2 次 (bid) 给药 $\times$ 天 ; 然后, 任选地, 剂量 d 的他喷他多以每天 2 次 (bid) 给药 δ 天 ; 然后, 任选地, 剂量 e 的他喷他多以每天 2 次 (bid) 给药 ε 天 ; 其中 a、b、c、d、e 和 α 、 β 、 $\times$ 、 δ 、 ε 能满足选自必要条件组 P_{1-9} 、 Q_{1-9} 、 R_{1-9} 和 S_{1-9} 的任何必要条件。

[0196] 实施方案 P_1 - P_9 对治疗慢性疼痛特别有用, 尤其是由骨关节炎 (髋关节或膝关节) 或腰痛引起的慢性疼痛。

[0197] 实施方案 Q_1 - Q_9 对治疗慢性疼痛特别有用, 尤其是由骨关节炎 (髋关节或膝关节)、腰痛或疼痛性糖尿病性周围神经病变 (DPN) 引起的慢性疼痛。

[0198] 实施方案 R_1 - R_9 对治疗慢性疼痛特别有用, 尤其是由骨关节炎 (髋关节或膝关节) 或腰痛引起的慢性疼痛。

[0199] 实施方案 S_1 - S_9 对治疗慢性疼痛特别有用, 尤其是恶性肿瘤有关的慢性疼痛。

[0200] 优选地, 给药单元 A、给药单元 B、任选的给药单元 C、任选的给药单元 D 和任选的给药单元 E 以及属于所述给药单元的剂型, 分别各自 :

[0201] - 适合于口服 ; 和 / 或

[0202] - 是固体和 / 或压片的和 / 或薄膜包衣的 ; 和 / 或

[0203] - 从缓释基质中释放他喷他多 ; 和 / 或

[0204] - 基于给药单元的总重量计算, 所含他喷他多的量为 0.001% -99.999% 重量, 更优选 0.1% -99.9% 重量, 还优选 1.0% -99.0% 重量, 还更优选 2.5% -80% 重量, 最优选 5.0% -50% 重量, 尤其是 7.5% -40% 重量 ; 和 / 或

[0205] - 包含药学上可接受的载体和 / 或药学上可接受的赋形剂 ; 和 / 或

[0206] - 总重量的范围为 25mg-2000mg, 更优选 50mg-1800mg, 还优选 60mg-1600mg, 还更优选 70mg-1400mg, 最优选 80mg-1200mg 以及最优选 100mg-1000mg ; 和 / 或

[0207] - 选自片剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂。

[0208] 在本发明药物的另外优选的实施方案中, 剂量 a、剂量 b、任选的剂量 c、任选的剂量 d 和任选的剂量 e 是独立选择的, 致使他喷他多的平均血清浓度在一个或多个给药间隔期间的任何时间点为至少 0.1ng/ml, 优选为至少 1.0ng/ml, 更优选为至少 2.0ng/ml, 最优选为至少 5.0ng/ml, 尤其为至少 10ng/ml, 在至多 1、2 或 3 天的初始阶段内除外。更优选地, 在一个或多个给药间隔期间的任何时间点, 他喷他多平均血清浓度在 0.1ng/ml-10000ng/ml, 更优选 1.0ng/ml-9000ng/ml, 还优选 2.0ng/ml-8000ng/ml, 还更优选 3.0ng/ml-5000ng/ml, 最优选 4.0ng/ml-500ng/ml, 尤其是 5.0ng/ml-300ng/ml 的范围内, 在至多 1、2 或 3 天的初始阶段内除外。

[0209] 根据本发明优选的实施方案, 在按照本发明的方案以每天 2 次 (bid) 持续施用该药物至少 3 天后, 他喷他多平均血清浓度为至少 15ng/ml 或至少 20ng/ml, 优选为至少 25ng/ml 或至少 30ng/ml, 更优选为至少 35ng/ml 或至少 40ng/ml, 最优选为至少 45ng/ml 或至少 50ng/ml, 特别优选为至少 55ng/ml 或至少 60ng/ml。本领域技术人员知道如何测量他喷他多及其代谢物的血清浓度。这方面可参考如 T. M. Tschentke 等, Drugs of the Future, 2006, 31 (12), 1053。

[0210] 在优选的实施方案中, 他喷他多用于制备治疗疼痛的药物, 通过给予所述药物 :

[0211] - 在为期至少 2 天, 更优选至少 3 天的在前的给药间隔期间的 24 小时后, 他喷他多的平均血清浓度达到最多 27ng/ml $\pm$ 75% ($\pm$ 67%、 $\pm$ 50%、 $\pm$ 40%、 $\pm$ 30% 或 $\pm$ 20%), 更

优选最多 $24\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，还优选最多 $20\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，和

[0212] - 在所述在前的给药间隔之后，在为期至少 2 天，更优选至少 3 天的连续的给药间隔期间的 24 小时后，他喷他多的平均血清浓度达到至少 $27\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，更优选至少 $30\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，还优选至少 $33\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)。

[0213] 在另外优选的实施方案中，他喷他多用于制备治疗疼痛的药物，通过给予所述药物：

[0214] - 在为期至少 2 天，更优选至少 3 天的在前的给药间隔期间的 24 小时后，他喷他多的平均血清浓度达到最多 $45\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，更优选最多 $41\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，还优选最多 $37\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，和

[0215] - 在所述在前的给药间隔之后，在为期至少 2 天，更优选至少 3 天的连续给药间隔期间的 24 小时后，他喷他多的平均血清浓度达到至少 $45\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，更优选至少 $49\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，还优选至少 $53\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)。

[0216] 在又一优选的实施方案中，他喷他多用于制备治疗疼痛的药物，通过给予所述药物：

[0217] - 在为期至少 2 天，更优选至少 3 天的在前的给药间隔期间的 24 小时后，他喷他多的平均血清浓度达到最多 $62\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，更优选最多 $60\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，还优选最多 $57\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，和

[0218] - 在所述在前的给药间隔之后，在为期至少 2 天，更优选至少 3 天的连续给药间隔期间的 24 小时后，他喷他多的平均血清浓度达到至少 $62\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，更优选至少 $64\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)，还优选至少 $67\text{ng/ml} \pm 75\%$ ($\pm 67\%$ 、 $\pm 50\%$ 、 $\pm 40\%$ 、 $\pm 30\%$ 或 $\pm 20\%$)。

[0219] 通常情况下，当将他喷他多剂量由在前的给药间隔期间所给予的剂量增加（或减少）至连续的给药间隔期间所给予的剂量时，在既定给药间隔内需要约 24 小时以达到稳态条件。

[0220] 优选地，他喷他多用于制备治疗疼痛的药物，其中

[0221] - 在为期 α 天的第一给药间隔期间优选以每天 2 次 (bid) 给予他喷他多，在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_α ；

[0222] - 然后，在所述第一给药间隔后，在为期 β 天的第二给药间隔期间优选以每天 2 次 (bid) 给予他喷他多，在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_β ；

[0223] - 然后，任选地，在所述第二给药间隔后，在为期 x 天的第三给药间隔期间优选以每天 2 次 (bid) 给予他喷他多，在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_x ；

[0224] - 然后，任选地，在所述第三给药间隔后，在为期 δ 天的第四给药间隔期间优选以每天 2 次 (bid) 给予他喷他多，在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_δ ；和

[0225] - 然后，任选地，在所述第四给药间隔后，在为期 ϵ 天的第五给药间隔期间优选以

每天 2 次 (bid) 给予他喷他多, 在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_ϵ ;其中 α 、 β 、 χ 、 δ 、 ϵ 和 C_α 、 C_β 、 C_χ 、 C_δ 、 C_ϵ 满足选自必要条件组 T_{1-9} 、 U_{1-9} 、 V_{1-9} 和 W_{1-9} 的任何必要条件 :
[0226]

[ng/ml]	d	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7	T_8	T_9
$C_\alpha = 9 \pm 75\%$	α	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
$C_\beta = 18 \pm 75\%$	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5
$C_\chi = 35 \pm 75\%$	χ	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5
$C_\delta = 55 \pm 75\%$	δ	$0/ \geq 2$	$0/ \geq 3$	$0/ \geq 3$	$0/ \geq 3$	$0/ \geq 4$	$0/ \geq 4$	$0/ \geq 4$	$0/ \geq 5$	$0/ \geq 5$
$C_\epsilon = 69 \pm 75\%$	ϵ	$0/ \geq 2$	$0/ \geq 3$	$0/ \geq 3$	$0/ \geq 3$	$0/ \geq 4$	$0/ \geq 4$	$0/ \geq 4$	$0/ \geq 5$	$0/ \geq 5$

[0227]

[ng/ml]	d	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	U ₅	U ₆	U ₇	U ₈	U ₉
C _a = 18±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C _β = 35±75%	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C _x = 55±75%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
C _δ = 69±75%	δ	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
C _ε = 90±75%	ε	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[0228]

[ng/ml]	d	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉
C _α = 18±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C _β = 35±75%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C _x = 69±75%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[0229]

[ng/ml]	d	W ₁	W ₂	W ₃	W ₄	W ₅	W ₆	W ₇	W ₈	W ₉
C _α = 35±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C _β = 55±75%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C _x = 69±75%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[0230] 在进一步优选的实施方案中,上表中血清浓度 C_α、C_β、C_x、C_δ、C_ε 的上下限在不是 ±75%的情况下为 ±67%,更优选为 ±50%,还优选为 ±40%或 ±35%,最优选为 ±30%或 ±25%,特别是 ±20%、±15%、±10%或 ±5%。

[0231] 举例来说,在所述第一给药间隔后的为期 β 天的第二给药间隔期间给予他喷他多,在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_{β} ,这意味在第二给药时间间隔起始后 24 小时,平均血清浓度已达到 C_{β} 值。通常情况下,当将他喷他多剂量由在前的给药间隔期间所给予的剂量增加(或减少)至下一个给药间隔期间所给予的剂量时,在既定给药间隔期间内需要约 24 小时以达到稳态条件。

[0232] 本发明药物的进一步优选的实施方案在与本发明相关的其它方面进行描述。

[0233] 药用赋形剂

[0234] 本发明的药物中的给药单元 A 和给药单元 B 以及任选出现的给药单元单元 C、D 和 E 可各自包含 1 个或多个剂型,从而除了他喷他多,还可含有添加剂和 / 或辅料。

[0235] 适用于本发明的添加剂和 / 或辅料都是本领域技术人员已知的用于获得药物制剂 (galenical formulation) 的物质。所用的这些辅料及其数量的选择是取决于给药单元 / 剂型是否经口服、静脉内、腹腔内,皮内、肌内、鼻内、口腔含化或局部给药。片剂、咀嚼片、包衣片、胶囊剂、颗粒剂、滴剂、汁液或糖浆剂的剂型适用于口服给药;溶液剂、混悬剂、易于重构的无水制剂和喷雾剂适用于胃肠外、局部和吸入给药。还可采用用于直肠的栓剂。用于透皮给药的合适形式的实例有:溶解形式的长效制剂、载体膜或贴剂,任选加入增强皮肤渗透的作用剂。

[0236] 用于口服的给药单元 / 剂型中的辅料和添加剂的实例有:崩解剂、润滑剂、粘合剂、填充剂、抛出剂 (mold release agent)、任选的溶剂、矫味剂、糖、特别是载体、稀释剂、着色剂、抗氧化剂等。在栓剂中,可使用特别是蜡和脂肪酸酯,而载体、防腐剂、助悬剂等可用于胃肠外给药的的组合中。

[0237] 这些剂型包含的他喷他多优选为 0.05% -99.5% 重量,更优选是 0.1% -90% 重量,还优选是 0.5% -80% 重量,最优选是 1.0% -50% 重量以及特别优选是 5.0% -20% 重量。

[0238] 举例来说,辅料可以是:水、乙醇、异丙醇、甘油、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、葡萄糖、糖蜜、淀粉、改性淀粉、明胶、山梨醇、肌醇、甘露醇、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸纤维素、虫胶、十六醇、聚乙烯吡咯烷酮、石蜡、蜡、天然和合成树胶、阿拉伯胶、藻酸盐、葡聚糖、饱和及不饱和脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、食用油、芝麻油、椰子油、花生油、豆油、卵磷脂、乳酸钠、聚氧乙烯和聚丙烯脂肪酸酯、脂肪酸山梨坦酯、山梨酸、苯甲酸、柠檬酸、抗坏血酸、单宁酸、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、氧化镁、氧化锌、二氧化硅、氧化钛、二氧化钛、硫酸镁、硫酸锌、硫酸钙、碳酸钾、磷酸钙、磷酸氢钙、溴化钾、碘化钾、滑石、高岭土、果胶、交聚维酮、琼脂和膨润土。

[0239] 本发明的给药单元 / 剂型可以是控释、延迟释放 (delayed release)、缓释 / 延时释放、持续释放、重复作用释放 (repeat action release) 等。优选是缓释给药单元 / 剂型。

[0240] 本发明的给药单元 / 剂型可用药物制剂的现有技术中众所周知的手段、设备、方法和工艺来制备,如在 "Remington's Pharmaceutical Sciences" A. R. Gennaro 编辑,第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)) 中的描述,特别是第 76 至 93 章的第 8 部分。

[0241] 因此,例如,在固体药物(如片剂)中,他喷他多可用以下物质进行颗粒化:药物载

体,例如传统片剂成分(如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸镁、磷酸氢钙或药学上可接受的树胶)和药用稀释剂(如水),以形成包含他喷他多均匀分布其中的固体组合物。这里的均匀分布应理解是指他喷他多均匀分布于整个组合物中,以使所述组合物可容易地分为具有相同活性的单位剂型,如片剂、丸剂或胶囊剂。然后,可将所述固体组合物分为多个单位剂型。本发明的给药单元也可用另外的方式来包衣或复合以便提供延迟释放剂型。合适的包衣组合物有,特别是高分子酸和高分子酸与诸如虫胶、十六醇和/或醋酸纤维素的材料的混合物。

[0242] 他喷他多可按延迟、延长或持续的方式从可口服、经直肠或透皮施用的给药单元/剂型中释放。相应的制剂,尤其是以每天只能服用2次(bid)的“每天两次(bid)”形式的制剂,对于本发明的适应症而言特别优选(参见US-A-2005-58706)。

[0243] 可通过给予使他喷他多包含于基质中的给药单元/剂型来实现延迟释放、缓释或持续释放他喷他多,所述基质包含例如1%-80%重量、特别为5%-80%重量的一种或多种亲水或疏水性聚合物作为药学上可接受的基质形成剂和包含在20℃下在2%重量水溶液中粘度为3000mPa·s至150000mPa·s(用Pharm. Eu.毛细管粘度计测定)的纤维素醚和/或纤维素酯作为药学上可接受的基质形成剂。优选的药学上可接受的基质形成剂包括:分子量超过0.5mio g/摩尔的聚环氧乙烷、在20℃下在2%重量水溶液中的粘度为10000mPa·s-150000mPa·s、优选50000mPa·s-150000mPa·s的纤维素醚和/或纤维素酯。特别合适的药学上可接受的基质形成剂选自:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、乙基纤维素和羧甲基纤维素,尤其是选自HPMC、羟乙基纤维素和HPC。在20℃下在2%重量水溶液测得的粘度为约100,000mPa·s的HPMC是最优选的。

[0244] 本发明的给药单元/剂型可以是简单片剂,也可以是包衣片剂,例如薄膜片剂或锭剂。所述片剂通常是圆形且两面凸出的,但也可为使片剂分开的长方形片状。被倾入小药囊或胶囊中或可被压缩为崩解片剂的颗粒、小球、药丸也可本发明的范围内。

[0245] 还可以使用含阻碍活性成分释放的包衣的普通释放基质代替缓释基质。例如,他喷他多可以被包含在传统的微晶纤维素和任选此外的药用辅料中,所述辅料例如为粘合剂、填充剂、助流剂、润滑剂和流动调节物(flow regulator),其被能控制他喷他多在水溶液中缓慢释放的材料覆盖或包衣。合适的包衣材料包括:例如非水溶性蜡和聚合物(例如聚甲基丙烯酸酯(Eudragit等))或非水溶性纤维素,特别是乙基纤维素。该包被材料还可任选包含水溶性聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮)、水溶性纤维素(如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素)、其他水溶性作用剂(如聚山梨酯80)或亲水性成孔剂(如聚乙二醇、乳糖或甘露醇)。

[0246] 作为在延迟释放或缓释或持续释放的剂型中的缓慢释放基质或含阻碍他喷他多释放的包衣的普通释放基质的替代或补充,还可以用渗透驱动释放系统实现缓慢释放。在US 4,765,989、US 4,783,337和US 4,612,008中可以找到渗透驱动释放系统在实际生产中的实施方案和实例。

[0247] 药盒

[0248] 本发明的另一方面涉及一种药盒,其包括如上所定义的至少1个给药单元A、至少1个给药单元B、任选的至少1个给药单元C、任选的至少1个给药单元D和任选的至少1个给药单元E。

[0249] 本发明的药盒优选包含下述包装,所述包装包含:各含 n_A 个剂型的多个给药单元 A、各含 n_B 个剂型的多个给药单元 B、任选的各含 n_C 个剂型的多个给药单元 C、任选的各含 n_D 个剂型的多个给药单元 D 和任选的各含 n_E 个剂型的多个给药单元 E,其中 n_A 、 n_B 、任选的 n_C 、任选的 n_D 、和任选的 n_E 优选各自独立地为 1、2、3、4 或 5。

[0250] 优选地,属于特定给药单元 X 的 n_X 个剂型被分组和 / 或标识和 / 或分别与包装中所含的其它给药单元和剂型局部分开 (参见图 2 和图 3)。

[0251] 在优选的实施方案中,包含在本发明的药盒中的所有剂型都是相同的,即含有相同量的他喷他多,而且 $n_A < n_B < \text{任选的 } n_C < \text{任选的 } n_D < \text{任选的 } n_E$,更优选 $n_A = 1$ 、 $n_B = 2$ 、任选的 $n_C = 3$ 、任选的 $n_D = 4$ 和任选的 $n_E = 5$ 。优选地,剂量 $a/n_A = \text{剂量 } b/n_B = \text{任选的剂量 } c/n_C = \text{任选的剂量 } d/n_D = \text{任选的剂量 } e/n_E$ 。

[0252] 在另一优选的实施方案中,属于一个或多个给药单元 A 的剂型不同于属于一个或多个给药单元 B 的剂型,其继而不同于属于一个或多个给药单元 C 的剂型,以此类推。优选地, $n_A = n_B = \text{任选的 } n_C = \text{任选的 } n_D = \text{任选的 } n_E = 1$ 或 2 (参见图 4)。

[0253] 优选地,本发明的药盒包含多个给药单元和剂型,其分别适用于以每天 2 次 (bid) 给予剂量 a 的他喷他多 α 天,然后以每天 2 次 (bid) 给予剂量 b 的他喷他多 β 天,然后任选以每天 2 次 (bid) 给予剂量 c 的他喷他多 x 天,然后任选以每天 2 次 (bid) 给予剂量 d 的他喷他多 δ 天,然后任选以每天 2 次 (bid) 给予剂量 e 的他喷他多 ϵ 天,其中 a、b、c、d、e 和 α 、 β 、 x 、 δ 、 ϵ 满足选自上述必要条件组 P_{1-9} 、 Q_{1-9} 、 R_{1-9} 和 S_{1-9} 的任何必要条件。

[0254] 本发明的药盒的进一步优选的实施方案在与本发明相关的其它方面进行描述。

[0255] 具有预定断裂位点的剂型

[0256] 本发明另一方面还涉及含有他喷他多的药用口服剂型,其包含能将该剂型分为至少两个部分并从机械上弱化该剂型的刻痕,以便可在沿着预定断裂位点的刻痕 (掰断刻痕) 处用手掰断该剂型。该剂型优选适合于每天两次 (bid) 给药,而且他喷他多被包埋在阻碍基质中。所述基质确保当在刻痕处掰断给药单元时他喷他多从所述剂型中的延缓释放没有被削弱。所述刻痕可以是线形或呈交叉形状。当刻痕是线形时,该剂型可被掰成两半,这两半优选有相同的形状、尺寸和他喷他多的含量。当刻痕呈交叉形状时,剂型可被掰成两半,每一半继而又可以被掰成两个四分之一部分 (quart),其优选有相同的形状、大小和他喷他多含量。优选地,所述剂型含有 40mg-260mg 他喷他多。优选地,在沿预定断裂位点的刻痕处被掰断后,每一半分别含有约 20mg- 约 130mg 他喷他多,每一四分之一部分分别含有大约 10mg- 约 65mg 他喷他多。

[0257] 本发明的该剂型可用于实现滴定方案。例如,如果要在第一给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 给予剂量为 $100\text{mg} \pm 5\%$ 的他喷他多,并且在第二给药间隔期间以每天 2 次 (bid) 给予剂量为 $200\text{mg} \pm 5\%$ 的他喷他多,那么本发明的剂型可含有总量 $200\text{mg} \pm 5\%$ 的他喷他多。对于在第一给药间隔期间的给药,每个剂型被用手掰断,因而仅给予了含约 $100\text{mg} \pm 5\%$ 他喷他多的一半部分。在第一给药间隔后,不再掰断所述剂型,而是按原样给药。

[0258] 当本发明的剂型被沿着刻痕掰断时,得到所述剂型各个断片,优选每个断片含有的他喷他多剂量分别对应于如上所定义的剂量 a、剂量 b、剂量 c、剂量 d 和剂量 e 中的任一。

[0259] 治疗疼痛的方法

[0260] 本发明的另一方面涉及治疗疼痛的方法,其包括根据滴定方案给予他喷他多有需

要的患者,优选利用本发明的药物。优选地,在该方案中,他喷他多以每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid)进行给药,特别优选是每天2次(bid)。

[0261] 就对剂量的考虑而言,每个方案可分为滴定阶段和连续阶段。为了说明的目的,“滴定”是指经过某个给药间隔后,增加(或减少)他喷他多的剂量,直至达到最佳剂量。

[0262] 所述方案可以是静态的(强迫的(forced))或动态的。

[0263] 优选地,所述方案是动态的,即连续增加剂量直至达到对个体而言最佳的、药学上有效的剂量。所述最佳剂量可因个体而异,并且还取决于待治疗疼痛的类型和程度。优选地,最佳剂量被定义为:在患者感觉上疼痛得到有意义的改善同时副作用是可接受(最大治疗益处)的剂量。该方案导致副作用(如嗜睡)的发生率或严重程度较低。

[0264] 优选地,受治疗者(subject)监测疼痛好转的成效和由当前剂量的他喷他多所造成副作用的发生情况。依据一方面针对所需的疼痛减少而另一方面针对副作用事件的评估情况,受治疗者决定所述他喷他多剂量是否应该:

[0265] - 进一步增加(在下一个滴定步骤进行上调),

[0266] - 保持在现有水平(不再进行进一步的滴定步骤)或

[0267] - 降低(在下一个滴定步骤进行上调)。

[0268] 优选地,在滴定阶段中,以恒定的第一(初始)剂量在第一给药间隔期间内以每天2次(bid)给予他喷他多。在所述第一给药间隔后,以恒定的第二剂量在第二给药间隔期间内以每天2次(bid)给予他喷他多,前提是第二剂量比第一剂量高。

[0269] 在所述第二给药间隔后,可终止滴定阶段,即继续以所述恒定的第二剂量每天2次(bid)给予他喷他多,从而启动连续阶段。在这些情形下,滴定阶段实际上已终止,因为在第二给药间隔期间给予的他喷他多剂量不再增加(或减少)。或者,在所述第二给药间隔后,滴定阶段可继续,即以恒定的第三剂量在第三给药间隔期间以每天2次(bid)给予他喷他多,前提是第三剂量比第二剂量高。

[0270] 在所述第三给药间隔后,可终止滴定阶段,即继续以所述恒定的第三剂量每天2次(bid)给予他喷他多,从而启动连续阶段。或者,在所述第三给药间隔后,滴定阶段可继续,即以恒定的第四剂量在第四给药间隔期间以每天2次(bid)给予他喷他多。在该阶段中,剂量可进一步增加或减少,视受治疗者的个体需要而定。

[0271] 优选地,滴定阶段包括至少2个给药间隔,优选是3个、4个或5个给药间隔,在所述间隔中分别给予不同剂量的他喷他多,优选每天2次(bid),分别产生两阶段、三阶段、四阶段和五阶段的方案。

[0272] 优选地,给药方案的滴定阶段包括至少1、2、3、4、5、6或7天,更优选至少14天,还优选7-28天,最优选是14-28天,特别是14-21天。

[0273] 在优选的实施方案中,给药方案是两阶段的(2个连续的给药间隔),包括1、2、3、4、5、6或7天-28天,更优选7-21天,最优选是7-14天。在第一给药间隔期间他喷他多的剂量在 $50\text{mg} \pm 5\%$ - $100\text{mg} \pm 5\%$ 范围内,优选每天2次(bid);在第二给药间隔期间他喷他多的剂量在 $100\text{mg} \pm 5\%$ - $150\text{mg} \pm 5\%$ 范围内,优选每天2次(bid)。优选地,在起始给予他喷他多后2-11天、更优选是3-7天,开始第二给药间隔。

[0274] 在另一优选的实施方案中,给药方案是三阶段的(3个连续的给药间隔),包括1、2、3、4、5、6或7天-28天,更优选7-21天,最优选是7-14天,在第一给药间隔期间他喷他多

的剂量在 $25\text{mg} \pm 5\%$ - $100\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第二给药间隔期间他喷他多的剂量在 $50\text{mg} \pm 5\%$ - $150\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第三给药间隔期间他喷他多的剂量在 $100\text{mg} \pm 5\%$ - $200\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid)。优选地, 在起始给予他喷他多后 2-11 天、更优选 3-7 天, 开始第二给药间隔; 在起始给予他喷他多后 5-22 天、更优选 6-14 天, 开始第三给药间隔。

[0275] 在又一优选的实施方案中, 给药方案是四阶段的 (4 个连续的给药间隔), 包括 1、2、3、4、5、6 或 7 天 -28 天, 更优选 7-21 天, 最优选 7-14 天, 在第一给药间隔期间他喷他多的剂量在 $25\text{mg} \pm 5\%$ - $100\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第二给药间隔期间他喷他多的剂量在 $50\text{mg} \pm 5\%$ - $150\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第三给药间隔期间他喷他多的剂量在 $100\text{mg} \pm 5\%$ - $200\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第四给药间隔期间他喷他多的剂量在 $150\text{mg} \pm 5\%$ - $250\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid)。优选地, 在起始给予他喷他多后 2-11 天、更优选 3-7 天, 开始第二给药间隔; 在起始给予他喷他多后 5-16 天、更优选 6-14 天, 开始第三给药间隔; 在起始给予他喷他多后 8-22 天、更优选 9-14 天, 开始第四给药间隔。

[0276] 在又一优选的实施方案中, 给药方案是五阶段的 (5 个连续的给药间隔), 包括 1、2、3、4、5、6 或 7 天 -28 天, 更优选 7-21 天, 最优选是 14-21 天, 在第一给药间隔期间他喷他多的剂量在 $25\text{mg} \pm 5\%$ - $50\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第二给药间隔期间他喷他多的剂量在 $50\text{mg} \pm 5\%$ - $100\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第三给药间隔期间他喷他多的剂量在 $100\text{mg} \pm 5\%$ - $150\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第四给药间隔期间他喷他多的剂量在 $150\text{mg} \pm 5\%$ - $200\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid); 在第五给药间隔期间他喷他多的剂量在 $200\text{mg} \pm 5\%$ - $250\text{mg} \pm 5\%$ 范围内, 优选每天 2 次 (bid)。优选地, 在起始给予他喷他多后 2-11 天、更优选 3-7 天, 开始第二给药间隔; 在起始给予他喷他多后 5-16 天、更优选 6-14 天, 开始第三给药间隔; 在起始给予他喷他多后 8-22 天、更优选 9-14 天, 开始第四给药间隔; 在起始给予他喷他多后 11-27 天, 更优选 12-17 天, 开始第五给药间隔期间。

[0277] 待给药的各别的剂量可按含有整个剂量的单个给药单元进行给药, 或者按各含有所述整个剂量的一部分的多个给药单元进行给药。例如, 100mg 剂量他喷他多可按一个含 100mg 的片剂来给予, 或者按各含 50mg 的 2 个片剂来给予。

[0278] 本发明治疗疼痛 (优选慢性疼痛) 的方法遵循滴定方案。优选地, 该方法包括对有需要的患者按以下来进行给药:

[0279] - 在第一给药间隔期间, 给予剂量 a 的他喷他多, 优选每天 1 次 (sid)、每天 2 次 (bid) 或每天 3 次 (tid), 和

[0280] - 在所述第一给药间隔后的第二给药间隔期间, 给予剂量 b 的他喷他多, 优选每天 1 次 (sid)、每天 2 次 (bid) 或每天 3 次 (tid)

[0281] 其中剂量 $a < b$ 。

[0282] 优选地, 第一给药间隔期间和第二给药间隔期间各自独立持续至少 1 天, 更优选至少 2 天, 特别优选至少 3 天。

[0283] 优选地, 他喷他多是口服给药。优选地, 他喷他多以每天 2 次 (bid) 给药。优选地, 剂量 a 在剂量 b 的 10% -90% 重量, 更优选是 20% -80% 重量, 还优选是 45% -70% 重量范

围内。

[0284] 在优选的实施方案中,本发明的方法进一步包括:在所述第二给药间隔后的第三给药间隔期间,口服给予剂量c的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),其中剂量b<剂量c。优选地,剂量a在剂量c的10%-65%重量,更优选20%-55%重量范围内,而剂量b在剂量c的35%-90%重量,更优选45%-80%重量范围内。

[0285] 在进一步优选的实施方案中,本发明的方法进一步包括:在所述第三给药间隔后的第四给药间隔期间,口服给予剂量d的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),其中剂量c<剂量d(或其中剂量c>剂量d)。优选地,剂量a在剂量d的10%-55%重量范围内,更优选是15%-50%重量;剂量b在剂量d的35%-75%重量范围内,更优选是40%-70%重量;剂量c在剂量d的60%-95%重量范围内,更优选是65%-90%重量。

[0286] 在更进一步优选的实施方案中,本发明的方法进一步包括:在所述第四给药间隔后的第五给药间隔期间,口服给予剂量d的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),其中剂量d<剂量e(或其中剂量d>剂量e)。优选地,剂量a在剂量e的10%-30%重量范围内,更优选是15%-25%重量;剂量b在剂量e的30%-50%重量范围内,更优选是35%-45%重量;剂量c在剂量e的50%-70%重量范围内,更优选是55%-65%重量;剂量d在剂量e的70%-90%重量范围内,更优选是75%-85%重量。

[0287] 优选地,第一给药间隔、第二给药间隔、任选的第三给药间隔、任选的第四给药间隔和任选的第五给药间隔各自独立包括1-21天,更优选2-14天。

[0288] 优选地,本发明的方法包括按如下方式的给药:

[0289] (i) 在为期至少2天,优选至少3天的第一给药间隔期间,给予剂量a的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),

[0290] (ii) 在第一给药间隔后,在为期至少2天,优选至少3天的第二给药间隔期间,给予剂量b的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),

[0291] (iii) 任选地,在第二给药间隔后,在为期至少2天,优选至少3天的第三给药间隔期间,给予剂量c的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),

[0292] (iv) 任选地,在第三给药间隔后,在为期至少2天,优选至少3天的第四给药间隔期间,给予剂量d的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),和

[0293] (v) 任选地,在第四给药间隔后,在为期至少2天,优选至少3天的第五给药间隔期间,给予剂量e的他喷他多每天1次(sid)、每天2次(bid)或每天3次(tid),

[0294] 优选地,每天的给药次数是一致的,即当在第一给药间隔期间以每天2次(bid)给予他喷他多时,在第二给药间隔期间也优选以每天2次(bid)给予他喷他多,即既非每天1次(sid)也非每天3次(tid)。

[0295] 在本发明方法的优选实施方案中,剂量a、剂量b、任选的剂量c、任选的剂量d和任选的剂量b是独立选定的,以使在每个给药间隔内的每天的他喷他多日剂量在20mg-550mg范围内,更优选是30mg-530mg,最优选是40mg-510mg。

[0296] 特别优选地,本发明的方法包括按如下方式的口服给药:

[0297] (i) 在至少连续 α 天的第一给药间隔期间,每天2次(bid)口服给予剂量a的他喷他多,

[0298] (ii) 在所述第一给药间隔后,在至少连续 β 天的第二给药间隔期间,每天 2 次 (bid) 口服给予剂量 b 的他喷他多,

[0299] (iii) 任选地,在所述第二给药间隔后,在至少连续 x 天的第三给药间隔期间每天 2 次 (bid) 口服给予剂量 c 的他喷他多,

[0300] (iv) 任选地,在所述第三给药间隔后,在至少连续 δ 天的第四给药间隔期间每天 2 次 (bid) 口服给予剂量 d 的他喷他多,和

[0301] (v) 任选地,在所述第四给药间隔后,在至少连续 ε 天的第五给药间隔期间每天 2 次 (bid) 口服给予剂量 e 的他喷他多;

[0302] 其中 a、b、c、d、e 和 α 、 β 、 x 、 δ 、 ε 满足选自如上所定义的必要条件组 P_{1-9} 、 Q_{1-9} 、 R_{1-9} 和 S_{1-9} 的任何必要条件。

[0303] 在特别优选的实施方案中,受治疗者以每天 2 次 (bid) 口服 $50\text{mg} \pm 5\%$ 剂量的他喷他多来起始治疗。经过 3 天后,剂量增加至 $100\text{mg} \pm 5\%$ 。这是用以持续下去的最低剂量。根据受治疗者自己决定,可按最低限度为 3 天的间隔 (6 个连续剂量) 以 $50\text{mg} \pm 5\%$ 的增量进行上调滴定 (upward titration)。允许的最大剂量优选为 $250\text{mg} \pm 5\%$ 。根据受治疗者自己决定,也可在无时间限制下使用相同的减量来进行下调滴定 (优选不低于最低剂量)。

[0304] 在又一特别优选的实施方案中,受治疗者以每天 2 次 (bid) 口服 $50\text{mg} \pm 5\%$ 剂量的他喷他多来起始治疗。经过 3 天后,剂量增加至 $100\text{mg} \pm 5\%$ 。这是用以持续下去的最低剂量。在接下来的 4 天内,受治疗者持续服用 $100\text{mg} \pm 5\%$ 的剂量。然后根据受治疗者自己决定,可按最低限度为 3 天的间隔 (6 个连续剂量) 以 $50\text{mg} \pm 5\%$ 的增量进行上调滴定。允许的最大剂量优选为 $250\text{mg} \pm 5\%$ 。根据受治疗者自己决定,也可在无时间限制下使用相同的减量来进行下调滴定 (优选不低于最低剂量)。

[0305] 上述两个实施方案在治疗慢性疼痛中特别有用,特别是由骨关节炎 (髋关节或膝关节)、腰痛、疼痛性糖尿病性周围神经病变 (DPN) 和恶性疼痛引起的慢性疼痛。

[0306] 在另一特别优选的实施方案中,受治疗者以每天 2 次 (bid) 口服 $100\text{mg} \pm 5\%$ 剂量的他喷他多来起始治疗。这是用以持续下去的最低剂量。根据受治疗者自己决定,可按最低限度为 3 天的间隔 (6 个连续剂量) 以 $50\text{mg} \pm 5\%$ 的增量进行上调滴定。允许的最大剂量优选为 $250\text{mg} \pm 5\%$ 。根据受治疗者自己决定,也可在无时间限制下使用相同的减量来进行下调滴定 (优选不低于最低剂量)。

[0307] 该实施方案是在治疗慢性疼痛中特别有用,尤其是恶性肿瘤相关的慢性疼痛。

[0308] 优选地,通常的初始剂量为 50mg 的他喷他多缓释剂 (PR),每天 2 次 (bid)。患者被按个人情况滴定到其最佳个人剂量,该剂量被定义为可提供在患者感觉上有意义的疼痛改善同时副作用是可接受的 (最大治疗益处)。上调滴定可按以 50mg 的他喷他多缓释剂 (PR) 的增量每天 2 次 (bid) 的间隔来进行。下调滴定应使用相同的减量。所用剂量应该是使疼痛缓解的最低剂量。他喷他多可以伴随食物一起给药,或不用食物。

[0309] 优选地,通常的初始剂量为 50mg 的他喷他多缓释剂 (PR),每天 2 次 (bid)。患者被按个人情况滴定到其最佳个人剂量,该剂量被定义为可提供在患者感觉上有意义的疼痛改善同时副作用是可接受的 (最大治疗益处)。上调滴定可按最低限度为 3 天的间隔 (6 个连续剂量) 以 50mg 的他喷他多缓释剂 (PR) 的增量每天 2 次 (bid) 来进行。使用相同减量的下调滴定可在没有时间限制下进行。所用剂量应该是使疼痛缓解的最低剂量。最大剂量

为 250mg 的他喷他多缓释剂 (PR), 每天 2 次 (bid)。他喷他多可以伴随食物一起给药, 或不用食物。

[0310] 在本发明的方法的另一优选的实施方案中, 剂量 a、剂量 b、任选的剂量 c、任选的剂量 d 和任选的剂量 e 是独立选定的, 以至于在任何时间点上他喷他多的平均血清浓度在 0.1ng/ml-10000ng/ml 范围内, 更优选是 1.0ng/ml-9000ng/ml, 还优选是多 2.0ng/ml-8000ng/ml, 最优选是 3.0ng/ml-1000ng/ml, 尤其优选是 5.0ng/ml-300ng/ml, 初始阶段的 1、2 或 3 天除外。

[0311] 在本发明方法的优选实施方案中,

[0312] - 在为期 α 天的第一给药间隔期间给予他喷他多, 优选每天 2 次 (bid), 在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_{α} ;

[0313] - 然后, 在所述第一给药间隔后, 在为期 β 天的第二给药间隔期间给予他喷他多, 优选每天 2 次 (bid), 在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_{β} ;

[0314] - 然后, 任选地, 在所述第二给药间隔后, 在为期 x 天的第三给药间隔期间给予他喷他多, 优选每天 2 次 (bid), 在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_x ;

[0315] - 然后, 任选地, 在所述第三给药间隔后, 在为期 δ 天的第四给药间隔期间给予他喷他多, 优选每天 2 次 (bid), 在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_{δ} ; 和

[0316] - 然后, 任选地, 在所述第四给药间隔后, 在为期 ϵ 天的第五给药间隔期间给予他喷他多, 优选每天 2 次 (bid), 在 24 小时后提供他喷他多的平均血清浓度 C_{ϵ} , 其中 α 、 β 、 x 、 δ 、 ϵ 和 C_{α} 、 C_{β} 、 C_x 、 C_{δ} 、 C_{ϵ} 满足选自条件组 T_{1-9} 、 U_{1-9} 、 V_{1-9} 和 W_{1-9} 的任何条件 :

[0317]

[0318]

[ng/ml]	d	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇	T ₈	T ₉
C _a = 9±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
C _β = 18±75%	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5
C _x = 35±75%	x	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5
C _δ = 55±75%	δ	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5
C _ε = 69±75%	ε	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5

[0319]

[ng/mL]	d	U ₁	U ₂	U ₃	U ₄	U ₅	U ₆	U ₇	U ₈	U ₉
C _a = 18±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C _β = 35±75%	β	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C _x = 55±75%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
C _δ = 69±75%	δ	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6
C _ε = 90±75%	ε	0/ ≥ 2	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[0320]

[ng/ml]	d	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉
C _α = 18±75%	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
C _β = 35±75%	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
C _x = 69±75%	x	0/ ≥ 2	0/ ≥ 3	0/ ≥ 3	0/ ≥ 4	0/ ≥ 4	0/ ≥ 5	0/ ≥ 5	0/ ≥ 6	0/ ≥ 6

[ng/ml]	d	W_1	W_2	W_3	W_4	W_5	W_6	W_7	W_8	W_9
$C_a = 35 \pm 75\%$	α	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6
$C_b = 55 \pm 75\%$	β	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 5	≥ 5	≥ 6	≥ 6
$C_x = 69 \pm 75\%$	x	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$
$C_\delta = 90 \pm 75\%$	δ	$0/\geq 2$	$0/\geq 3$	$0/\geq 3$	$0/\geq 4$	$0/\geq 4$	$0/\geq 5$	$0/\geq 5$	$0/\geq 6$	$0/\geq 6$

[0321] 在进一步的优选的实施方案中,上表中血清浓度 C_a 、 C_b 、 C_x 、 C_δ 、 C_ϵ 上下限在不是 $\pm 75\%$ 的情况下为 $\pm 67\%$,更优选为 $\pm 50\%$,还优选为 $\pm 40\%$ 或 $\pm 35\%$,最优选为 $\pm 30\%$ 或 $\pm 25\%$,特别是 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 。通常情况下,当将他喷他多剂量由在

前的给药间隔期间所给予的剂量增加（或减少）至下一个给药间隔期间所给予的剂量时，在既定给药间隔内需要约 24 小时以达到稳态条件。

[0322] 如上所述，整体给药方案通常包括在滴定阶段之后的连续阶段。在优选的实施方案中，整体给药方案（滴定阶段 + 连续阶段）包括至少连续 10 天，优选至少连续 20 天，更优选至少连续 30 天，还优选至少连续 50 天，最优选至少连续 70 天，特别是至少连续 90 天。

[0323] 在优选的实施方案中，在滴定阶段和随后连续阶段完成后，终止整体给药方案，即在连续阶段后优选不再有第二个滴定阶段（例如，逐渐减少药物的下调滴定）。换言之，在整体给药方案结束时，他喷他多给药也优选地立即终止，即从连续阶段的全剂量（最后常规剂量）降为零而没有任何中间剂量。

[0324] 意想不到地发现，在长期的给药方案结束时，他喷他多与其它阿片类（如羟可酮）相比，停药后轻 - 中度戒断症状的发生明显更少。因此，没有什么迹象表明在整体给药方案结束时需要逐渐减少药物（下调滴定）。

[0325] 本发明的方法的进一步优选的实施方案在与本发明相关的其它方面进行描述。

[0326] 他喷他多的滴定能有效地减少因副作用导致的停药，并同时保持该化合物的镇痛特性。其对于下述状况尤为如此：患者以前因为例如嗜睡等副作用而难以忍受镇痛药。该结果是基于不良副作用而停药的患者的积累比例（cumulative proportion）来计算的。

实施例

[0327] 下面的例子更详细地描述了本发明，并且是为了说明本发明而非限制其范围。

[0328] A) 对比实施例 C-1（无滴定）

[0329] 设计：

[0330] 随机、双盲、多剂量、平行组研究，用于评估 3 个他喷他多缓释剂 (bid) 剂量 (25mg、50mg 和 100mg) 与羟可酮缓释剂 (bid) 20mg 和安慰剂相比在 28 天内对髋关节和 / 或膝关节的骨关节炎患者的有效性和安全性缓释。

[0331] 受治疗者

[0332] 40-75 岁，男性和女性患者。

[0333] 375 名患者，随机分为安慰剂组，标准阿片组，他喷他多组。

[0334] 治疗方案：

[0335] 第 1 天仅晚上给药

[0336] 第 2 天 - 第 28 天 bid（每天 2 次）

[0337] 第 29 天仅早上给药。

[0338] B) 对比实施例 C-2（无滴定）

[0339] 设计：

[0340] 随机、双盲、多剂量、平行组研究，用于评估他喷他多缓释剂 25mg、50mg 和 100mg 与安慰剂和曲马多缓释剂 100mg 相比对慢性腰痛患者的有效性和安全性。

[0341] 受治疗者：

[0342] 有至少 6 个月腰痛病史的 18-75 岁的男性和女性患者，最近 90 天中的至少 60 天需要进行常规治疗。

[0343] 430 名患者，随机分为安慰剂组，100mg 曲马多缓释剂组，3 个剂量的他喷他多组。

[0344] 治疗方案：

[0345] 每天 bid(每天 2 次),持续 28 天

[0346] C) 实施例 E-1(强迫性滴定 - 静态方案)

[0347] 设计：

[0348] 随机、双盲、平行组研究,用于评估以每天 2 次 (bid) 口服给药的他喷他多缓释剂 (25mg、50mg、100mg 和 100mg、150mg、200mg 他喷他多的游离碱) 的 2 个滴定方案与安慰剂和羟可酮控释剂 (10mg、10mg、20mg) 相比对膝关节骨关节炎所引起慢性疼痛的患者的有效性和安全性。

[0349] 受治疗者：

[0350] 确诊为膝关节骨关节炎的 ≥ 40 岁的男性和女性患者。

[0351] 治疗方案：

[0352] 患者以持续最初 3 天的滴定阶段的最低剂量作为起始,在第 4 天上调滴定至中间剂量。受治疗者在接下来的 11 天保持该中间剂量。在这 11 天后,这些患者开始进入维持阶段,并在剩余 14 天内接受各方案的最高剂量。无法耐受最高剂量的受治疗者在接受该剂量至少 3 天后允许下调滴定到中间剂量。在固定剂量的维持阶段只允许进行一次下调滴定。

[0353] D) 实施例 E-2(强迫性滴定 - 静态方案)

[0354] 设计：

[0355] 随机、双盲、平行组研究,用于比较每天 2 次 (bid) 口服给药的他喷他多缓释剂 (25mg-50mg-100mg 和 100mg-150mg-200mg) 的 2 个滴定方案和每天 2 次 (bid) 口服给药 (p. o.) 的曲马多缓释剂 (100mg-150mg-200mg) 与安慰剂对慢性腰痛所引起中度至重度慢性疼痛的患者的有效性和安全性。

[0356] 受治疗者

[0357] 确诊为腰痛至少 3 个月的 ≥ 18 岁的男性和女性患者。

[0358] 治疗方案：

[0359] 患者服用第一剂量并以其治疗方案中的该最低剂量持续 3 天 (即 6 剂)。在第六个剂量后,对患者滴定至其治疗方案中的中间剂量并持续该中间剂量 11 天 (即 22 剂)。上调滴定是强制性的。从研究中去除无法耐受该研究药物的患者。在第 22 个剂量后,对患者滴定至其治疗方案中的终剂量并持续该终剂量 14 天。

[0360] E) 使用建模与模拟 (M&S) 以评价用他喷他多的剂量滴定对嗜睡发生的影响

[0361] 通过利用 PK/PD 建模和模拟来研究剂量滴定是否会对副作用的发展有利。对剂量滴定的优势的评价基于将嗜睡作为与典型阿片类相关的副作用的指标。它也是最常见发生的副作用之一,因此,使建模和模拟有足够的可靠性。

[0362] 从对比实施例 C-1 和 C-2 中获取浓度测量值,二者均没有采用剂量滴定。具相同指征的实施例 E-1 和 E-2 用于获得剂量滴定下的 PK/PD 信息。在所有研究中都对副作用进行记录。

[0363] 在所有研究中用 NONMEM V 水平 1.1 来建立群体 PK 模型,而对于实施例 E-1 和 E-2 研究为嗜睡建立群体 PK/PD 模型。考虑到为嗜睡而确立的 PK/PD 模型是针对来自实施例 E-1 和 E-2 研究的数据,而群体 PK 模型没有针对所有 4 项研究的协变量,因而用 TrialSimulator 2.1 来进行模拟。

[0364] PK/PD 嗜睡的结果：

[0365] 图 5(他喷他多 - 在 2 次多项式拟合下的嗜睡对浓度的观察结果) 和图 6(他喷他多 - 在 6 次多项式拟合下的嗜睡对浓度的观察结果) 清楚表明, 与使用了剂量滴定的实施例 E-1 和 E-2 的研究相比, 尽管在对比实施例 C-1 和 C-2 的研究中剂量和浓度显然较低, 但不良事件通常发生在低得多的浓度。

[0366] 从图 6 可以看出, 在浓度足以发生嗜睡的范围内, 有剂量滴定和没有剂量滴定的研究曲线几乎平行, 但没有采用滴定的曲线移向较低浓度。在多项式回归的末端处向下弯曲是由缺乏高浓度造成的, 这是在高次多项式中常见的现象。

[0367] 由于曲线的相似性以及在对比实施例 C-1 和 C-2 的研究中数据点数目较少, 因而没有建立该 PD/PK 关系的模型。相反, 对实施例 E1 和 E2 确定的数目进行了调整, 因此模拟比较实施例 C-1 和 C-2 的结果将类似于图 5 和 6 的曲线。

[0368] 通过建模而获得的下述公式, 用于确定剂量滴定的嗜睡概率: 分对数 = $-3.4 + 0.000445 * \text{浓度}^{1.74}$

[0369] 对于固定剂量, 下述公式基于图 5 和图 6 由上述公式推导得到: 分对数 = $-3.4 + 0.0009 * \text{浓度}^{1.74}$

[0370] 图 7 显示了临床研究中的用于他喷他多的滴定方案的图式说明。PK/PD 模拟的结果：

[0371] 群体 PK 模型连同浓度与嗜睡之间的关系一起用于模拟 2000 名患者, 其中 1000 名患者用剂量滴定 (1 周 58mg、1 周 116mg、2 周 233mg 他喷他多 HCl), 1000 例患者不用剂量滴定 (4 周 233mg)。其模拟了: 当受治疗者被问到他在第 4 周治疗期间是否在 7 天内每天 3 次嗜睡时, 两种设计中出现概率如何。模拟程序没有考虑中途离开的。

[0372] 结果清楚地表明, 剂量滴定组的嗜睡发作次数要低得多。在治疗最后一周, 剂量滴定组中嗜睡发作的总次数是 15.5% 而固定剂量组的是 33.2%。在每次提问嗜睡问题时, 两个剂量组的浓度的平均值几乎相同。当只看最后一次探问的最后浓度时, 剂量滴定组的嗜睡发生率是 7.6% 而固定剂量组的是 12.9%。

[0373] 在没有使用滴定的研究中, 接受总日剂量为 172mg 他喷他多游离碱的患者中有 4.3% 发生嗜睡 (从两个研究汇集的数据)。然而, 在使用强迫滴定的研究中, 接受总日剂量为 200mg 他喷他多碱的患者中有 6% 发生嗜睡, 而接受总日剂量为 400mg 他喷他多碱的患者中有 12% 发生嗜睡 (汇集的数据)。

[0374] F) 比较 - 羟可酮滴定

[0375] 图 8(羟可酮 - 在线性拟合下的嗜睡对浓度的观察结果) 表明, 当依据实施例 E-1 的滴定方案给予羟可酮时, 不存在对嗜睡抑制的相当的功效。

[0376] G) 他喷他多的血清浓度

[0377] 图 9 的 A/B 显示了在对比临床试验 (对比实施例 C-1 和 C-2) 中给药后他喷他多浓度 (ng/ml) 分布的数学分析。

[0378] 图 10 的 A/B 显示了在针对本发明的临床试验 (实施例 E-1 和 E-2) 中给药后他喷他多浓度 (ng/ml) 分布的数学分析。

[0379] H) 实施例 E-3 (给药方案的终点)

[0380] 对用他喷他多即释剂 (IR) 长期治疗 (90 天) 后的阿片类的戒断症状与羟可酮 IR

进行了比较评估,所述评估在随机、双盲、活力对照 (active control)、平行组、灵活剂量、多中心三期临床试验中进行,对象为由膝或髋关节的骨关节炎引起的慢性疼痛的慢性腰痛患者。每 4-6 个小时,按 4 : 1 的比例将患者 (N = 849) 随机分配为他喷他多 IR 灵活剂量组 (50 或 100mg/ 剂;最高 600mg/ 天) 或羟可酮 IR 组 (10 或 15mg/ 剂;最高 90mg/ 天)。用临床阿片类戒断分数 (Clinical Opioid WithdrawalScore, COWS) 和主观阿片类戒断分数 (Subjective Opioid WithdrawalScore, SOWS) 问卷调查了阿片类停药后戒断症状。根据 COWS 评估,在研究性药物治疗停止后 2-4 天,在他喷他多 IR 组中报告为轻度至中度戒断症状的患者 (17%) 显著少于羟可酮 IR 组的 (29%;用 Cochran-Mantel-Haenszel 试验,标准 $P < 0.05$)。在最后的的研究性药物摄入后的 2-4 天,他喷他多 IR 组的 SOWS 平均总得分 (6.9) 低于羟可酮 IR 组 (8.7)。相应的 P 值 (方差模型分析) 显示各治疗组之间没有显著差异。此外,在最后的的研究性药物摄入后的 5 天或更久,他喷他多 IR 组的 SOWS 平均总得分是 6.3,羟可酮 IR 组是 7.0 (无显著差异)。这些结果表明,尽管有戒断的可能性,但没有迹象表明需要逐渐减少药物。

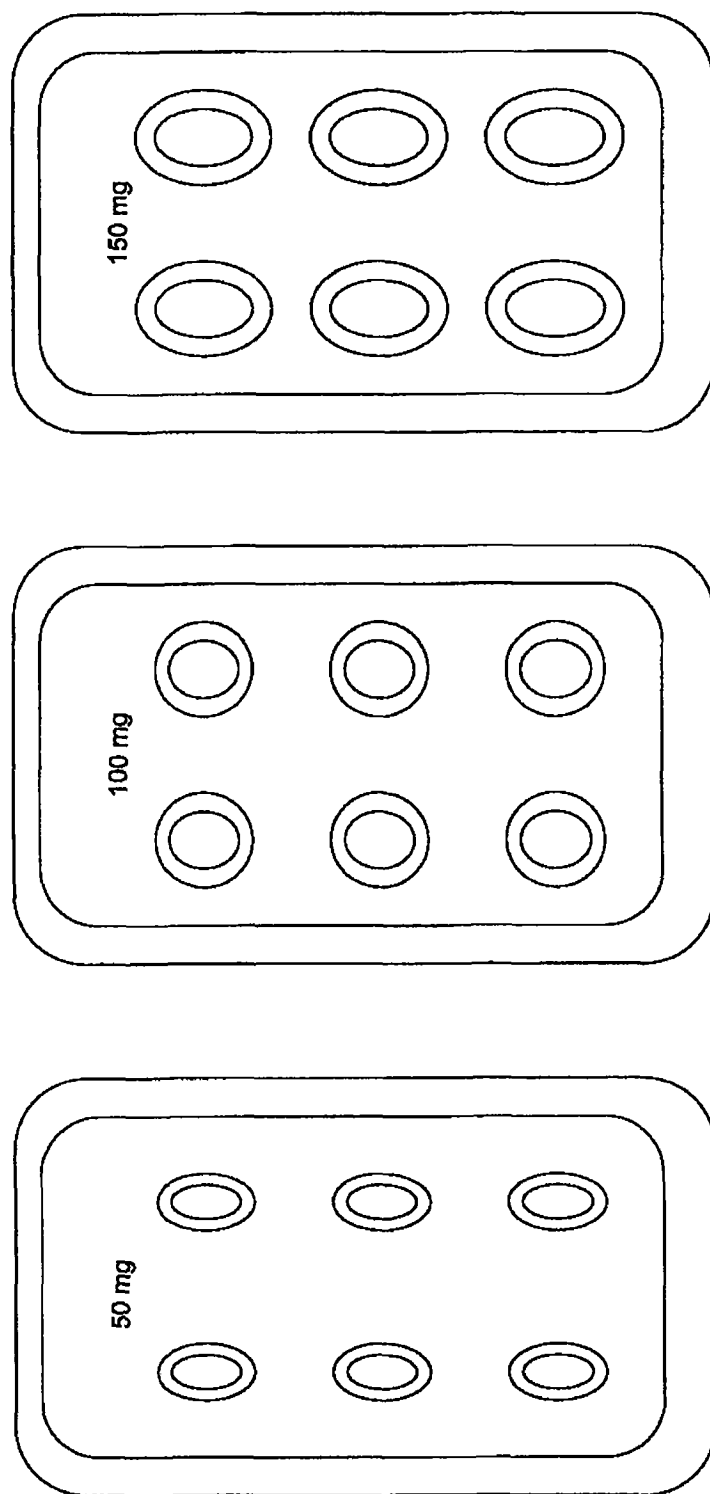


图 1

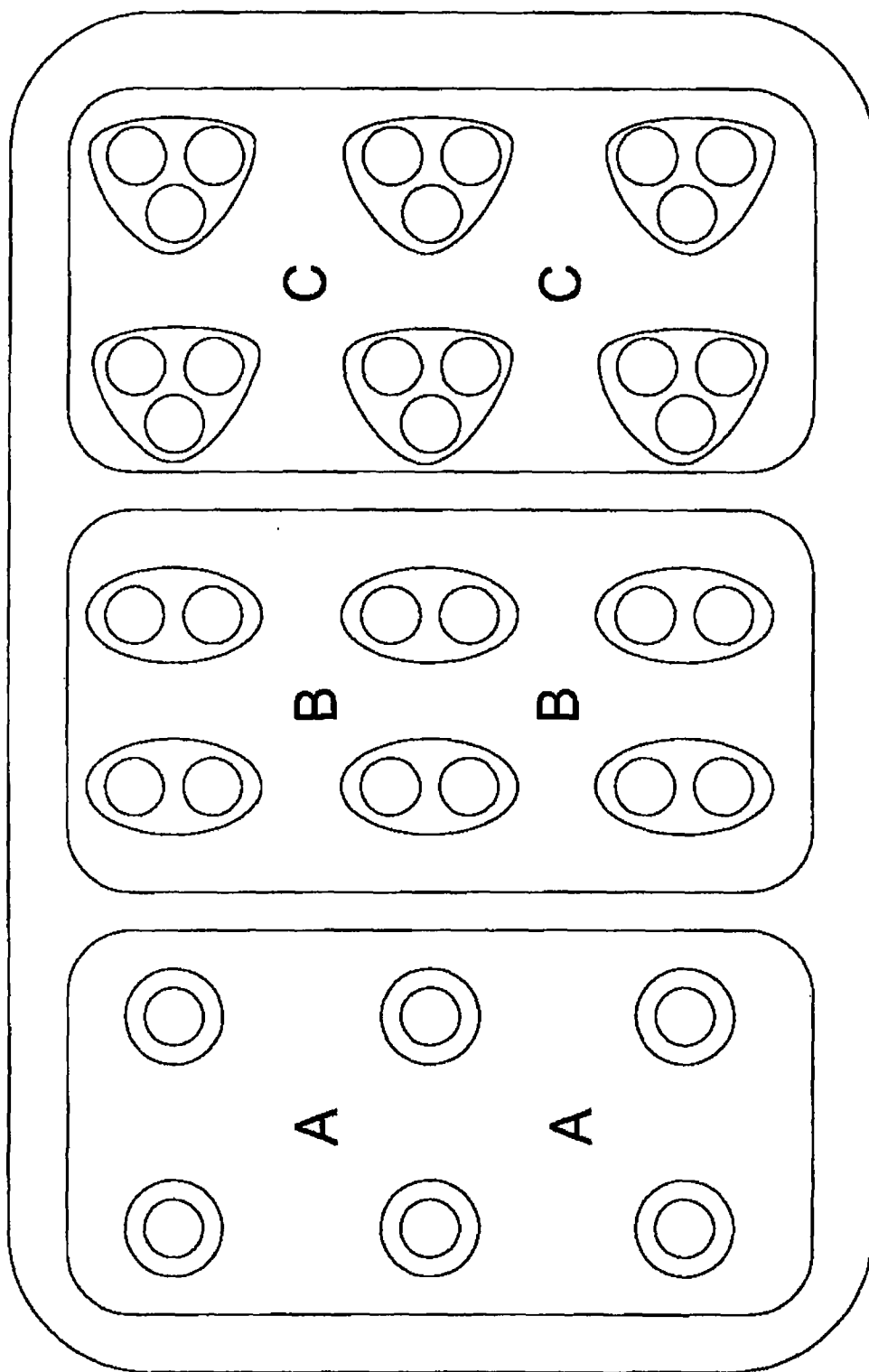


图 2

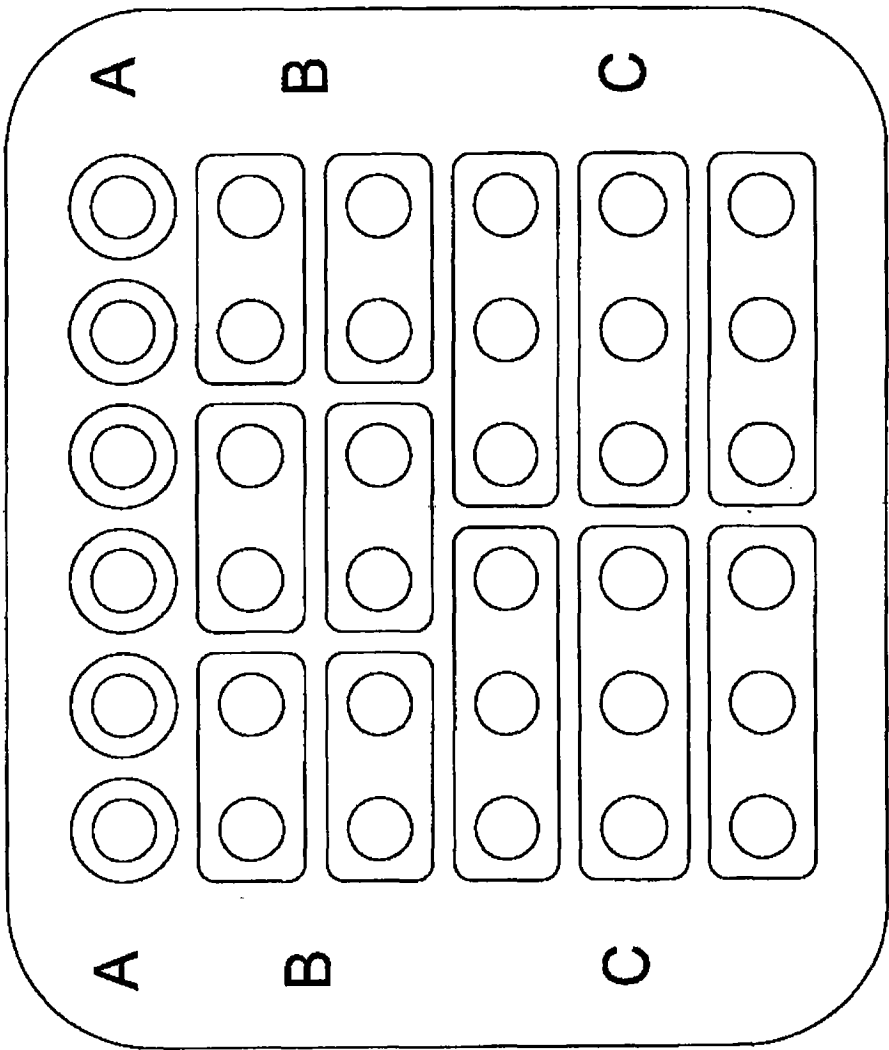


图 3

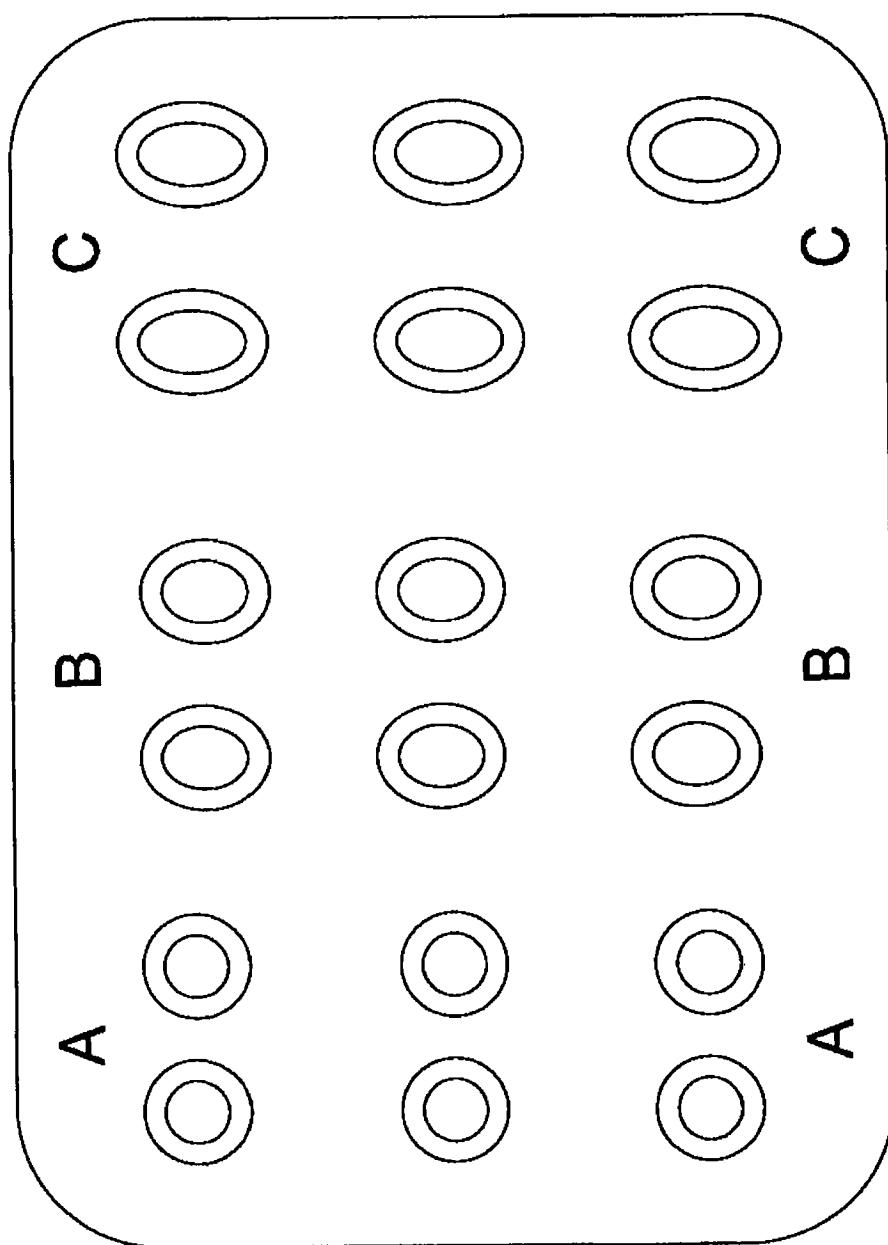


图 4

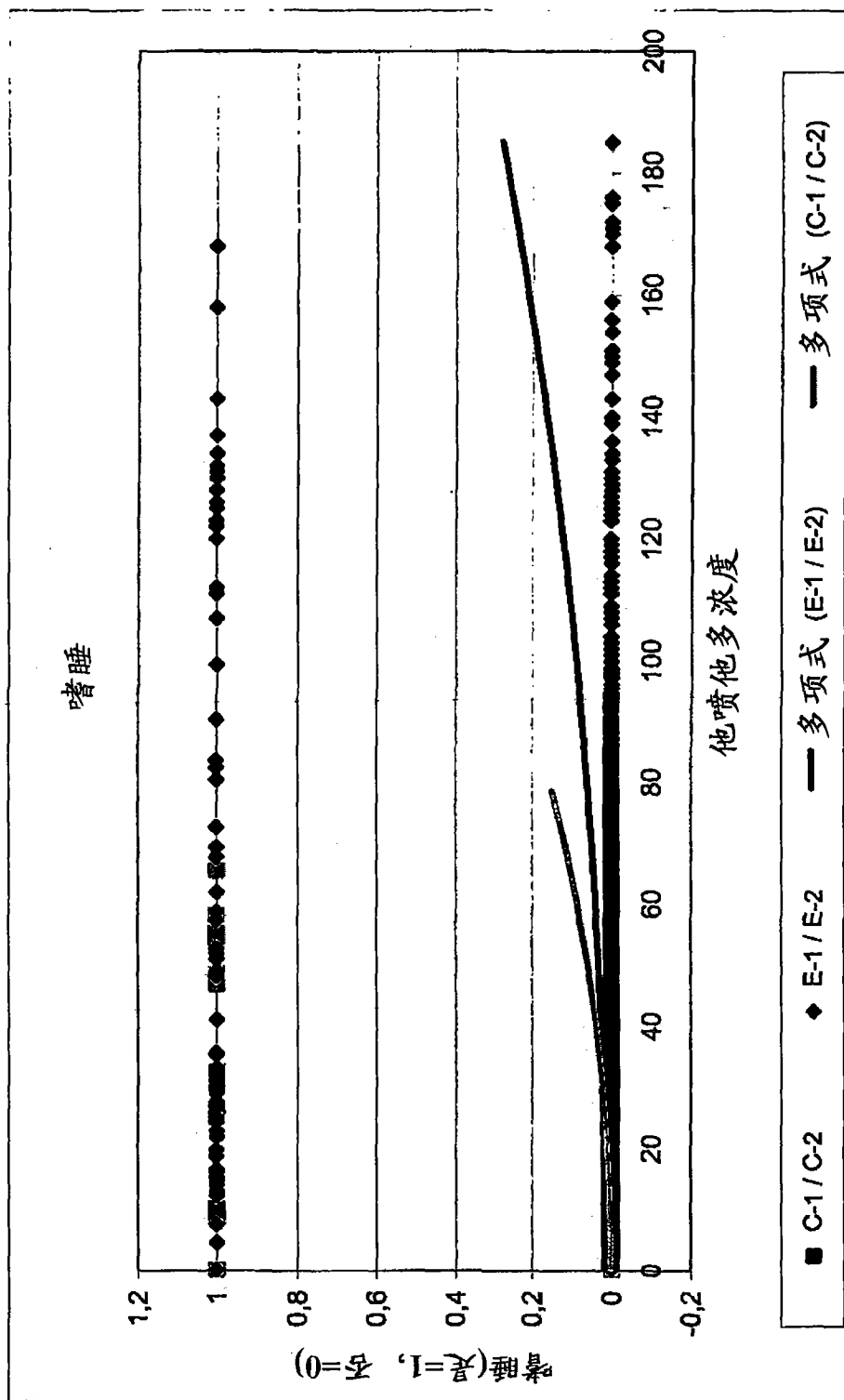


图 5

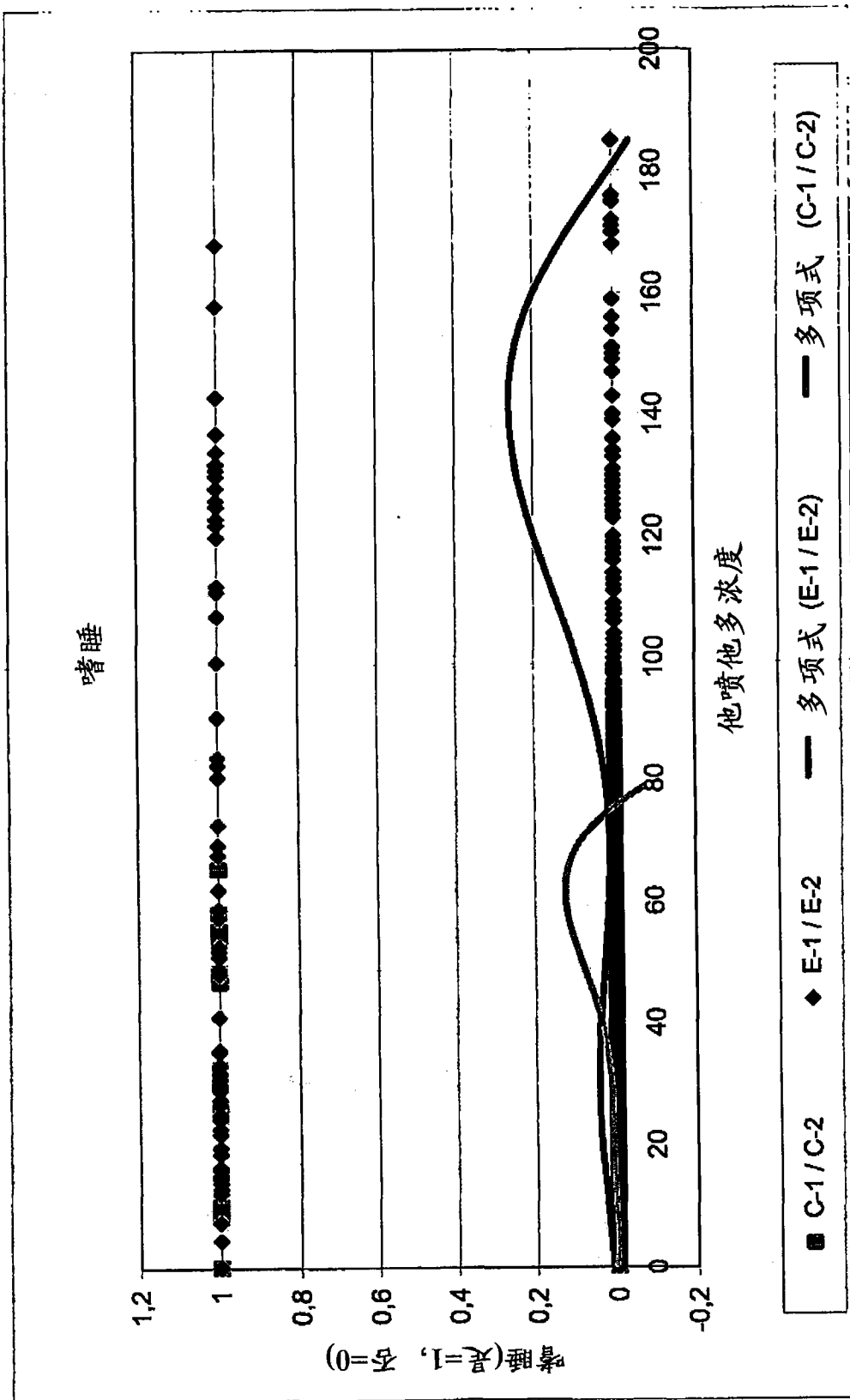


图 6

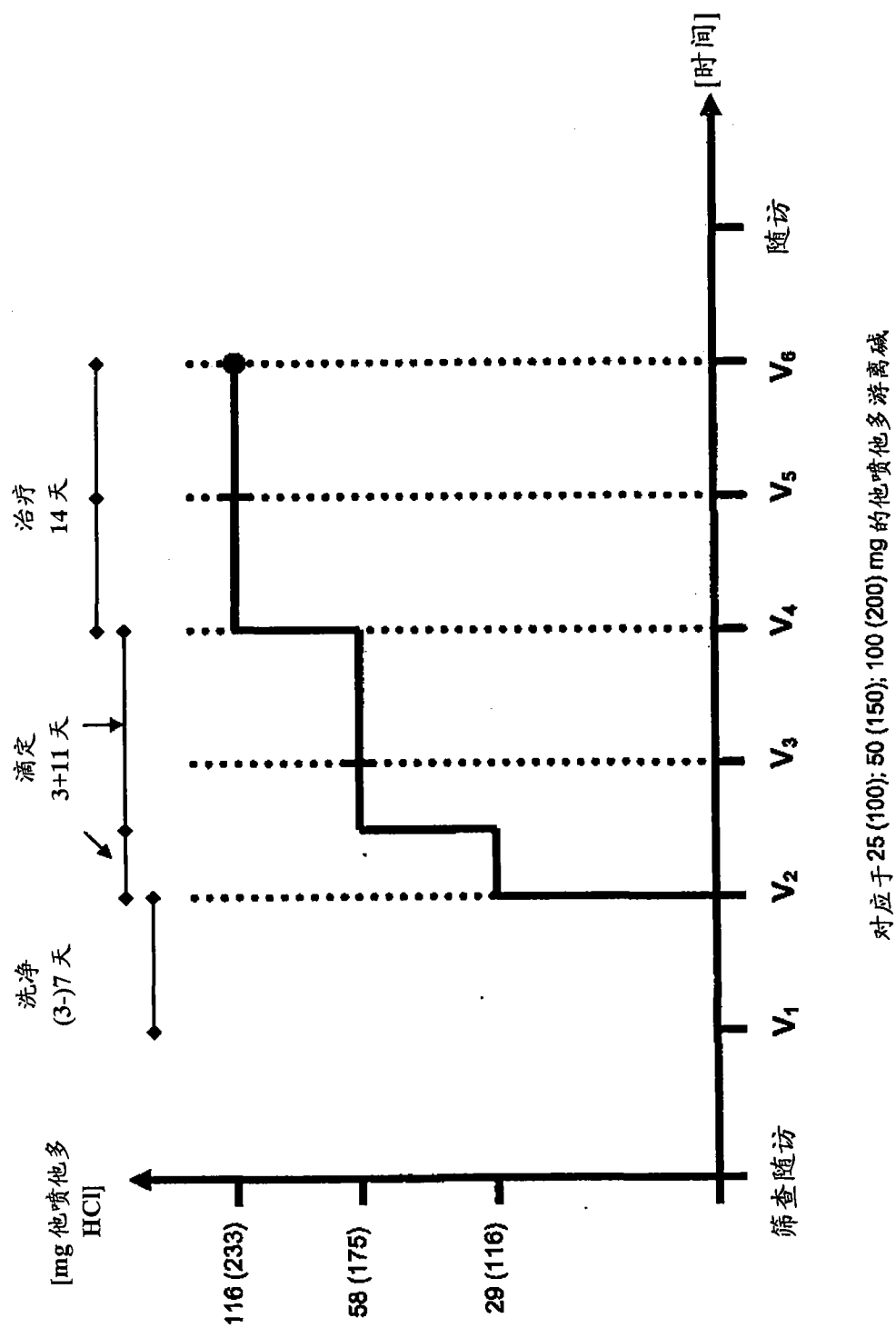


图 7

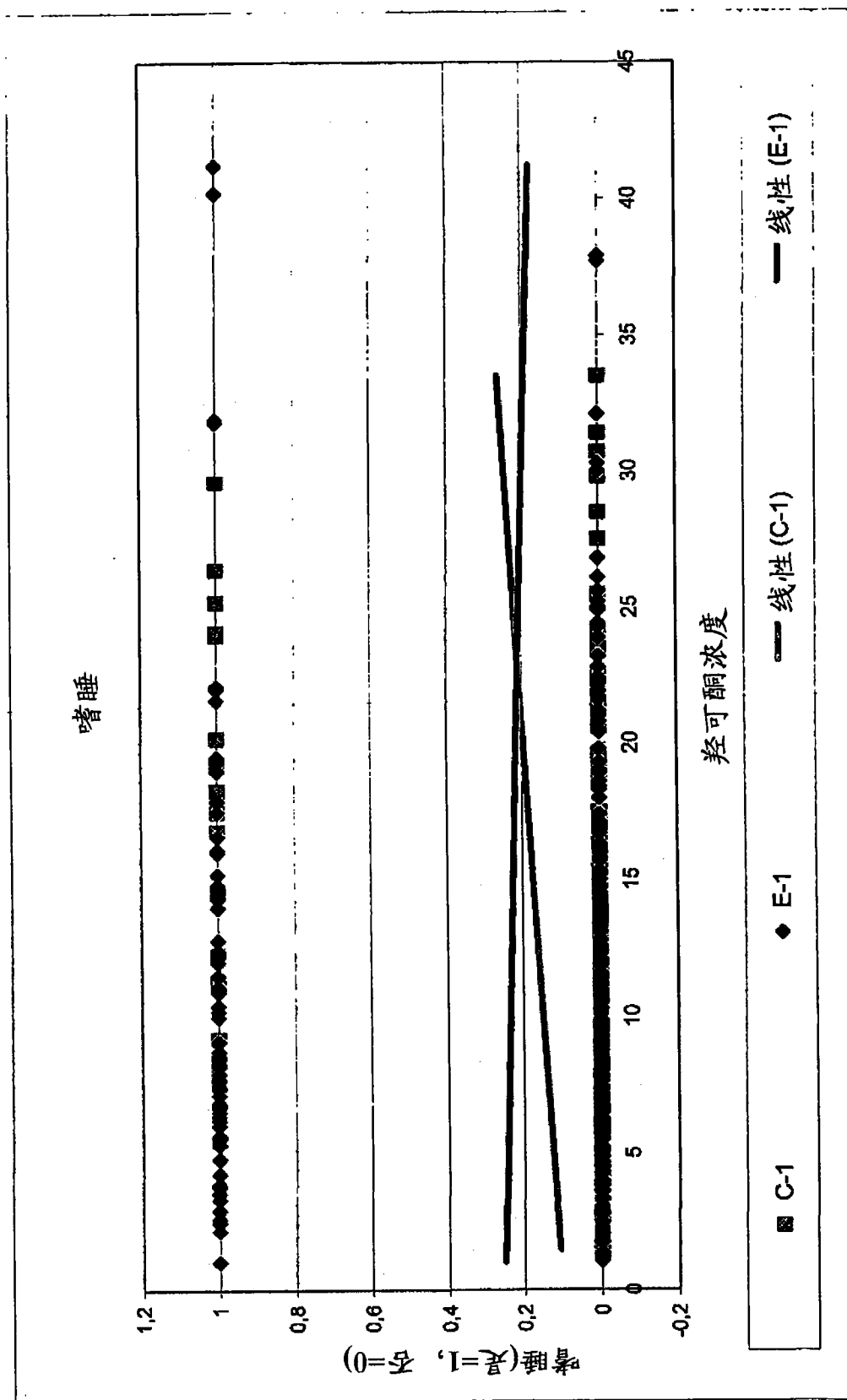


图 8

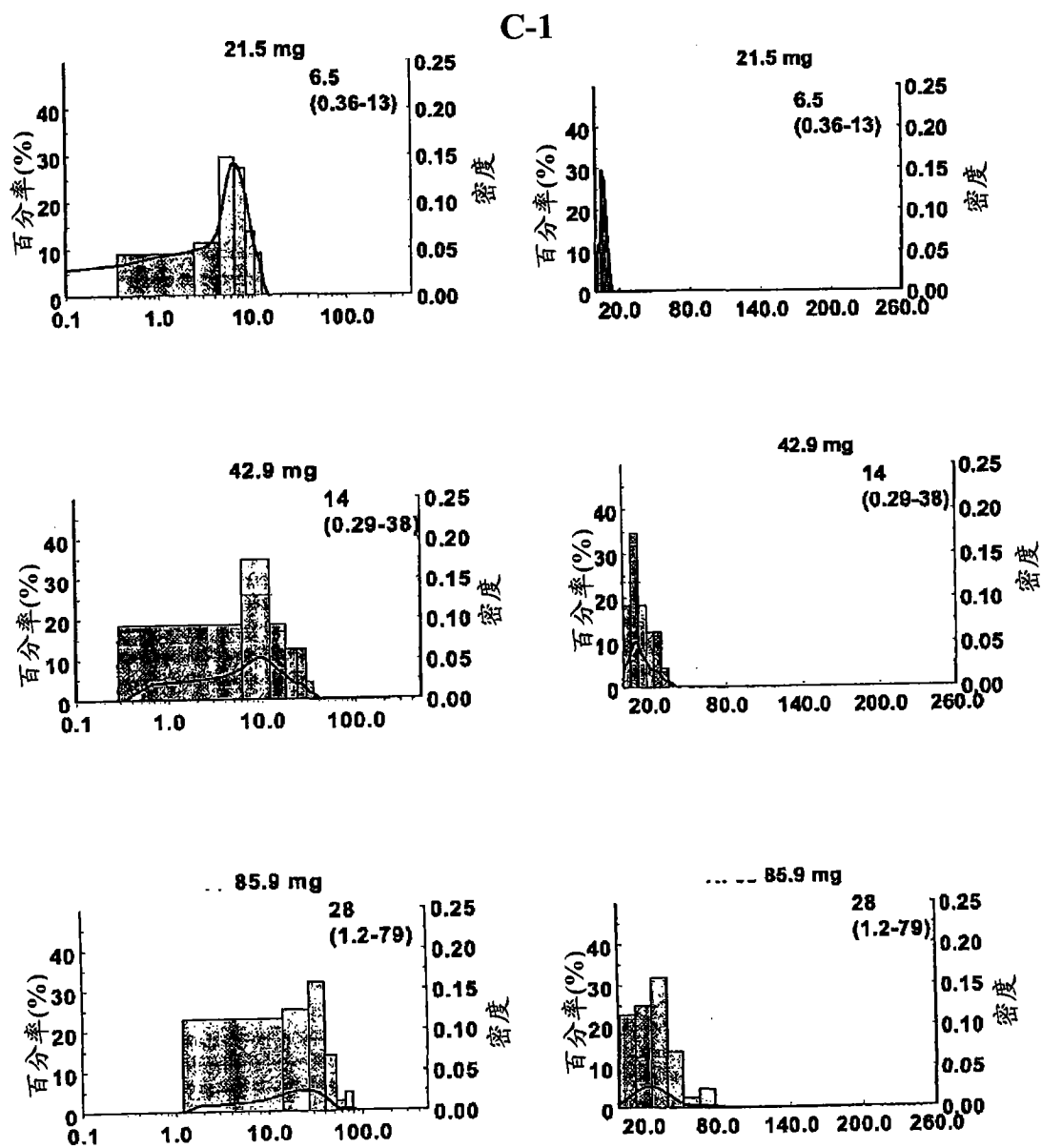


图 9A

C-2

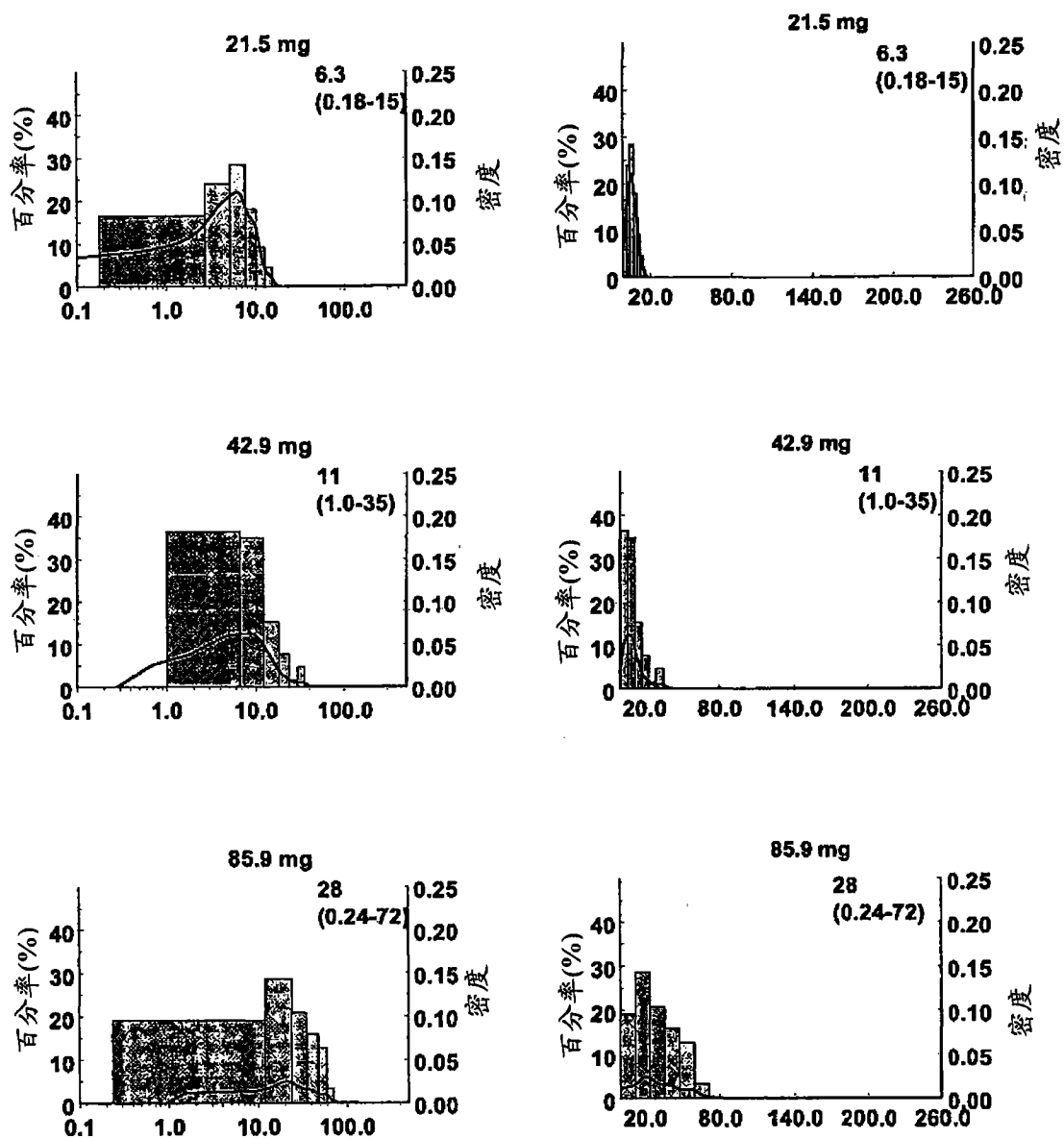


图 9B

E-1

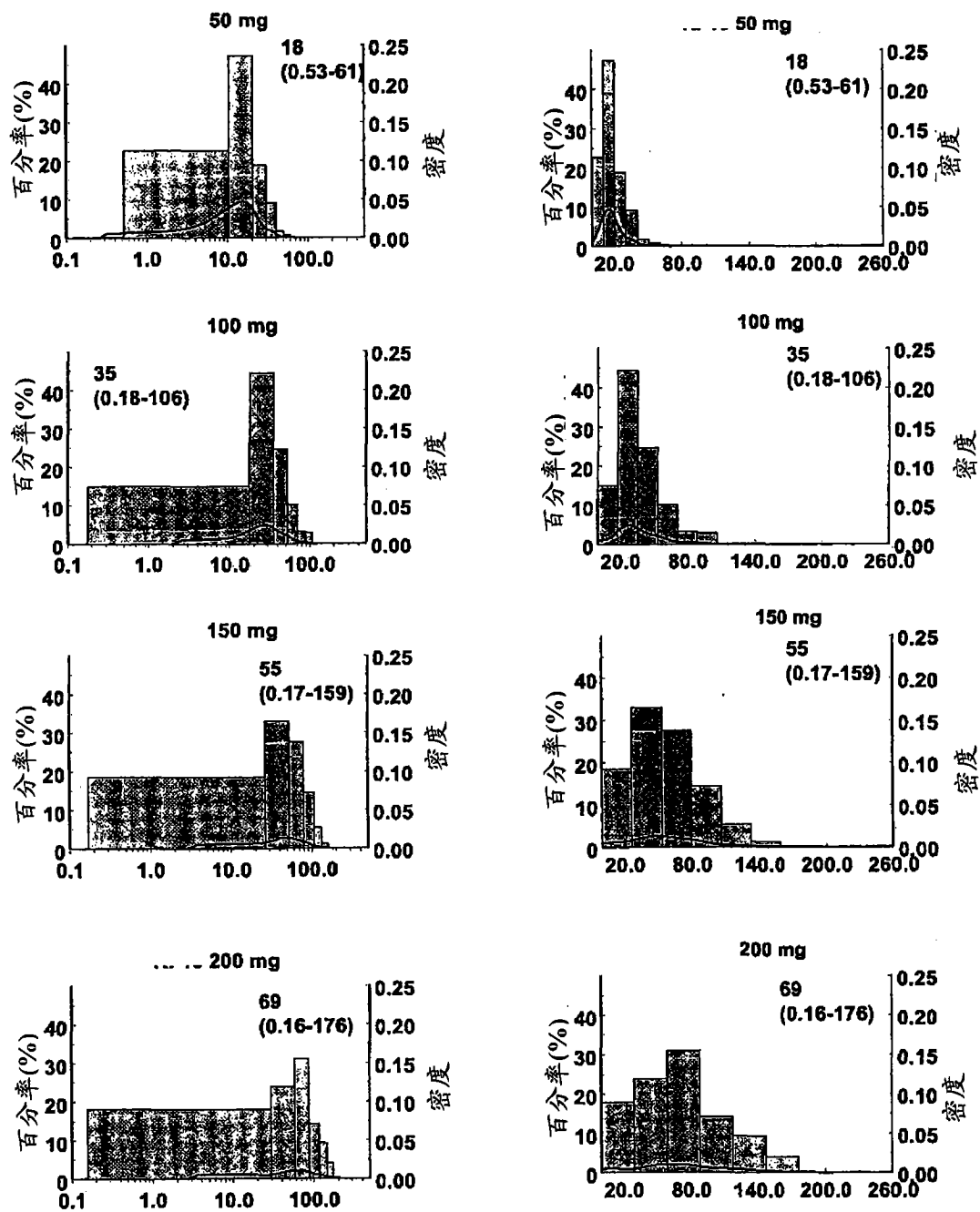


图 10A

E-2

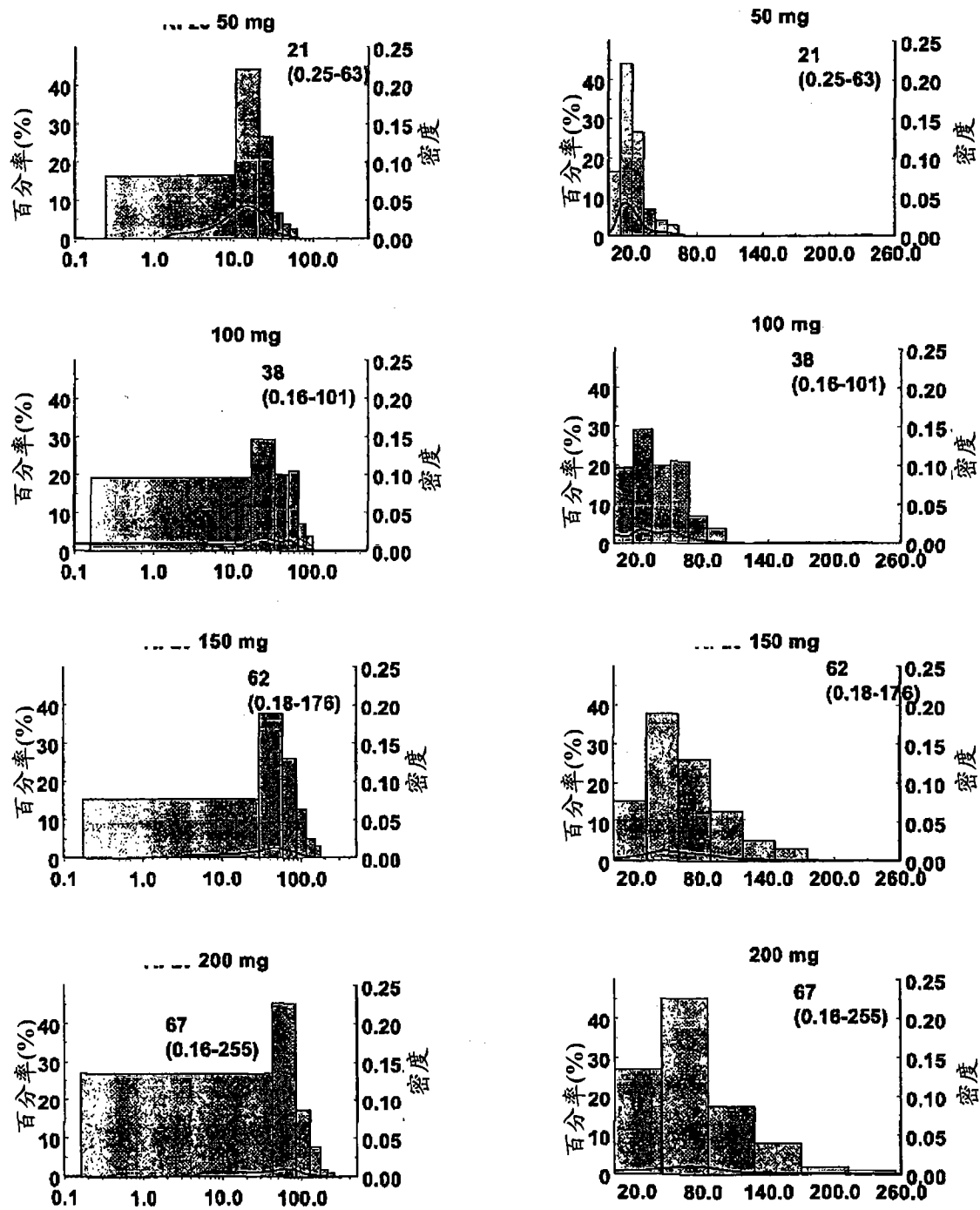


图 10B