



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118286209 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 05

(21) 申请号 202410387184.5

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2017.02.28

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

16157868.7 2016.02.29 EP

16020302.2 2016.08.11 EP

(62) 分案原申请数据

201780013921.3 2017.02.28

(71) 申请人 帕克治疗公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 王少楠 C·皮亚纳 R·布尔西

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 王颖煜 彭昶

(51) Int. Cl.

A61K 31/407 (2006.01)

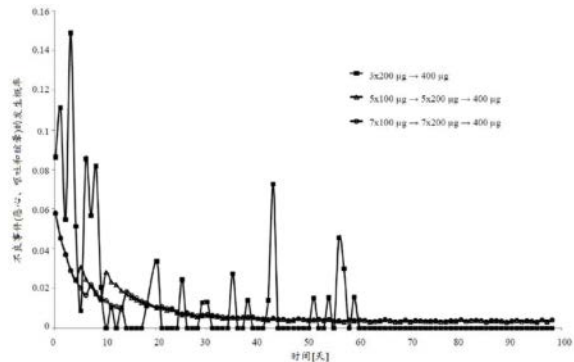
权利要求书3页 说明书32页 附图6页

(54) 发明名称

西博帕多的滴定

(57) 摘要

本发明涉及西博帕多的滴定,具体涉及用于治疗疼痛的西博帕多,其中西博帕多是根据施用方案施用的,所述施用方案包括(i)第一施用间隔,持续至少连续2天,其中在所述第一施用间隔的每一天施用第一日剂量的西博帕多;和(ii)第二施用间隔,持续至少连续2天并且没有中断紧接着所述第一施用间隔,其中在所述第二施用间隔的每一天施用第二日剂量的西博帕多;其中西博帕多的所述第一日剂量低于西博帕多的所述第二日剂量。



1. 治疗疼痛所用的西博帕多,其中西博帕多是根据施用方案施用的,所述施用方案包括

(i) 第一施用间隔,持续至少连续2天,其中在所述第一施用间隔的每一天施用第一剂量的西博帕多;和

(ii) 第二施用间隔,持续至少连续2天并且没有中断紧接着所述第一施用间隔,其中在所述第二施用间隔的每一天施用第二剂量的西博帕多;

其中西博帕多的所述第一日剂量低于西博帕多的所述第二日剂量。

2. 根据权利要求1所述的所用的西博帕多,其中

-西博帕多的所述第一日剂量小于200 μg ;和/或

-所述第一施用间隔持续至少连续4天。

3. 根据权利要求1或2所述的所用的西博帕多,其中西博帕多的所述第一日剂量在西博帕多的所述第二剂量的30至70重量%的范围内。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多,其中

-西博帕多的所述第一日剂量在10至190 μg 的范围内;和/或

-西博帕多的所述第二日剂量在110至290 μg 的范围内。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多,其中所述施用方案另外包括

(iii) 第三施用间隔,持续至少连续2天,并且没有中断紧接着所述第二施用间隔,其中在所述第三施用间隔的每一天施用第三剂量的西博帕多;

其中西博帕多的所述第二日剂量低于西博帕多的所述第三日剂量。

6. 根据权利要求5所述的所用的西博帕多,其中西博帕多的所述第一日剂量在西博帕多的所述第三日剂量的5至45重量%的范围内,并且其中西博帕多的所述第二日剂量在西博帕多的所述第三日剂量的30至70重量%的范围内。

7. 根据权利要求5或6所述的所用的西博帕多,其中西博帕多的所述第三日剂量在310至490 μg 的范围内。

8. 根据权利要求5至7中任一项所述的所用的西博帕多,其中所述施用方案另外包括

(iv) 第四施用间隔,持续至少连续2天并且没有中断紧接着所述第三施用间隔,其中在所述第四施用间隔的每一天施用第四剂量的西博帕多;

其中西博帕多的所述第三日剂量低于西博帕多的所述第四日剂量。

9. 根据权利要求8所述的所用的西博帕多,其中西博帕多的所述第一日剂量在西博帕多的所述第四日剂量的5至30重量%的范围内,其中所述第二剂量的西博帕多在西博帕多的所述第四日剂量的15至50重量%的范围内,并且其中西博帕多的所述第三日剂量在西博帕多的第四日剂量的50至75重量%的范围内。

10. 根据权利要求8或9所述的所用的西博帕多,其中西博帕多的所述第三日剂量在510至690 μg 的范围内。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多,其中所述第一剂量的西博帕多、所述第二剂量的西博帕多、任选的所述第三剂量的西博帕多和/或任选的所述第四剂量的西博帕多彼此独立且口服施用。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多,其中所述第一剂量的西博帕多、所述第二剂量的西博帕多、任选的所述第三剂量的西博帕多和/或任选的所述第

四日剂量的西博帕多彼此独立且每天施用一次 (sid)。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多, 其中

(i) 彼此独立的所述第一施用间隔、所述第二施用间隔、任选的所述第三施用间隔、和/或任选的所述第四施用间隔、和/或任选的第五施用间隔、和/或任选的第六施用间隔、和/或任选的第七施用间隔持续连续5至7天; 或

(ii) 彼此独立的所述第一施用间隔、所述第二施用间隔、任选的所述第三施用间隔、和/或任选的所述第四施用间隔、和/或任选的第五施用间隔、和/或任选的第六施用间隔、和/或任选的第七施用间隔持续连续2至4天。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多, 其中所述施用方案包括

(i) 第一施用间隔, 持续至少连续 α 天, 其中在所述第一施用间隔的每一天口服施用第一日剂量的西博帕多;

(ii) 第二施用间隔, 持续至少连续 β 天并且没有中断紧接着所述第一施用间隔, 其中在所述第二施用间隔的每一天口服施用第二日剂量的西博帕多;

(iii) 第三施用间隔, 持续至少连续 γ 天, 并且没有中断紧接着所述第二施用间隔, 其中在所述第三施用间隔的每一天口服施用第三日剂量的西博帕多; 和

(iv) 任选地, 第四施用间隔, 持续至少连续 δ 天并且没有中断紧接着所述第三施用间隔, 其中在所述第四施用间隔的每一天口服施用第四日剂量的西博帕多;

(v) 任选地, 第五施用间隔, 持续至少连续 ε 天并且没有中断紧接着所述第四施用间隔, 其中在所述第五施用间隔的每一天口服施用第五日剂量的西博帕多; 和

(vi) 任选地, 第六施用间隔, 持续至少连续 φ 天并且没有中断紧接着所述第五施用间隔, 其中在所述第六施用间隔的每一天口服施用第六日剂量的西博帕多; 和

(vii) 任选地, 第七施用间隔, 持续至少连续 χ 天并且没有中断紧接着所述第六施用间隔, 其中在所述第七施用间隔的每一天口服施用第七日剂量的西博帕多;

并满足以下要求 A_1 至 C_3 中的任一项:

	A_1	A_2	A_{10}	A_{12}	A_{20}	A_{21}
第一日剂量 [μg]	100 ± 80	100 ± 80	100 ± 50	100 ± 50	100 ± 20	100 ± 20
α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第二日剂量 [μg]	200 ± 80	200 ± 80	200 ± 50	200 ± 50	200 ± 20	200 ± 20
β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第三日剂量 [μg]	400 ± 80	400 ± 80	400 ± 50	400 ± 50	400 ± 20	400 ± 20
γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1

	B_1	B_2	B_{10}	B_{12}	B_{20}	B_{21}
第一日剂量 [μg]	100 ± 80	100 ± 80	100 ± 50	100 ± 50	100 ± 20	100 ± 20
α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第二日剂量 [μg]	200 ± 80	200 ± 80	200 ± 50	200 ± 50	200 ± 20	200 ± 20
β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第三日剂量 [μg]	400 ± 80	400 ± 80	400 ± 50	400 ± 50	400 ± 20	400 ± 20
γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第四日剂量 [μg]	600 ± 80	600 ± 80	600 ± 50	600 ± 50	600 ± 20	600 ± 20

δ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
	C_1	C_2	C_3			
第一日剂量[μg]	50 ± 40	50 ± 40	50 ± 40			
α [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			
第二日剂量[μg]	100 ± 80	100 ± 80	100 ± 80			
β [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			
第三日剂量[μg]	200 ± 80	200 ± 80	200 ± 80			
γ [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			
第四日剂量[μg]	300 ± 80	300 ± 80	300 ± 80			
δ [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			
第五日剂量[μg]	400 ± 80	400 ± 80	400 ± 80			
ε [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			
第六日剂量[μg]	500 ± 80	500 ± 80	500 ± 80			
φ [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			
第七日剂量[μg]	600 ± 80	600 ± 80	600 ± 80			
χ [天]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1			

15. 根据前述权利要求中任一项所述的所用的西博帕多,其中所述疼痛为

- 急性疼痛或慢性疼痛;和/或
- 伤害性疼痛或神经性疼痛;和/或
- 术后疼痛、恶性疼痛和/或炎性疼痛。

西博帕多的滴定

[0001] 本申请是申请日为2017年2月28日,申请号为201780013921.3,名称为“西博帕多的滴定”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及用于施用镇痛剂西博帕多(Cebranopadol)的施用方案。施用方案实现所需镇痛效果,同时降低副作用发生的可能性。

发明背景

[0004] 西博帕多(反式-6'-氟-4',9'-二氢-N,N-二甲基-4-苯基-螺[环己烷-1,1'-(3'H)-吡喃并[3,4-b]吡啶]-4-胺)是镇痛剂痛敏肽/孤啡肽FQ肽(NOP)和鸦片类受体激动剂(WO 2004/043967、WO 2008/040481、WO 2012/016703、WO 2012/016699、WO 2012/016695、WO 2012/016698、WO 2012/016697、WO 2013/007361)。

[0005] 西博帕多在急性和慢性疼痛的几种大鼠模型中表现出高度强效和有效的抗伤害性和抗过敏作用,其中ED₅₀值在静脉内为0.5-5.6μg/kg且在口服施用后为25.1μg/kg。与选择性MOP受体激动剂相比,西博帕多在慢性神经病模型中比急性伤害性疼痛更强效。

[0006] 为了表征西博帕多的副作用特征,在大鼠中进行安全性药理学研究。这些研究集中于CNS和呼吸系统内典型的鸦片类药物副作用。西博帕多在各种疼痛状态下表现出广泛活性,并且在急性伤害性、炎性、癌症并且特别是慢性神经性疼痛的动物模型中高度强效和有效。与鸦片类药物如吗啡相比,西博帕多在慢性疼痛(尤其是神经性疼痛,而非急性伤害性疼痛)中表现出更高的镇痛效力。此外,即使在高于诱导镇痛所需剂量的剂量后,西博帕多也不影响运动协调和呼吸功能,并因此表现出比鸦片类药物更好的耐受性特征。因此,对于西博帕多而言,治疗窗要比对吗啡更广泛(K.Linz等,J.Pharmacol.Exp.Ther.2014 535-548)。

[0007] 西博帕多耐受性良好。然而,临床试验揭示可能发生治疗紧急不良事件,这可能导致治疗的提前中断。在西博帕多的临床试验中观察到的最频繁报告的不良事件与中枢神经系统(例如头晕)和胃肠道(例如恶心和呕吐)有关。

[0008] 减少不利副作用(治疗紧急不良事件,TEAE)发生的各种概念在现有技术中是已知的。例如,可以改变饮食习惯、药物制剂、释放动力学和/或施用途径。也可以考虑药物靶向。此外,第二种药物可以与目标药物同时、在其之前或之后共同施用以抑制其不良的副作用。

[0009] 但是,这些措施可能例如通过强迫患者改变其习惯性生活方式削弱患者依从性。此外,改变施用模式,例如从口服变为经直肠,被许多患者认为是不舒服和不卫生的。由此导致的患者依从性降低可导致终止所需的药物疗法。

[0010] 本发明的一个目的是提高西博帕多在治疗疼痛(优选慢性疼痛)中的耐受性,特别是降低眩晕、恶心和呕吐的频率而不降低镇痛功效和患者依从性。

[0011] 这个目的已经通过专利权利要求的主题来实现。

发明概述

[0013] 本发明的第一方面涉及用于治疗疼痛的西博帕多,其中西博帕多是根据施用方案施用的,所述施用方案包括

[0014] (i) 第一施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,其中在第一施用间隔的每一天施用第一日剂量的西博帕多;

[0015] (ii) 第二施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,并且没有中断紧接着第一施用间隔,其中在第二施用间隔的每一天施用第二日剂量的西博帕多;

[0016] 其中西博帕多的所述第一日剂量低于西博帕多的所述第二日剂量。

[0017] 施用方案优选分为滴定阶段,滴定阶段没有中断紧接着连续阶段。

[0018] 在滴定阶段期间,西博帕多的施用日剂量会不时发生变化。优选地,将未改变的即恒定剂量的西博帕多施用数天,例如3天、4天、5天、6天或7天,并且在所述数天后,西博帕多的剂量改变,优选增加,然后将所述改变剂量的西博帕多再次施用几天,例如再施用3天、再施用4天、再施用5天、再施用6天或者再施用7天,在此期间西博帕多的剂量再次保持不变。因此,滴定阶段通常涉及逐渐改变的日剂量的施用,而连续增量之间的时间间隔通常持续超过1天。

[0019] 因此,滴定阶段优选包括连续相继的施用间隔。在第一施用间隔的连续数天中,每天施用第一日剂量的西博帕多,而在没有中断紧接着第一施用间隔的第二施用间隔的连续数天中,每天施用第二日剂量的西博帕多。因此,在第一施用间隔和第二施用间隔之间发生剂量改变,而一方面在第一施用间隔期间和另一方面在第二施用间隔期间,西博帕多的施用日剂量彼此独立地保持恒定。

[0020] 优选地,滴定阶段包括至少2个施用间隔,优选3或4或5或6或7或更多个施用间隔,在施用间隔施用不同日剂量的西博帕多,优选每天一次(sid),优选口服,分别导致两阶段、三阶段、四阶段、五阶段、六阶段、七阶段和其它多阶段方案。

[0021] 施用方案的连续阶段没有中断紧接着滴定阶段。典型地,在滴定阶段的最后施用间隔期间施用的西博帕多的日剂量对应于在连续阶段期间连续并持续施用的西博帕多的日剂量。因此,就此而言,滴定阶段的最后施用间隔的持续时间不受特别限制,因为所述最后施用间隔通常在连续阶段之后,而不进一步改变西博帕多的日剂量。

[0022] 优选地,施用方案的滴定阶段包含至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天或至少7天,更优选至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天或至少14天,还更优选至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天或至少21天。

[0023] 令人惊讶地发现,根据施用方案开始西博帕多疗法,其中逐渐增加(滴定)西博帕多的施用日剂量,使与西博帕多相关的不良副作用(尤其是头晕、恶心和呕吐)降到最低,同时保持其治疗效果,其导致在疗法期间药物的耐受性更高。优选地,西博帕多的第一日剂量低于200 μg ,例如约100 μg ,而第一施用间隔持续至少3天、至少4天、至少5天、至少6天或者至少7天。优选地,西博帕多的第二日剂量为约200 μg 或更多,而第二施用间隔持续另外至少3天、另外至少4天、另外至少5天、另外至少6天或者另外至少7天。

[0024] 令人惊讶地发现,根据本发明,通过滴定可以使与中枢神经系统有关的特别不良事件(如眩晕)降到最低。就与胃肠道有关的不良事件而言,根据本发明的西博帕多的滴定

也是有利的,特别是对于恶心和呕吐。

[0025] 因此,可以使由于不可接受的治疗紧急不良事件而导致的治疗停止降到最低。

附图简述

[0027] 图1至7显示对来自不同试验的临床数据进行的药理学分析结果。

[0028] 图1显示安慰剂校正的西博帕多效应作为浓度函数的依赖关系,如由关于腰背痛的剂量发现试验的临床数据的药代动力学-药效学建模所提供的。

[0029] 图2和3显示作为天数函数的不良事件恶心、呕吐或头晕的概率。图2显示如以200 μ g日剂量开始治疗,然后日剂量增加至400 μ g(■)的临床试验中观察到的不良事件恶心、呕吐和头晕的概率。将这些观察到的不良事件与同样达到400 μ g西博帕多的最终剂量的两种不同滴定方案的模拟概率进行比较。图3显示如以200 μ g日剂量开始治疗,然后日剂量增加至400 μ g,随后最终日剂量达到600 μ g(■)的临床试验中观察到的不良事件恶心、呕吐和头晕的概率。将这些观察到的不良事件与同样达到600 μ g西博帕多的最终剂量的两种不同滴定方案的模拟概率进行比较。

[0030] 图4和5显示不同剂量的总退出(total dropout)。图4显示在每天施用一次而不滴定的每种情况下安慰剂(●)、200 μ g西博帕多(■)或400 μ g西博帕多(◆)的总退出。将这些总退出与最终剂量达到400 μ g西博帕多的两种不同滴定方案的模拟结果进行比较。图5显示在每天施用一次而不滴定的每种情况下安慰剂(●)、200 μ g西博帕多(■)或400 μ g西博帕多(◆)或600 μ g西博帕多(▲)的总退出。将这些总退出与最终剂量达到600 μ g西博帕多的三种不同滴定方案的模拟结果进行比较。

[0031] 图6显示作为天数函数的不良事件恶心、呕吐或头晕的概率。将每次达到600 μ g西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较。

[0032] 图7显示不同剂量的总退出。将每次达到600 μ g西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较。

[0033] 图8显示作为天数函数的不良事件恶心、呕吐或头晕的概率。将每次达到600 μ g西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较,并与其中治疗以200 μ g的日剂量起始,然后增加至400 μ g的日剂量,随后达到600 μ g的最终日剂量的临床试验进行比较。

[0034] 图9显示不同剂量的总退出。将每次达到600 μ g西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较,并与其中治疗以200 μ g的日剂量起始,然后增加至400 μ g的日剂量,随后达到600 μ g的最终日剂量的临床试验进行比较。

[0035] 图10显示作为天数函数的不良事件恶心、呕吐或头晕的概率。将每次达到600 μ g西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较,包括以75 μ g的起始日剂量开始的施用方案。

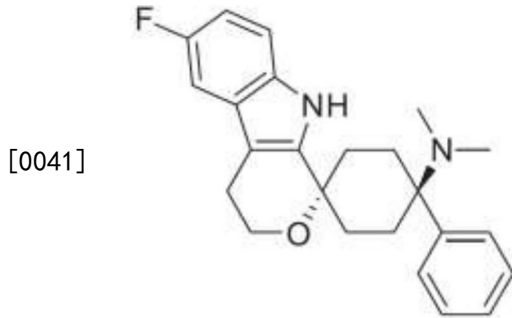
[0036] 图11显示不同剂量的总退出。将每次达到600 μ g西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较,包括以75 μ g的起始日剂量开始的施用方案。

发明详述

[0038] 为了说明书的目的,“滴定”意指在一定的施用间隔后,改变(通常增加(或减少))西博帕多的剂量,直至达到最佳剂量。

[0039] 为了说明的目的,“治疗疼痛”是指疼痛的任何改善、疼痛缓解或疼痛减轻,包括其预防。

[0040] 如在下文中所使用的,术语“西博帕多”旨在包括反式-6'-氟-4',9'-二氢-N,N-二甲基-4-苯基-螺[环己烷-1,1'-(3'H)-吡喃并[3,4-b]吡啶]-4-胺(也称为(1r,4r)-6'-氟-N,N-二甲基-4-苯基-4',9'-二氢-3'H-螺[环己烷-1,1'-吡喃并[3,4-b]吡啶]-4-胺),其药学上可接受的盐和溶剂合物:



[0042] 合适的西博帕多的药学上可接受的盐包括:无机酸(如盐酸(盐酸西博帕多)、氢溴酸和硫酸)的盐,以及有机酸(如甲磺酸、富马酸、马来酸、乙酸、草酸、琥珀酸、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、 α -酯酮酸、马尿酸和天冬氨酸)的盐。优选地,倍纳罗多以非盐形式(游离碱)存在。

[0043] 为了说明的目的,西博帕多的剂量涉及游离碱。因此,当使用药学上可接受的盐替代时,其剂量必须适应游离碱的等效剂量。例如,“200 μ g”的剂量意指200 μ g游离碱的量或对应于200 μ g游离碱的药学上可接受的盐或溶剂合物的任何等效量。

[0044] 根据施用方案施用西博帕多,所述施用方案包括

[0045] (i) 第一施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,其中在第一施用间隔的每一天施用第一日剂量的西博帕多。

[0046] 在优选实施方案中,独立于任何后续施用间隔的第一施用间隔持续至少连续3天;更优选至少连续4天;还更优选至少连续5天;甚至更优选连续3至14天,优选连续3至10天,更优选连续3至7天;最优选连续5至11天,并且特别是连续5至7天。在另一个优选实施方案中,独立于任何后续施用间隔的第一施用间隔持续连续2至6天;更优选连续2至5天;还更优选连续2至4天;甚至更优选连续3天。

[0047] 在优选实施方案中,西博帕多的第一日剂量在10至190 μ g,更优选20至180 μ g,还更优选30至170 μ g,还更优选40至160 μ g,甚至更优选50至150 μ g,最优选60至140 μ g,并且特别是70至130 μ g的范围内。在另一个优选实施方案中,西博帕多的第一日剂量在10至90 μ g,更优选15至85 μ g,还更优选20至80 μ g,还更优选25至75 μ g,甚至更优选30至70 μ g,最优选35至65 μ g,并且特别是40至60 μ g的范围内。优选的西博帕多的第一日剂量包括但不限于约25 μ g、约50 μ g、约75 μ g、约100 μ g和约125 μ g。

[0048] 优选地,西博帕多的第一日剂量可以被认为是“亚治疗”,即低于西博帕多的治疗有效的疼痛治疗剂量,使得与安慰剂相比,在第一次施用间隔的第一天和第二天的显著数目的患者内不提供统计学上显著的疼痛缓解。

[0049] 所述治疗有效的疼痛治疗剂量的西博帕多可以根据待治疗的疼痛而变化。基于临床数据,关于如腰背痛的治疗,100 μ g西博帕多的日剂量可被视为“亚治疗”(见图1)。

[0050] 优选地,在第一施用间隔的任何一天,西博帕多以相同的施用频率施用,其可以是每天一次(sid)或每天两次(bid),而每天一次施用(sid)是特别优选的。

[0051] 当每日两次施用第一日剂量的西博帕多时,所述第一日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分,其中一部分在白天例如早上施用,另一部分在同一天但在数小时后(优选在约12小时后,例如在晚上)施用。

[0052] 西博帕多的第一日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用,最优选口服。

[0053] 根据优选实施方案,

[0054] -西博帕多的所述第一日剂量小于200 μg ;和/或

[0055] -所述第一施用间隔持续至少连续4天。

[0056] 根据施用方案施用西博帕多,所述施用方案包括

[0057] (ii) 第二施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,并且没有中断紧接着第一施用间隔,其中在第二施用间隔的每一天施用第二日剂量的西博帕多。

[0058] 第二施用间隔没有中断紧接着第一施用间隔。因此,例如,当第一施用间隔包括2天并且在周一开始时,第一施用间隔持续到同一周的周二,而第二施用间隔在同一周的周三开始。

[0059] 在优选实施方案中,独立于任何先前或后续施用间隔的第二施用间隔持续至少连续3天;更优选至少连续4天;还更优选至少连续5天;甚至更优选连续3至14天,优选连续3至10天,更优选连续3至7天;最优选连续5至11天,并且特别是连续5至7天。在另一个优选实施方案中,独立于任何后续施用间隔的第二施用间隔持续连续2至6天;更优选连续2至5天;还更优选连续2至4天;甚至更优选连续3天。

[0060] 在优选实施方案中,西博帕多的第二日剂量在110至290 μg ,更优选120至280 μg ,还更优选130至270 μg ,还更优选140至260 μg ,甚至更优选150至250 μg ,最优选160至240 μg ,并且特别是170至230 μg 的范围内。在另一个优选实施方案中,西博帕多的第二日剂量在10至190 μg ,更优选20至180 μg ,还更优选30至170 μg ,还更优选40至160 μg ,甚至更优选50至150 μg ,最优选60至140 μg ,并且特别是70至130 μg 的范围内。优选的西博帕多的第二日剂量包括但不限于约75 μg 、约100 μg 、约125 μg 、约150 μg 、约175 μg 、约200 μg 、约225 μg 和约250 μg 。

[0061] 优选地,在第二施用间隔的任何一天,西博帕多以相同的施用频率施用,其可以是每天一次(sid)或每天两次(bid),而每天一次施用(sid)是特别优选的。

[0062] 当每日两次施用第二日剂量的西博帕多时,所述第二日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分,其中一部分在白天例如早上施用,另一部分在同一天但在数小时后(优选在约12小时后,例如在晚上)施用。

[0063] 西博帕多的第二日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用,最优选口服。

[0064] 西博帕多的第一日剂量低于西博帕多的第二日剂量。

[0065] 在优选实施方案中,施用方案是动态的,即剂量连续增加,直到达到个体受试者的最佳药学有效剂量。最佳剂量可能各不相同,也取决于待治疗的疼痛的类型和程度。优选地,最佳剂量被定义为在患者的感知(最大治疗益处)下提供疼痛的有意义的改善和可接受的副作用的剂量。该方案导致副作用(例如眩晕、恶心和呕吐)的发生率或严重程度更低。

[0066] 优选地,受试者监测疼痛改善的实现和由当前剂量的西博帕多引起的副作用的发生。取决于一方面期望的疼痛减轻和另一方面的不良事件的评估,受试者决定西博帕多的剂量是否

[0067] -进一步增加(接下来的滴定步骤向上)、

[0068] -保持在目前的水平(无另外的滴定步骤)或

[0069] -降低(接下来的滴定步骤向下)。

[0070] 优选地,在滴定阶段期间,以恒定第一(初始)日剂量每日一次(sid)施用西博帕多,持续第一施用间隔。在所述第一施用间隔后,以恒定第二日剂量每日一次(sid)施用西博帕多,持续第二施用间隔,条件是西博帕多的第二日剂量高于西博帕多的第一日剂量。

[0071] 优选地,西博帕多的第一日剂量在西博帕多的第二日剂量的10至90重量%的范围内,更优选20至80重量%,还更优选30至70重量%,最优选40至60重量%。

[0072] 在优选实施方案中,西博帕多的第一日剂量:西博帕多的第二日剂量($[\mu\text{g}] \pm 5\%$: $[\mu\text{g}] \pm 5\%$)的比率选自由以下组成的组:

	25:50	25:75	25:100	25:125	25:150	25:175	25:200	25:225	25:250
	25:275	25:300	50:75	50:100	50:125	50:150	50:175	50:200	50:225
	50:250	50:275	50:300	75:100	75:125	75:150	75:175	75:200	75:225
	75:250	75:275	75:300	100:125	100:150	100:175	100:200	100:225	100:250
[0073]	100:275	100:300	125:150	125:175	125:200	125:225	125:250	125:275	125:300
	5	0	0	5	0	5	0	5	0
	150:175	150:200	150:225	150:250	150:275	150:300	175:200	175:225	175:250
	5	0	5	0	5	0	0	5	0
	175:275	175:300	200:225	200:250	200:275	200:300	225:250	225:275	225:300
	5	0	5	0	5	0	0	5	0
	250:275	250:300	275:300						
	5	0	0						

[0074] 其中优选地根据每个上述优选实施方案,优选地第一施用间隔以及第二施用间隔各自持续至少连续3天;更优选至少连续4天;还更优选至少连续5天;甚至更优选连续3至14天,优选连续3至10天,更优选连续3至7天;最优选连续5至11天,并且特别是连续5至7天。

[0075] 例如,第一日剂量:第二日剂量为100:200的比率意指在第一施用间隔的每一天施用的西博帕多的第一日剂量总计为 $100\mu\text{g} \pm 5\%$,即至 $95\mu\text{g}$ 至 $105\mu\text{g}$ 的范围,而在第二施用间隔的每一天施用的西博帕多的第二日剂量总计为 $200\mu\text{g} \pm 5\%$,即 $190\mu\text{g}$ 至 $210\mu\text{g}$ 的范围。

[0076] 在所述第二施用间隔后,可以终止滴定阶段,即可以在第二日剂量的西博帕多下继续施用西博帕多,由此开始连续阶段。在这些情况下,滴定阶段终止的原因是在第二施用间隔期间施用的西博帕多的剂量不会进一步增加(或减少)。

[0077] 因此,在优选实施方案中,施用方案是两阶段(2个连续施用间隔)。优选地,所述两阶段施用方案包括至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天或至少14天;在第一施用间隔期间西博帕多的第一日剂量在 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);并且在第二施用间隔期间西博帕多的第二日剂量在 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid)。优选地,在以第一施用间隔开始施用西博帕多后3至9天或3至7天,更优

选4至8天,还更优选5至7天开始第二施用间隔。

[0078] 或者,在所述第二施用间隔后,滴定阶段可以继续,即以第三日剂量施用西博帕多,持续第三施用间隔,条件是第三剂量高于第二剂量。

[0079] 因此,在优选实施方案中,根据施用方案施用西博帕多,所述施用方案另外包括以下

[0080] (iii) 第三施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,并且没有中断紧接着第二施用间隔,其中在第三施用间隔的每一天施用第三日剂量的西博帕多;

[0081] 其中西博帕多的所述第二日剂量低于西博帕多的所述第三日剂量。

[0082] 第三施用间隔没有中断紧接着第二施用间隔。

[0083] 在优选实施方案中,独立于任何先前或后续施用间隔的第三施用间隔持续至少连续3天;更优选至少连续4天;还更优选至少连续5天;甚至更优选连续3至14天,优选连续3至10天,更优选连续3至7天;最优选连续5至11天,并且特别是连续5至7天。在另一个优选实施方案中,独立于任何后续施用间隔的第三施用间隔持续连续2至6天;更优选连续2至5天;还更优选连续2至4天;甚至更优选连续3天。

[0084] 在优选实施方案中,西博帕多的第三日剂量在310至490 μg ,更优选320至480 μg ,还更优选330至470 μg ,还更优选340至460 μg ,甚至更优选350至450 μg ,最优选360至440 μg ,并且特别是370至430 μg 的范围内。在另一个优选实施方案中,西博帕多的第三日剂量在110至290 μg ,更优选120至280 μg ,还更优选130至270 μg ,还更优选140至260 μg ,甚至更优选150至250 μg ,最优选160至240 μg ,并且特别是170至230 μg 的范围内。优选的西博帕多的第三日剂量包括但不限于约150 μg 、约175 μg 、约200 μg 、约225 μg 、约250 μg 、约275 μg 、约300 μg 、约325 μg 、约350 μg 、约375 μg 、约400 μg 、约425 μg 和约450 μg 。

[0085] 优选地,在第三施用间隔的任何一天,西博帕多以相同的施用频率施用,其可以是每天一次(sid)或每天两次(bid),而每天一次施用(sid)是特别优选的。

[0086] 当每日两次施用第三日剂量的西博帕多时,所述第三日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分,其中一部分在白天例如早上施用,另一部分在同一天但在数小时后(优选在约12小时后,例如在晚上)施用。

[0087] 西博帕多的第三日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用,最优选口服。

[0088] 当根据另外包含第三施用间隔的施用方案施用西博帕多时,西博帕多的第二日剂量低于西博帕多的第三日剂量。

[0089] 优选地,

[0090] -西博帕多的第一日剂量在西博帕多的第三日剂量的5至45重量%的范围内,更优选10至40重量%,还更优选15至35重量%,最优选20至30重量%。

[0091] -西博帕多的第二日剂量在西博帕多的第三日剂量的30至70重量%的范围内,更优选35至65重量%,还更优选40至60重量%,最优选45至55重量%。

[0092] 在优选实施方案中,西博帕多的第一日剂量:西博帕多的第二日剂量:西博帕多的第三日剂量($[\mu\text{g}] \pm 5\% : [\mu\text{g}] \pm 5\% : [\mu\text{g}] \pm 5\%$)的比率选自以下组成的组:

[0093]

25:50:75	25:50:100	25:50:125	25:50:150	25:50:175	25:50:200
25:50:225	25:50:250	25:50:275	25:50:300	25:50:350	25:50:350
25:50:375	25:50:400	25:50:425	25:50:450	25:50:475	25:50:500
25:75:100	25:75:125	25:75:150	25:75:175	25:75:200	25:75:225
25:75:250	25:75:275	25:75:300	25:75:325	25:75:350	25:75:375
25:75:400	25:75:425	25:75:450	25:75:475	25:75:500	25:100:125
25:100:150	25:100:175	25:100:200	25:100:225	25:100:250	25:100:275
25:100:300	25:100:325	25:100:350	25:100:375	25:100:400	25:100:425
25:100:450	25:100:475	25:100:500	25:125:150	25:125:175	25:125:200
25:125:225	25:125:250	25:125:275	25:125:300	25:125:325	25:125:350
25:125:375	25:125:400	25:125:425	25:125:450	25:125:475	25:125:500
25:150:175	25:150:200	25:150:225	25:150:250	25:150:275	25:150:300
25:150:325	25:150:350	25:150:375	25:150:400	25:150:425	25:150:450
25:150:475	25:150:500	25:175:200	25:175:225	25:175:250	25:175:275
25:175:300	25:175:325	25:175:350	25:175:375	25:175:400	25:175:425
25:175:450	25:175:475	25:175:500	25:200:225	25:200:250	25:200:275

[0094]

25:200:30 0	25:200:32 5	25:200:35 0	25:200:37 5	25:200:40 0	25:200:42 5
25:200:45 0	25:200:47 5	25:200:50 0	25:225:25 0	25:225:27 5	25:225:30 0
25:225:32 5	25:225:35 0	25:225:37 5	25:225:40 0	25:225:42 5	25:225:45 0
25:225:47 5	25:225:50 0	25:250:27 5	25:250:30 0	25:250:32 5	25:250:35 0
25:250:37 5	25:250:40 0	25:250:42 5	25:250:45 0	25:250:47 5	25:250:50 0
25:275:30 0	25:275:32 5	25:275:35 0	25:275:37 5	25:275:40 0	25:275:42 5
25:275:45 0	25:275:47 5	25:275:50 0	25:300:32 5	25:300:35 0	25:300:37 5
25:300:40 0	25:300:42 5	25:300:45 0	25:300:47 5	25:300:50 0	

[0095]

50:75:100	50:75:125	50:75:150	50:75:175	50:75:200	50:75:225
50:75:250	50:75:275	50:75:300	50:75:325	50:75:350	50:75:375
50:75:400	50:75:425	50:75:450	50:75:475	50:75:500	50:100:12 5
50:100:15 0	50:100:17 5	50:100:20 0	50:100:22 5	50:100:25 0	50:100:27 5
50:100:30 0	50:100:32 5	50:100:35 0	50:100:37 5	50:100:40 0	50:100:42 5
50:100:45 0	50:100:47 5	50:100:50 0	50:125:15 0	50:125:17 5	50:125:20 0
50:125:22 5	50:125:25 0	50:125:27 5	50:125:30 0	50:125:32 5	50:125:35 0
50:125:37 5	50:125:40 0	50:125:42 5	50:125:45 0	50:125:47 5	50:125:50 0
50:150:17 5	50:150:20 0	50:150:22 5	50:150:25 0	50:150:27 5	50:150:30 0
50:150:32 5	50:150:35 0	50:150:37 5	50:150:40 0	50:150:42 5	50:150:45 0
50:150:47 5	50:150:50 0	50:175:20 0	50:175:22 5	50:175:25 0	50:175:27 5
50:175:30 0	50:175:32 5	50:175:35 0	50:175:37 5	50:175:40 0	50:175:42 5
50:175:45 0	50:175:47 5	50:175:50 0	50:200:22 5	50:200:25 0	50:200:27 5
50:200:30	50:200:32	50:200:35	50:200:37	50:200:40	50:200:42

[0096]

0	5	0	5	0	5
50:200:45 0	50:200:47 5	50:200:50 0	50:225:25 0	50:225:27 5	50:225:30 0
50:225:32 5	50:225:35 0	50:225:37 5	50:225:40 0	50:225:42 5	50:225:45 0
50:225:47 5	50:225:50 0	50:250:27 5	50:250:30 0	50:250:32 5	50:250:35 0
50:250:37 5	50:250:40 0	50:250:42 5	50:250:45 0	50:250:47 5	50:250:50 0
50:275:30 0	50:275:32 5	50:275:35 0	50:275:37 5	50:275:40 0	50:275:42 5
50:275:45 0	50:275:47 5	50:275:50 0	50:300:32 5	50:300:35 0	50:300:37 5
50:300:40 0	50:300:42 5	50:300:45 0	50:300:47 5	50:300:50 0	

[0097]

75:100:12 5	75:100:15 0	75:100:17 5	75:100:20 0	75:100:22 5	75:100:25 0
75:100:27 5	75:100:30 0	75:100:32 5	75:100:35 0	75:100:37 5	75:100:40 0
75:100:42 5	75:100:45 0	75:100:47 5	75:100:50 0	75:125:15 0	75:125:17 5
75:125:20 0	75:125:22 5	75:125:25 0	75:125:27 5	75:125:30 0	75:125:32 5
75:125:35 0	75:125:37 5	75:125:40 0	75:125:42 5	75:125:45 0	75:125:47 5
75:125:50 0	75:150:17 5	75:150:20 0	75:150:22 5	75:150:25 0	75:150:27 5
75:150:30 0	75:150:32 5	75:150:35 0	75:150:37 5	75:150:40 0	75:150:42 5
75:150:45 0	75:150:47 5	75:150:50 0	75:175:20 0	75:175:22 5	75:175:25 0
75:175:27 5	75:175:30 0	75:175:32 5	75:175:35 0	75:175:37 5	75:175:40 0
75:175:42 5	75:175:45 0	75:175:47 5	75:175:50 0	75:200:22 5	75:200:25 0
75:200:27 5	75:200:30 0	75:200:32 5	75:200:35 0	75:200:37 5	75:200:40 0
75:200:42 5	75:200:45 0	75:200:47 5	75:200:50 0	75:225:25 0	75:225:27 5
75:225:30 0	75:225:32 5	75:225:35 0	75:225:37 5	75:225:40 0	75:225:42 5

[0098]

75:225:45 0	75:225:47 5	75:225:50 0	75:250:27 5	75:250:30 0	75:250:32 5
75:250:35 0	75:250:37 5	75:250:40 0	75:250:42 5	75:250:45 0	75:250:47 5
75:250:50 0	75:275:30 0	75:275:32 5	75:275:35 0	75:275:37 5	75:275:40 0
75:275:42 5	75:275:45 0	75:275:47 5	75:275:50 0	75:300:32 5	75:300:35 0
75:300:37 5	75:300:40 0	75:300:42 5	75:300:45 0	75:300:47 5	75:300:50 0

[0099]

100:125:1 50	100:125:1 75	100:125:2 00	100:125:2 25	100:125:2 50	100:125:2 75
100:125:3 00	100:125:3 25	100:125:3 50	100:125:3 75	100:125:4 00	100:125:4 25
100:125:4 50	100:125:4 75	100:125:5 00	100:150:1 75	100:150:2 00	100:150:2 25
100:150:2 50	100:150:2 75	100:150:3 00	100:150:3 25	100:150:3 50	100:150:3 75
100:150:4 00	100:150:4 25	100:150:4 50	100:150:4 75	100:150:5 00	100:175:2 00
100:175:2 25	100:175:2 50	100:175:2 75	100:175:3 00	100:175:3 25	100:175:3 50
100:175:3 75	100:175:4 00	100:175:4 25	100:175:4 50	100:175:4 75	100:175:5 00
100:200:2 25	100:200:2 50	100:200:2 75	100:200:3 00	100:200:3 25	100:200:3 50
100:200:3 75	100:200:4 00	100:200:4 25	100:200:4 50	100:200:4 75	100:200:5 00
100:225:2 50	100:225:2 75	100:225:3 00	100:225:3 25	100:225:3 50	100:225:3 75
100:225:4 00	100:225:4 25	100:225:4 50	100:225:4 75	100:225:5 00	100:250:2 75
100:250:3 00	100:250:3 25	100:250:3 50	100:250:3 75	100:250:4 00	100:250:4 25
100:250:4 50	100:250:4 75	100:250:5 00	100:275:3 00	100:275:3 25	100:275:3 50
100:275:3 75	100:275:4 00	100:275:4 25	100:275:4 50	100:275:4 75	100:275:5 00
100:300:3 25	100:300:3 50	100:300:3 75	100:300:4 00	100:300:4 25	100:300:4 50
100:300:4	100:300:5				

[0100]	75	00				
	125:150:1 75	125:150:2 00	125:150:2 25	125:150:2 50	125:150:2 75	125:150:3 00
	125:150:3 25	125:150:3 50	125:150:3 75	125:150:4 00	125:150:4 25	125:150:4 50
	125:150:4 75	125:150:5 00	125:175:2 00	125:175:2 25	125:175:2 50	125:175:2 75
	125:175:3 00	125:175:3 25	125:175:3 50	125:175:3 75	125:175:4 00	125:175:4 25
	125:175:4 50	125:175:4 75	125:175:5 00	125:200:2 25	125:200:2 50	125:200:2 75
	125:200:3 00	125:200:3 25	125:200:3 50	125:200:3 75	125:200:4 00	125:200:4 25
[0101]	125:200:4 50	125:200:4 75	125:200:5 00	125:225:2 50	125:225:2 75	125:225:3 00
	125:225:3 25	125:225:3 50	125:225:3 75	125:225:4 00	125:225:4 25	125:225:4 50
	125:225:4 75	125:225:5 00	125:250:2 75	125:250:3 00	125:250:3 25	125:250:3 50
	125:250:3 75	125:250:4 00	125:250:4 25	125:250:4 50	125:250:4 75	125:250:5 00
	125:275:3 00	125:275:3 25	125:275:3 50	125:275:3 75	125:275:4 00	125:275:4 25
	125:275:4 50	125:275:4 75	125:275:5 00	125:300:3 25	125:300:3 50	125:300:3 75
	125:300:4 00	125:300:4 25	125:300:4 50	125:300:4 75	125:300:5 00	
	150:175:2 00	150:175:2 25	150:175:2 50	150:175:2 75	150:175:3 00	150:175:3 25
	150:175:3 50	150:175:3 75	150:175:4 00	150:175:4 25	150:175:4 50	150:175:4 75
	150:175:5 00	150:200:2 25	150:200:2 50	150:200:2 75	150:200:3 00	150:200:3 25
[0102]	150:200:3 50	150:200:3 75	150:200:4 00	150:200:4 25	150:200:4 50	150:200:4 75
	150:200:5 00	150:225:2 50	150:225:2 75	150:225:3 00	150:225:3 25	150:225:3 50
	150:225:3 75	150:225:4 00	150:225:4 25	150:225:4 50	150:225:4 75	150:225:5 00
	150:250:2	150:250:3	150:250:3	150:250:3	150:250:3	150:250:4

	75	00	25	50	75	00
	150:250:4 25	150:250:4 50	150:250:4 75	150:250:5 00	150:275:3 00	150:275:3 25
[0103]	150:275:3 50	150:275:3 75	150:275:4 00	150:275:4 25	150:275:4 50	150:275:4 75
	150:275:5 00	150:300:3 25	150:300:3 50	150:300:3 75	150:300:4 00	150:300:4 25
	150:300:4 50	150:300:4 75	150:300:5 00			

	175:200:2 25	175:200:2 50	175:200:2 75	175:200:3 00	175:200:3 25	175:200:3 50
	175:200:3 75	175:200:4 00	175:200:4 25	175:200:4 50	175:200:4 75	175:200:5 00
	175:225:2 50	175:225:2 75	175:225:3 00	175:225:3 25	175:225:3 50	175:225:3 75
	175:225:4 00	175:225:4 25	175:225:4 50	175:225:4 75	175:225:5 00	175:250:2 75
[0104]	175:250:3 00	175:250:3 25	175:250:3 50	175:250:3 75	175:250:4 00	175:250:4 25
	175:250:4 50	175:250:4 75	175:250:5 00	175:275:3 00	175:275:3 25	175:275:3 50
	175:275:3 75	175:275:4 00	175:275:4 25	175:275:4 50	175:275:4 75	175:275:5 00
	175:300:3 25	175:300:3 50	175:300:3 75	175:300:4 00	175:300:4 25	175:300:4 50
	175:300:4 75	175:300:5 00				

[0105] 其中优选地根据每个上述优选实施方案, 优选地第一施用间隔以及第二施用间隔以及第三施用间隔各自持续至少连续3天; 更优选至少连续4天; 还更优选至少连续5天; 甚至更优选连续3至14天, 优选连续3至10天, 更优选连续3至7天; 最优选连续5至11天, 并且特别是连续5至7天。

[0106] 在所述第三施用间隔后, 可以终止滴定阶段, 即可以在第三日剂量下继续施用西博帕多, 由此开始连续阶段。

[0107] 因此, 在优选实施方案中, 施用方案是三阶段 (3个连续施用间隔)。优选地, 所述三阶段施用方案包括至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天或至少21天; 在第一施用间隔期间西博帕多的第一日剂量在 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内, 优选每天口服施用一次 (sid); 在第二施用间隔期间西博帕多的第二日剂量在 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内, 优选每天口服施用一次 (sid); 并且在第三施用间隔期间西博帕多的第三日剂量在 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $450\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内, 优选每天口服

施用一次(sid)。优选地,在以第一施用间隔开始施用西博帕多后3至9天,更优选4至8天,还更优选5至7天开始第二施用间隔,并且在开始第二施用间隔后3至9天,更优选4至8天,还更优选5至7天开始第三施用间隔。

[0108] 或者,在所述第三施用间隔后,滴定阶段可以继续,即以第四日剂量施用西博帕多,持续第四施用间隔。在这个阶段,西博帕多的第四日剂量可以进一步增加或减少,这取决于受试者的个体需求。

[0109] 因此,在优选实施方案中,根据包括上述优选的第三施用间隔并且另外包括以下的施用方案施用西博帕多

[0110] (iv) 第四施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,并且没有中断紧接着第三施用间隔,其中在第四施用间隔的每一天施用第四日剂量的西博帕多;

[0111] 其中西博帕多的所述第三日剂量低于西博帕多的所述第四日剂量。

[0112] 当根据另外包括第四施用间隔的施用方案施用西博帕多时,第四施用间隔没有中断紧接着第三施用间隔。

[0113] 在优选实施方案中,独立于任何先前或后续施用间隔的第四施用间隔持续至少连续3天;更优选至少连续4天;还更优选至少连续5天;甚至更优选连续3至14天,优选连续3至10天,更优选连续3至7天;最优选连续5至11天,并且特别是连续5至7天。在另一个优选实施方案中,独立于任何后续施用间隔的第四施用间隔持续连续2至6天;更优选连续2至5天;还更优选连续2至4天;甚至更优选连续3天。

[0114] 在优选实施方案中,西博帕多的第四日剂量在510至690 μg ,更优选520至680 μg ,还更优选530至670 μg ,还更优选540至660 μg ,甚至更优选550至650 μg ,最优选560至640 μg ,并且特别是570至630 μg 的范围内。在另一个优选实施方案中,西博帕多的第四日剂量在210至390 μg ,更优选220至380 μg ,还更优选230至370 μg ,还更优选240至360 μg ,甚至更优选250至350 μg ,最优选260至340 μg ,并且特别是270至330 μg 的范围内。优选的西博帕多的第四日剂量包括但不限于约250 μg 、约275 μg 、约300 μg 、约325 μg 、约350 μg 、约375 μg 、约400 μg 、约425 μg 、约450 μg 、约475 μg 、约500 μg 、约525 μg 、约550 μg 、约575 μg 、约600 μg 、约625 μg 和约650 μg 。

[0115] 优选地,在第四施用间隔的任何一天,西博帕多以相同的施用频率施用,其可以是每天一次(sid)或每天两次(bid),而每天一次施用(sid)是特别优选的。

[0116] 当每日两次施用第四日剂量的西博帕多时,所述第四日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分,其中一部分在白天例如早上施用,另一部分在同一天但在数小时后(优选在约12小时后,例如在晚上)施用。

[0117] 西博帕多的第四日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用,最优选口服。

[0118] 其中西博帕多的第三日剂量低于西博帕多的第四日剂量。

[0119] 优选地,

[0120] -西博帕多的第一日剂量在西博帕多的第四日剂量的5至30重量%的范围内,更优选10至25重量%,还更优选15至20重量%;和/或

[0121] -西博帕多的第二日剂量在西博帕多的第四日剂量的15至50重量%的范围内,更优选20至45重量%,还更优选25至40重量%,最优选30至35重量%;和/或

[0122] -西博帕多的第三日剂量在西博帕多的第四日剂量的50至75重量%的范围内,更

优选55至80重量%，还更优选60至75重量%，最优选65至70重量%。

[0123] 在所述第四施用间隔后，可以终止滴定阶段，即可以在第四日剂量下继续施用西博帕多，由此开始连续阶段。

[0124] 因此，在优选实施方案中，施用方案是四阶段（4个连续施用间隔）。优选地，所述四阶段施用方案包括至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天或至少28天；在第一施用间隔期间西博帕多的第一日剂量在 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内，优选每天口服施用一次（sid）；在第二施用间隔期间西博帕多的第二日剂量在 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内，优选每天口服施用一次（sid）；在第三施用间隔期间西博帕多的第三日剂量在 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $450\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内，优选每天口服施用一次（sid）；并且在第四施用间隔期间西博帕多的第四日剂量在 $550\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $650\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内，优选每天口服施用一次（sid）。优选地，在以第一施用间隔开始施用西博帕多后3至9天，更优选4至8天，还更优选5至7天开始第二施用间隔，在开始第二施用间隔后3至9天，更优选4至8天，还更优选5至7天开始第三施用间隔，并且在开始第三施用间隔后3至9天，更优选4至8天，还更优选5至7天开始第四施用间隔。

[0125] 或者，在所述第四施用间隔后，滴定阶段可以继续，即以第五日剂量施用西博帕多，持续第五施用间隔。在这个阶段，西博帕多的第五日剂量可以进一步增加或减少，这取决于受试者的个体需求。

[0126] 因此，在优选实施方案中，根据包括上述优选的第四施用间隔并且另外包括以下的施用方案施用西博帕多

[0127] (iv) 第五施用间隔，持续至少1天，优选至少连续2天，并且没有中断紧接着第二施用间隔，其中在第五施用间隔的每一天施用第五日剂量的西博帕多；

[0128] 其中西博帕多的第四日剂量低于西博帕多的第五日剂量。

[0129] 第五施用间隔没有中断紧接着第四施用间隔。

[0130] 优选地，独立于任何后续施用间隔的第五施用间隔持续连续2至6天；更优选连续2至5天；还更优选连续2至4天；甚至更优选连续3天。

[0131] 优选地，西博帕多的第五日剂量在310至 $490\mu\text{g}$ ，更优选320至 $480\mu\text{g}$ ，还更优选330至 $470\mu\text{g}$ ，还更优选340至 $460\mu\text{g}$ ，甚至更优选350至 $450\mu\text{g}$ ，最优选360至 $440\mu\text{g}$ ，并且特别是370至 $430\mu\text{g}$ 的范围内。优选的西博帕多的第五日剂量包括但不限于约 $350\mu\text{g}$ 、约 $375\mu\text{g}$ 、约 $400\mu\text{g}$ 、约 $425\mu\text{g}$ 和约 $450\mu\text{g}$ 。

[0132] 优选地，在第五施用间隔的任何一天，西博帕多以相同的施用频率施用，其可以是每天一次（sid）或每天两次（bid），而每天一次施用（sid）是特别优选的。

[0133] 当每日两次施用第五日剂量的西博帕多时，所述第五日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分，其中一部分在白天例如早上施用，另一部分在同一天但在数小时后（优选在约12小时后，例如在晚上）施用。

[0134] 西博帕多的第五日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用，最优选口服。

[0135] 当根据另外包含第五施用间隔的施用方案施用西博帕多时，西博帕多的第四日剂

量低于西博帕多的第五日剂量。

[0136] 优选地,

[0137] -西博帕多的第一日剂量在西博帕多的第五日剂量的5.0至20重量%的范围内,更优选7.5至17.5重量%,还更优选10至15重量%;和/或

[0138] -西博帕多的第二日剂量在西博帕多的第五日剂量的7.5至45重量%的范围内,更优选10至40重量%,还更优选15至35重量%,最优选20至30重量%;和/或

[0139] -西博帕多的第三日剂量在西博帕多的第五日剂量的30至70重量%的范围内,更优选35至65重量%,还更优选40至60重量%,最优选45至55重量%;和/或

[0140] -西博帕多的第四日剂量在西博帕多的第五日剂量的55至95重量%的范围内,更优选60至90重量%,还更优选65至85重量%,最优选70至80重量%。

[0141] 在所述第五施用间隔后,可以终止滴定阶段,即可以在第五日剂量下继续施用西博帕多,由此开始连续阶段。

[0142] 因此,在优选实施方案中,施用方案是五阶段(5个连续施用间隔)。优选地,所述五阶段施用方案包括至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天或至少28天;在第一施用间隔期间西博帕多的第一日剂量在 $25\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $75\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第二施用间隔期间西博帕多的第二日剂量在 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第三施用间隔期间西博帕多的第三日剂量在 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第四施用间隔期间西博帕多的第四日剂量在 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);并且在第五施用间隔期间西博帕多的第五日剂量在 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $450\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid)。优选地,在以第一施用间隔开始施用西博帕多后2至4天、更优选3天开始第二施用间隔,在开始第二施用间隔后2至4天、更优选3天开始第三施用间隔,并且在开始第三施用间隔后2至4天、更优选3天开始第四施用间隔,并且在开始第四施用间隔后2至4天、更优选3天开始第五施用间隔。

[0143] 或者,在所述第五施用间隔后,滴定阶段可以继续,即以第六日剂量施用西博帕多,持续第六施用间隔。在这个阶段,西博帕多的第六日剂量可以进一步增加或减少,这取决于受试者的个体需求。

[0144] 因此,在优选实施方案中,根据包括上述优选的第五施用间隔并且另外包括以下的施用方案施用西博帕多

[0145] (iv) 第六施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,并且没有中断紧接着第五施用间隔,其中在第六施用间隔的每一天施用第六日剂量的西博帕多;

[0146] 其中西博帕多的第五日剂量低于西博帕多的第六日剂量。

[0147] 第六施用间隔没有中断紧接着第五施用间隔。

[0148] 优选地,独立于任何后续施用间隔的第六施用间隔持续连续2至6天;更优选连续2至5天;还更优选连续2至4天;甚至更优选连续3天。

[0149] 优选地,西博帕多的第六日剂量在410至 $590\mu\text{g}$,更优选420至 $580\mu\text{g}$,还更优选430至 $570\mu\text{g}$,还更优选440至 $560\mu\text{g}$,甚至更优选450至 $550\mu\text{g}$,最优选460至 $540\mu\text{g}$,并且特别是

470至530 μg 的范围内。优选的西博帕多的第六日剂量包括但不限于约450 μg 、约475 μg 、约500 μg 、约525 μg 和约550 μg 。

[0150] 优选地,在第六施用间隔的任何一天,西博帕多以相同的施用频率施用,其可以是每天一次(sid)或每天两次(bid),而每天一次施用(sid)是特别优选的。

[0151] 当每日两次施用第六日剂量的西博帕多时,所述第六日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分,其中一部分在白天例如早上施用,另一部分在同一天但在数小时后(优选在约12小时后,例如在晚上)施用。

[0152] 西博帕多的第六日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用,最优选口服。

[0153] 当根据另外包含第六施用间隔的施用方案施用西博帕多时,西博帕多的第五日剂量低于西博帕多的第六日剂量。

[0154] 优选地,

[0155] -西博帕多的第一日剂量在西博帕多的第六日剂量的2.5至17.5重量%的范围内,更优选5.0至15重量%,还更优选7.5至12.5重量%;和/或

[0156] -西博帕多的第二日剂量在西博帕多的第六日剂量的10至30重量%的范围内,更优选12.5至27.5重量%,还更优选15至25重量%,最优选17.5至22.5重量%;和/或

[0157] -西博帕多的第三日剂量在西博帕多的第六日剂量的20至60重量%的范围内,更优选25至55重量%,还更优选30至50重量%,最优选35至45重量%;和/或

[0158] -西博帕多的第四日剂量在西博帕多的第六日剂量的40至80重量%的范围内,更优选45至75重量%,还更优选50至70重量%,最优选55至65重量%;和/或

[0159] -西博帕多的第五日剂量在西博帕多的第六日剂量的60至97.5重量%的范围内,更优选65至95重量%,还更优选70至90重量%,最优选75至85重量%。

[0160] 在所述第六施用间隔后,可以终止滴定阶段,即可以在第六日剂量下继续施用西博帕多,由此开始连续阶段。

[0161] 因此,在优选实施方案中,施用方案是六阶段(6个连续施用间隔)。优选地,所述六阶段施用方案包括至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天或至少28天;在第一施用间隔期间西博帕多的第一日剂量在25 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 至75 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第二施用间隔期间西博帕多的第二日剂量在50 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 至150 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第三施用间隔期间西博帕多的第三日剂量在150 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 至250 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第四施用间隔期间西博帕多的第四日剂量在250 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 至350 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第五施用间隔期间西博帕多的第五日剂量在350 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 至450 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);并且在第六施用间隔期间西博帕多的第六日剂量在450 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 至550 $\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid)。优选地,在以第一施用间隔开始施用西博帕多后2至4天,更优选3天开始第二施用间隔,在开始第二施用间隔后2至4天,更优选3天开始第三施用间隔,并且在开始第三施用间隔后2至4天,更优选3天开始第四施用间隔,并且在开始第四施用间隔后2至4天,更优选3天开始第五施用间隔,并且在开始

第五施用间隔后2至4天,更优选3天开始第六施用间隔。

[0162] 或者,在所述第六施用间隔后,滴定阶段可以继续,即以第七日剂量施用西博帕多,持续第七施用间隔。在这个阶段,西博帕多的第七日剂量可以进一步增加或减少,这取决于受试者的个体需求。

[0163] 因此,在优选实施方案中,根据包括上述优选的第六施用间隔并且另外包括以下的施用方案施用西博帕多

[0164] (iv) 第七施用间隔,持续至少1天,优选至少连续2天,并且没有中断紧接着第六施用间隔,其中在第七施用间隔的每一天施用第七日剂量的西博帕多;

[0165] 其中西博帕多的第六日剂量低于西博帕多的第七日剂量。

[0166] 第七施用间隔没有中断紧接着第六施用间隔。

[0167] 优选地,独立于任何后续施用间隔的第七施用间隔持续连续2至6天;更优选连续2至5天;还更优选连续2至4天;甚至更优选连续3天。

[0168] 优选地,西博帕多的第七日剂量在510至690 μg ,更优选520至680 μg ,还更优选530至670 μg ,还更优选540至660 μg ,甚至更优选550至650 μg ,最优选560至640 μg ,并且特别是570至630 μg 的范围内。优选的西博帕多的第七日剂量包括但不限于约550 μg 、约575 μg 、约600 μg 、约625 μg 和约650 μg 。

[0169] 优选地,在第七施用间隔的任何一天,西博帕多以相同的施用频率施用,其可以是每天一次(sid)或每天两次(bid),而每天一次施用(sid)是特别优选的。

[0170] 当每日两次施用第七日剂量的西博帕多时,所述第七日剂量优选分成大致或完全相同大小的两部分,其中一部分在白天例如早上施用,另一部分在同一天但在数小时后(优选在约12小时后,例如在晚上)施用。

[0171] 西博帕多的第七日剂量可以口服、经颊、舌下、经粘膜、腰椎内、腹膜内、透皮、静脉内、肌内、臀肌内、皮内或皮下施用,最优选口服。

[0172] 当根据另外包含第七施用间隔的施用方案施用西博帕多时,西博帕多的第六日剂量低于西博帕多的第七日剂量。

[0173] 优选地,

[0174] -西博帕多的第一日剂量在西博帕多的第七日剂量的4.0至12重量%的范围内,更优选5.0至11重量%,还更优选6.0至10重量%;和/或

[0175] -西博帕多的第二日剂量在西博帕多的第七日剂量的9.0至26重量%的范围内,更优选11至24重量%,还更优选13至22重量%,最优选15至20重量%;和/或

[0176] -西博帕多的第三日剂量在西博帕多的第七日剂量的15至50重量%的范围内,更优选20至45重量%,还更优选25至40重量%,最优选30至35重量%;和/或

[0177] -西博帕多的第四日剂量在西博帕多的第七日剂量的30至70重量%的范围内,更优选35至65重量%,还更优选40至60重量%,最优选45至55重量%;和/或

[0178] -西博帕多的第五日剂量在西博帕多的第七日剂量的50至85重量%的范围内,更优选55至80重量%,还更优选60至75重量%,最优选65至70重量%;和/或

[0179] -西博帕多的第六日剂量在西博帕多的第七日剂量的65至97.5重量%的范围内,更优选70至95重量%,还更优选75至90重量%,最优选80至85重量%。

[0180] 在所述第七施用间隔后,可以终止滴定阶段,即可以在第七日剂量下继续施用西

博帕多,由此开始连续阶段。

[0181] 因此,在优选实施方案中,施用方案是七阶段(7个连续施用间隔)。优选地,所述七阶段施用方案包括至少4天、至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天、至少10天、至少11天、至少12天、至少13天、至少14天、至少15天、至少16天、至少17天、至少18天、至少19天、至少20天、至少21天、至少22天、至少23天、至少24天、至少25天、至少26天、至少27天或至少28天;在第一施用间隔期间西博帕多的第一日剂量在 $25\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $75\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第二施用间隔期间西博帕多的第二日剂量在 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第三施用间隔期间西博帕多的第三日剂量在 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第四施用间隔期间西博帕多的第四日剂量在 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);在第五施用间隔期间西博帕多的第五日剂量在 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $450\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);并且在第六施用间隔期间西博帕多的第六日剂量在 $450\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $550\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid);并且在第七施用间隔期间西博帕多的第七日剂量在 $550\mu\text{g} \pm 5\%$ 至 $650\mu\text{g} \pm 5\%$ 的范围内,优选每天口服施用一次(sid)。优选地,在以第一施用间隔开始施用西博帕多后2至4天,更优选3天开始第二施用间隔,在开始第二施用间隔后2至4天,更优选3天开始第三施用间隔,并且在开始第三施用间隔后2至4天,更优选3天开始第四施用间隔,并且在开始第四施用间隔后2至4天,更优选3天开始第五施用间隔,并且在开始第五施用间隔后2至4天,更优选3天开始第六施用间隔,并且在开始第六施用间隔后2至4天,更优选3天开始第七施用间隔。

[0182] 在优选实施方案中,第一日剂量的西博帕多、第二日剂量的西博帕多、任选第三日剂量的西博帕多、和/或任选第四日剂量的西博帕多、和/或任选第五日剂量的西博帕多、和/或任选第六日剂量的西博帕多、和/或任选第七日剂量的西博帕多彼此独立地口服施用。

[0183] 在优选实施方案中,第一日剂量的西博帕多、第二日剂量的西博帕多、任选第三日剂量的西博帕多、和/或任选第四日剂量的西博帕多、和/或任选第五日剂量的西博帕多、和/或任选第六日剂量的西博帕多、和/或任选第七日剂量的西博帕多彼此独立地每天施用一次,优选大约在每天的同一时间。优选地,第一日剂量的西博帕多、第二日剂量的西博帕多、任选第三日剂量的西博帕多、任选第四日剂量的西博帕多、任选第五日剂量的西博帕多、任选第六日剂量的西博帕多以及任选第七日剂量的西博帕多各自每天施用一次,优选大约在每天的同一时间。

[0184] 在优选实施方案中,彼此独立的第一施用间隔、第二施用间隔、任选第三施用间隔、和/或任选第四施用间隔、和/或任选第五施用间隔、和/或任选第六施用间隔、和/或任选第七施用间隔持续至少连续3天;更优选至少连续4天;还更优选至少连续5天;甚至更优选连续3至14天,优选连续3至10天,更优选连续3至7天;最优选连续5至11天,并且特别是连续5至7天。在其它优选实施方案中,彼此独立的第一施用间隔、第二施用间隔、任选第三施用间隔、和/或任选第四施用间隔、和/或任选第五施用间隔、和/或任选第六施用间隔、和/或任选第七施用间隔持续连续2至4天,优选连续3天。优选地,第一施用间隔、第二施用间隔、任选第三施用间隔、和/或任选第四施用间隔、和/或任选第五施用间隔、和/或任选第六施用间隔、和/或任选第七施用间隔各自持续相同时间段。

[0185] 在优选实施方案中,根据本发明的施用方案包括

[0186] (i) 第一施用间隔,持续至少连续 α 天,其中在所述第一施用间隔的每一天口服施用第一日剂量的西博帕多;

[0187] (ii) 第二施用间隔,持续至少连续 β 天并且没有中断紧接着所述第一施用间隔,其中在所述第二施用间隔的每一天口服施用第二日剂量的西博帕多;

[0188] (iii) 第三施用间隔,持续至少连续 γ 天并且没有中断紧接着第二施用间隔,其中在第三施用间隔的每一天口服施用第三日剂量的西博帕多;

[0189] (iv) 任选地,第四施用间隔,持续至少连续 δ 天并且没有中断紧接着所述第三施用间隔,其中在所述第四施用间隔的每一天口服施用第四日剂量的西博帕多;

[0190] (v) 任选地,第五施用间隔,持续至少连续 ϵ 天并且没有中断紧接着第四施用间隔,其中在第五施用间隔的每一天口服施用第五日剂量的西博帕多;

[0191] (vi) 任选地,第六施用间隔,持续至少连续 ϕ 天并且没有中断紧接着所述第五施用间隔,其中在所述第六施用间隔的每一天口服施用第六日剂量的西博帕多;和

[0192] (vii) 任选地,第七施用间隔,持续至少连续 χ 天并且没有中断紧接着所述第六施用间隔,其中在所述第七施用间隔的每一天口服施用第七日剂量的西博帕多;

[0193] 并满足以下要求 A_1 至 C_7 中的任何一项:

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7
[0194] 第一日剂量[μg]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第二日剂量[μg]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第三日剂量[μg]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	A_8	A_9	A_{10}	A_{11}	A_{12}	A_{13}	A_{14}
[0195] 第一日剂量[μg]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第二日剂量[μg]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第三日剂量[μg]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	A ₁₅	A ₁₆	A ₁₇	A ₁₈	A ₁₉	A ₂₀	A ₂₁
[0196]	第一日剂量[μg]	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20
	α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
	第二日剂量[μg]	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20
	β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
	第三日剂量[μg]	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20
	γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
		B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆
[0197]	第一日剂量[μg]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
	α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
	第二日剂量[μg]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
	β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
[0198]	第三日剂量[μg]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
	γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
	第四日剂量[μg]	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80
	δ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
		B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁	B ₁₂	B ₁₃
	第一日剂量[μg]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
	α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
[0199]	第二日剂量[μg]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
	β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
	第三日剂量[μg]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
	γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2
	第四日剂量[μg]	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50
	δ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2

	B ₁₅	B ₁₆	B ₁₇	B ₁₈	B ₁₉	B ₂₀	B ₂₁
[0200] 第一日剂量[μg]	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20
α [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第二日剂量[μg]	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20
β [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第三日剂量[μg]	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20
γ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第四日剂量[μg]	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20
δ [天]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	B ₂₂	B ₂₃
[0201] 第一日剂量[μg]	100	100
α [天]	6	7
第二日剂量[μg]	200	200

	6	7
[0202] β [天]	6	7
第三日剂量[μg]	400	400
γ [天]	6	7
第四日剂量[μg]	600	600
δ [天]	≥ 2	≥ 2

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇
第一日剂量 [μg]	50±40	50±40	50±40	50±20	50±20	50±20	50
α [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
第二日剂量 [μg]	100±80	100±80	100±80	100±40	100±40	100±40	100
β [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
第三日剂量 [μg]	200±80	200±80	200±80	200±40	200±40	200±40	200
γ [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
第四日剂量 [μg]	300±80	300±80	300±80	300±40	300±40	300±40	300
δ [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
第五日剂量 [μg]	400±80	400±80	400±80	400±40	400±40	400±40	400
ε [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
第六日剂量 [μg]	500±80	500±80	500±80	500±40	500±40	500±40	500
φ [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
第七日剂量 [μg]	600±80	600±80	600±80	600±40	600±40	600±40	600
χ [天]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	≥2

[0203] 因此,实施方案A₁₉例如意指根据本发明的施用方案包括

[0205] (i) 第一施用间隔,持续连续4至10天(7±3天),其中在第一施用间隔的连续4至10天的每一天口服施用第一日剂量的总计80-120μg(100±20μg)的西博帕多;

[0206] (ii) 第二施用间隔,持续连续4至10天(7±3天)并且没有中断紧接着第一施用间隔,其中在第二施用间隔的连续4至10天的每一天口服施用第二日剂量的总计180-220μg(200±20μg)的西博帕多;;

[0207] (iii) 第三施用间隔,持续连续4至10天(7±3天)并且没有中断紧接着第二施用间隔,其中在第三施用间隔的连续4至10天的每一天口服施用第三日剂量的总计380-420μg(400±20μg)的西博帕多;

[0208] 优选地,西博帕多每天施用一次(sid)或每天施用两次(bid),而每天施用一次(sid)是特别优选的。优选地,每天施用的次数是一致的,即当在第一施用间隔期间,西博帕多每天施用一次(sid),在第二施用间隔期间,优选地西博帕多也每天施用一次(sid)。这同样适用于任选的第三施用间隔和任选的第四施用间隔和任选的第五施用间隔和任选的第六施用间隔和任选的第七施用间隔。

[0209] 优选地,口服施用西博帕多。优选地,施用途径是一致的,即当在第一施用间隔期间,西博帕多口服施用,在第二施用间隔期间,优选地西博帕多也口服施用。这同样适用于任选的第三施用间隔和任选的第四施用间隔和任选的第五施用间隔和任选的第六施用间隔和任选的第七施用间隔。

[0210] 施用方案可以是静态的(强制的)或动态的。

[0211] 在特别优选的实施方案中,受试者以每天一次(sid)口服施用的西博帕多开始治

疗,第一日剂量为 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ 。5至7天后,第一日剂量增加至第二日剂量,总计 $200\mu\text{g} \pm 5\%$ 。这是继续使用的最低剂量。根据受试者的判断,则向上滴定可以以最少5至7天的间隔以 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ 的增量或以 $200\mu\text{g} \pm 5\%$ 的增量发生。根据受试者的判断,向下滴定(优选地不低于最小剂量)也允许使用相同的递减而没有时间限制。

[0212] 在另一个特别优选的实施方案中,受试者以每天一次(sid)口服施用的西博帕多开始治疗,第一日剂量为 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 。2至4天后,第一日剂量增加至第二日剂量,总计 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ 。这是继续使用的最低剂量。根据受试者的判断,则向上滴定可以以最少2至4天的间隔以 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ 的增量或以 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ 的增量或以 $200\mu\text{g} \pm 5\%$ 的增量发生。根据受试者的判断,向下滴定(优选地不低于最小剂量)也允许使用相同的递减而没有时间限制。

[0213] 滴定西博帕多可以有效减少因副作用造成的中断,同时保持化合物的镇痛性质。对于先前由于诸如头晕、恶心和呕吐的副作用而难以忍受镇痛药的患者,情况尤其如此。该结果基于由于不良副作用而停止使用该药剂的患者的累计比例。

[0214] 根据本发明的西博帕多用于治疗疼痛。

[0215] 优选地,根据本发明的西博帕多用于治疗疼痛,由此降低不良事件的发生率。

[0216] 优选地,疼痛是

[0217] -急性疼痛或慢性疼痛;和/或

[0218] -伤害性疼痛或神经性疼痛;和/或

[0219] -术后疼痛、恶性疼痛和/或炎性疼痛。

[0220] 根据本发明治疗的优选类型的疼痛包括但不限于由糖尿病性神经病引起的疼痛、由外周神经病引起的疼痛、由带状疱疹后神经痛引起的疼痛、由纤维肌痛引起的疼痛、腰背痛、由骨关节炎引起的疼痛、内脏疼痛、肌肉骨骼疼痛等。

[0221] 本发明的另一个方面涉及用于治疗有此需要的受试者(通常是人)的疼痛的方法,所述方法包括根据如上所述的本发明的施用方案施用西博帕多。

[0222] 本发明的另一方面涉及根据如上所述的本发明的施用方案,将西博帕多用于制造用于施用的药物的用途。

[0223] 本发明的另一个方面涉及一种试剂盒,所述试剂盒包括多种根据如上所述的本发明的施用方案用于施用西博帕多的施用单位。

[0224] 优选地,该试剂盒包括

[0225] 大量至少 α 个施用单位A,每个施用单位含有第一日剂量的西博帕多,其适于在第一施用间隔期间每日一次(sid)口服施用;

[0226] 大量至少 β 个施用单位B,每个施用单位含有第二日剂量的西博帕多,其适于在没有中断紧接着第一施用间隔的第二施用间隔期间每日一次(sid)口服施用;

[0227] 大量至少 γ 个施用单位C,每个施用单位含有第三日剂量的西博帕多,其适于在没有中断紧接着第二施用间隔的第三施用间隔期间每日一次(sid)口服施用;和

[0228] 任选地,大量至少 δ 个施用单位D,每个施用单位含有第四日剂量的西博帕多,其适于在没有中断紧接着第三施用间隔的第四施用间隔期间每日一次(sid)口服施用,

[0229] 任选地,大量至少 ϵ 个施用单位E,每个施用单位含有第五日剂量的西博帕多,其适于在没有中断紧接着第四施用间隔的第五施用间隔期间每日一次(sid)口服施用,

[0230] 任选地,大量至少 ϕ 个施用单位F,每个施用单位含有第六日剂量的西博帕多,其

适于在没有中断紧接着第五施用间隔的第六施用间隔期间每日一次 (sid) 口服施用,

[0231] 任选地, 大量至少 χ 个施用单位G, 每个施用单位含有第七日剂量的西博帕多, 其适于在没有中断紧接着第六施用间隔的第七施用间隔期间每日一次 (sid) 口服施用,

[0232] 其中试剂盒满足以下要求A₁至C₇中的任何一项:

	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇
[0233] 第一日剂量 [μg]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
α [施用单位]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

A 的数量]							
[0234] 第二日剂量 [μg]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
β [施用单位 B 的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第三日剂量 [μg]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
γ [施用单位 C 的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	A ₈	A ₉	A ₁₀	A ₁₁	A ₁₂	A ₁₃	A ₁₄
[0235] 第一日剂量 [μg]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
α [施用单 位A的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第二日剂量 [μg]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
β [施用单 位B的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第三日剂量 [μg]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
γ [施用单 位C的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

[0236]

	A ₁₅	A ₁₆	A ₁₇	A ₁₈	A ₁₉	A ₂₀	A ₂₁
第一日剂量 [μg]	100±20	100±20	100±20	100±20	100±20	100±20	100±20
α [施用单位 A 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第二日剂量 [μg]	200±20	200±20	200±20	200±20	200±20	200±20	200±20
β [施用单位 B 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第三日剂量 [μg]	400±20	400±20	400±20	400±20	400±20	400±20	400±20
γ [施用单位 C 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1

[0237]

	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇
第一日剂 量[μg]	100±80	100±80	100±80	100±80	100±80	100±80	100±80

[0238]

α [施用单 位 A 的数 量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第二日剂 量[μg]	200±80	200±80	200±80	200±80	200±80	200±80	200±80
β [施用单 位 B 的数 量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第三日剂 量[μg]	400±80	400±80	400±80	400±80	400±80	400±80	400±80
γ [施用单 位 C 的数 量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第四日剂 量[μg]	600±80	600±80	600±80	600±80	600±80	600±80	600±80
δ [施用单 位 D 的数 量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1

[0239]

	B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁	B ₁₂	B ₁₃	B ₁₄
第一日剂量[μg]	100±50	100±50	100±50	100±50	100±50	100±50	100±50
α [施用单位 A 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第二日剂量[μg]	200±50	200±50	200±50	200±50	200±50	200±50	200±50
β [施用单位 B 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第三日剂量[μg]	400±50	400±50	400±50	400±50	400±50	400±50	400±50
γ [施用单位 C 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1
第四日剂量[μg]	600±50	600±50	600±50	600±50	600±50	600±50	600±50
δ [施用单位 D 的数量]	≥3	≥4	≥5	≥6	7±3	6±2	6±1

[0240]

	B ₁₅	B ₁₆	B ₁₇	B ₁₈	B ₁₉	B ₂₀	B ₂₁
第一日剂量[μg]	100±20	100±20	100±20	100±20	100±20	100±20	100±20

[0241]	α [施用单位 A 的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
	第二日剂量 [μg]	200 ± 20	200 ± 20	200 ± 20	200 ± 20	200 ± 20	200 ± 20	200 ± 20
	β [施用单位 B 的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
	第三日剂量 [μg]	400 ± 20	400 ± 20	400 ± 20	400 ± 20	400 ± 20	400 ± 20	400 ± 20
	γ [施用单位 C 的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
	第四日剂量 [μg]	600 ± 20	600 ± 20	600 ± 20	600 ± 20	600 ± 20	600 ± 20	600 ± 20
	δ [施用单位 D 的数量]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1

[0242]		B_{22}	B_{23}
	第一日剂量 [μg]	100	100
	α [天]	6	7
	第二日剂量 [μg]	200	200
	β [天]	6	7
	第三日剂量 [μg]	400	400
	γ [天]	6	7
	第四日剂量 [μg]	600	600
	δ [天]	≥ 2	≥ 2

[0243]		C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7
	第一日剂量 [μg]	50 ± 40	50 ± 40	50 ± 40	50 ± 20	50 ± 20	50 ± 20	50
	α [施用单位 A 的数量]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1	≥ 2	≥ 3	3 ± 1	3
	第二日剂量 [μg]	100 ± 80	100 ± 80	100 ± 80	100 ± 40	100 ± 40	100 ± 40	100
	β [施用单位 B 的数量]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1	≥ 2	≥ 3	3 ± 1	3
	第三日剂量 [μg]	200 ± 80	200 ± 80	200 ± 80	200 ± 40	200 ± 40	200 ± 40	200
γ [施用单位 C 的数量]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1	≥ 2	≥ 3	3 ± 1	3	

[0244]	第四日剂量 [μg]	300±80	300±80	300±80	300±40	300±40	300±40	300
	δ [施用单位 D的数量]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
	第五日剂量 [μg]	400±80	400±80	400±80	400±40	400±40	400±40	400
	ε [施用单位 E 的数量]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
	第六日剂量 [μg]	500±80	500±80	500±80	500±40	500±40	500±40	500
	φ [施用单位 F 的数量]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	3
	第七日剂量 [μg]	600±80	600±80	600±80	600±40	600±40	600±40	600
	χ [施用单位 G 的数量]	≥2	≥3	3±1	≥2	≥3	3±1	≥2

[0245] 以下实施例更详细地描述了本发明,并且旨在说明本发明而不是限制其范围。

[0246] 基于合并的临床数据,开发了剂量-不良事件-退出模型。采用逻辑回归模型来模拟不良事件的严重程度。然后将预测的不良事件严重程度纳入时间-退出模型作为退出概率的协变量。建立联合剂量-不良事件-退出模型以同时模拟不良事件和退出。

[0247] 不良事件严重程度的模型:

$$[0248] \text{Logit}[P(AE_{ij} \leq m)] = \sum_{k=0}^m \beta_k + f_p(t_j) + f_d(D_{ij}) + \eta_i$$

[0249] 其中

[0250] AE_{ij}=不良事件(恶心、呕吐、头晕)的严重程度,i=受试者,j=时间

[0251] P(AE_{ij}≤m)=时间j时的受试者i的AE严重程度AE_{ij}≤m,m∈[0,3)的概率

[0252] f_p(t_j)是时间j时的安慰剂/时间效应

[0253] f_d(D_{ij})是剂量效应,其中D_{ij}=时间j时受试者i的剂量

[0254] β_k=群体平均基线Logit概率

[0255] η_i=个体间随机效应

[0256] Logit(p) = log(p/(1-p))

[0257] 退出时间模型:

$$[0258] h_{ij} = h_0 \times \exp(\text{COV}_{ij}) \quad \text{COV}_{ij} = \theta_{\text{PAE}} \times \text{PAE}_{ij}$$

$$[0259] S_{ij} = \exp\left(-\int_0^j h_{ij}\right) \quad f_{ij} = S_{ij} \times h_{ij}$$

[0260] 其中

[0261] h_{ij}是受试者i在时间j时的危险,其描述为在j之后的短时间段内退出的瞬时概率,假定受试者到时间j时没有退出

[0262] h₀是没有协变量(COV)影响的危险

- [0263] PAE_{ij} :对于时间j时的受试者i,来自logit模型的预测的AE的严重程度
- [0264] θPAE 是在危险中的AE的严重程度的影响
- [0265] S_{ij} 是时间j时的受试者i不退出的可能性
- [0266] f_{ij} 是时间j时的受试者i退出的概率密度
- [0267] 参考文献:Kowalski等,2003(30),315-336,JPKPD;Frame等,2009(36),565-584,来自这些参考文献的JKPD模型适用于构建当前的联合剂量-AE-退出模型。
- [0268] 开发群体药代动力学-药效学模型以估计几种剂量的西博帕多在腰背痛群体中的效应。结果在图1中示出。
- [0269] 基于该模型,图1显示安慰剂校正的西博帕多效应对应于施用剂量的浓度的依赖性。垂直线分别表示在口服施用200 μ g、400 μ g和600 μ g后,西博帕多的血浆浓度的界限。在试验结束时,将血浆浓度预测为中值浓度(90%置信区间),假设完全符合且没有退出。水平线表示安慰剂校正的西博帕多效应的临床显著阈值为0.7。
- [0270] 图2和3显示不良事件恶心、呕吐和头晕的概率。
- [0271] 图2显示如临床试验中观察到的恶心、呕吐和头晕的发生率,其中治疗以200 μ g的日剂量开始,3日后增加至400 μ g的日剂量(■)。
- [0272] 将这些观察到的不良事件与最终剂量也达到400 μ g西博帕多的两种不同滴定方案的模拟结果进行比较。
- [0273] 根据一种滴定方案(Δ),在5天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μ g的西博帕多,在5天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μ g的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的400 μ g的西博帕多。
- [0274] 根据另一种滴定方案(O),在7天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μ g的西博帕多,在7天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μ g的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的400 μ g的西博帕多。
- [0275] 从这些模拟中可以清楚地看出,两种滴定方案均显著降低不良事件恶心、呕吐和头晕的发生概率,因此将减少由于这些不良事件而导致的退出数量。
- [0276] 图3显示如临床试验中观察到的恶心、呕吐和头晕的发生率,其中治疗以200 μ g的日剂量开始,3日后增加至400 μ g的日剂量,随后增加至600 μ g的最终日剂量(■)。
- [0277] 将这些观察到的不良事件与最终剂量也达到600 μ g西博帕多的3种不同滴定方案的计算结果进行比较。
- [0278] 根据一种滴定方案(Δ),在5天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μ g的西博帕多,在5天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μ g的西博帕多,在5天的第三施用间隔期间每天一次施用第三日剂量的400 μ g的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的600 μ g的西博帕多。
- [0279] 根据另一种滴定方案(O),在7天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μ g的西博帕多,在7天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μ g的西博帕多,在7天的第三施用间隔期间每天一次施用第三日剂量的400 μ g的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的600 μ g的西博帕多。
- [0280] 根据仍然另一种滴定方案(\diamond),在7天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μ g的西博帕多,在5天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μ g的

西博帕多,在5天的第三施用间隔期间每天一次施用第三日剂量的400 μg 的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的600 μg 的西博帕多。

[0281] 从这些模拟中可以清楚地看出,所有三种滴定方案均显著降低不良事件恶心、呕吐和头晕的发生概率,因此将减少由于这些不良事件而导致的退出数量。

[0282] 图4和5显示了对应于之前在图2和图3中显示的模拟不良事件特征的模拟总退出。

[0283] 图4显示在每天施用一次的每种情况下安慰剂(●)、200 μg 西博帕多(■)或400 μg 西博帕多(◆)的总退出(400 μg 西博帕多在200 μg 西博帕多3天后第4天施用)。

[0284] 将这些总退出与对应于图2中显示的模拟不良事件特征的最终剂量达到400 μg 西博帕多的两种不同滴定方案的模拟结果进行比较。

[0285] 根据一种滴定方案(□),在5天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μg 的西博帕多,在5天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μg 的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的400 μg 的西博帕多。

[0286] 根据另一种滴定方案(○),在7天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μg 的西博帕多,在7天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μg 的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的400 μg 的西博帕多。

[0287] 从这些模拟中可以明显看出,两种滴定方案都显著减少总退出的数量。

[0288] 图5显示在每天施用一次的每种情况下安慰剂(●)、200 μg 西博帕多(■)、400 μg 西博帕多(◆)或600 μg 西博帕多(▲)的总退出(200 μg 西博帕多3天后的第4天施用400 μg 西博帕多;200 μg 西博帕多3天、接着400 μg 西博帕多3天后的第7天施用600 μg 西博帕多)。

[0289] 将这些总退出与最终剂量达到600 μg 西博帕多的三种不同滴定方案的模拟结果进行比较。

[0290] 根据一种滴定方案(□),在5天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μg 的西博帕多,在5天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μg 的西博帕多,在5天的第三施用间隔期间每天一次施用第三日剂量的400 μg 的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的600 μg 的西博帕多。

[0291] 根据另一种滴定方案(○),在7天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μg 的西博帕多,在7天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μg 的西博帕多,在7天的第三施用间隔期间每天一次施用第三日剂量的400 μg 的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的600 μg 的西博帕多。

[0292] 根据另一种滴定方案(Δ),在7天的第一施用间隔期间每天一次施用第一日剂量的100 μg 的西博帕多,在5天的第二施用间隔期间每天一次施用第二日剂量的200 μg 的西博帕多,在5天的第三施用间隔期间每天一次施用第三日剂量的400 μg 的西博帕多,并且随后每天一次施用恒定的第三日剂量的600 μg 的西博帕多。

[0293] 从这些模拟中可以明显看出,所有三种滴定方案都显著减少总退出的数量。

[0294] 图6显示作为天数函数的不良事件恶心、呕吐或头晕的概率。将每次通过相同中间剂量(100 μg 、200 μg 和400 μg)达到600 μg 西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较。根据最快的滴定方案(▲),西博帕多的日剂量每天增加。根据第二快的滴定方案(■),西博帕多的日剂量每两天增加。根据其它三种滴定方案(◇、○、□),在分别持续5天和7天的施用间隔后,西博帕多的日剂量增加。

[0295] 图7显示不同剂量的总退出。将每次通过相同中间剂量(100 μg 、200 μg 和400 μg)达到600 μg 西博帕多的最终日剂量的不同施用方案的模拟结果相互比较。根据最快的滴定方案(▲),西博帕多的日剂量每天增加。根据第二快的滴定方案(■),西博帕多的日剂量每两天增加。根据其它三种滴定方案(◇、○、□),在分别持续5天和7天的施用间隔后,西博帕多的日剂量增加。

[0296] 从这些模拟中可以清楚地看出,较慢的滴定方案分别显著降低不良事件(恶心、呕吐、头晕)的发生概率和总退出数量。

[0297] 图8显示作为天数函数的不良事件恶心、呕吐或头晕的概率。将每次达到600 μg 西博帕多的最终日剂量的两种不同施用方案的模拟结果(◇、■)相互比较,并与其中治疗以200 μg 的日剂量起始,然后增加至400 μg 的日剂量,随后达到600 μg 的最终日剂量(▲)的临床试验进行比较。

[0298] 图9显示不同给药方案的总退出。将每次达到600 μg 西博帕多的最终日剂量的三种不同施用方案的模拟结果(□、△、■)相互比较,并与其中治疗以200 μg 的日剂量起始,然后增加至400 μg 的日剂量,随后达到600 μg 的最终日剂量(▲)的临床试验进行比较。

[0299] 从这些模拟中可以清楚地看出,通过调整西博帕多的第一日剂量以及施用间隔的长度,不良事件(恶心、呕吐、眩晕)的发生概率和总退出数量可以分别显著减少。当第一日剂量足够低并且施用间隔足够长时,可以获得令人满意的结果。

[0300] 图10和11分别与图8和9相关,但另外包括从最初日剂量75 μg 开始的施用方案。

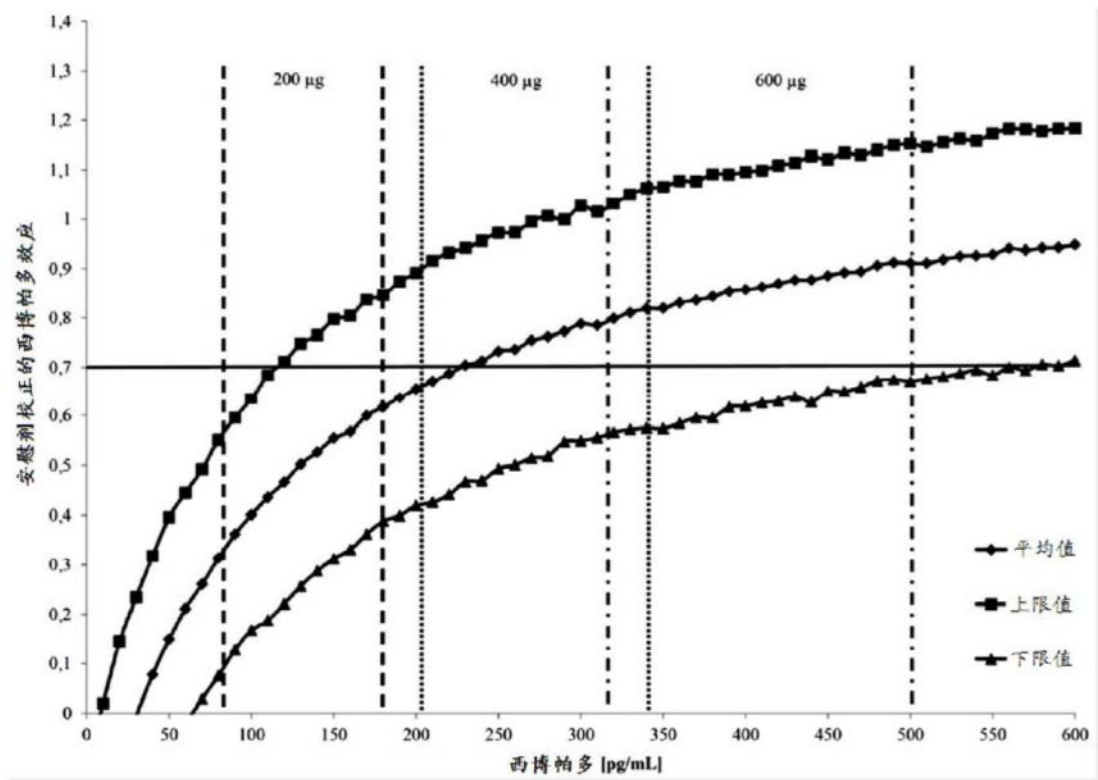


图1

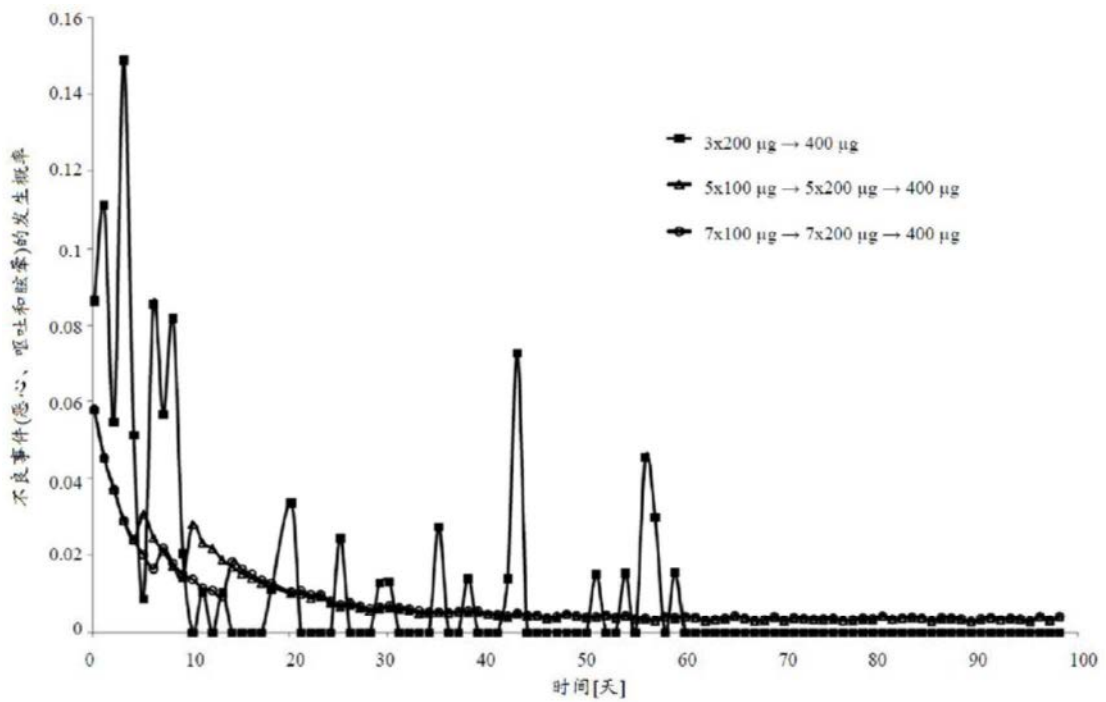


图2

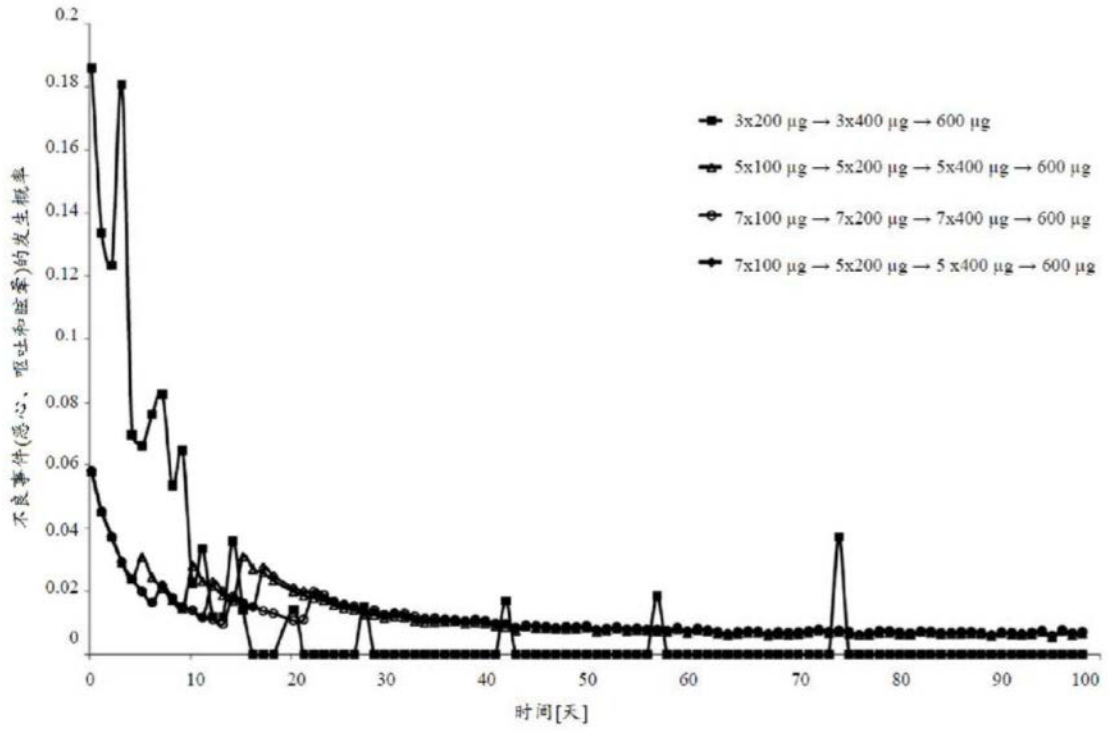


图3

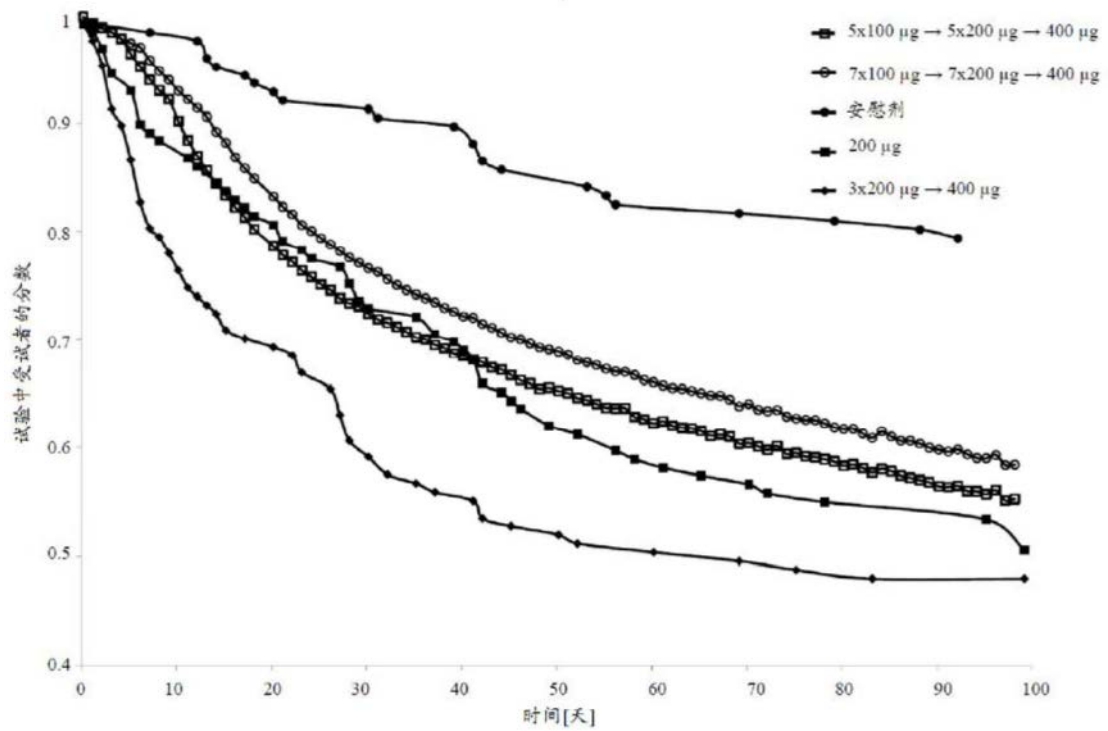


图4

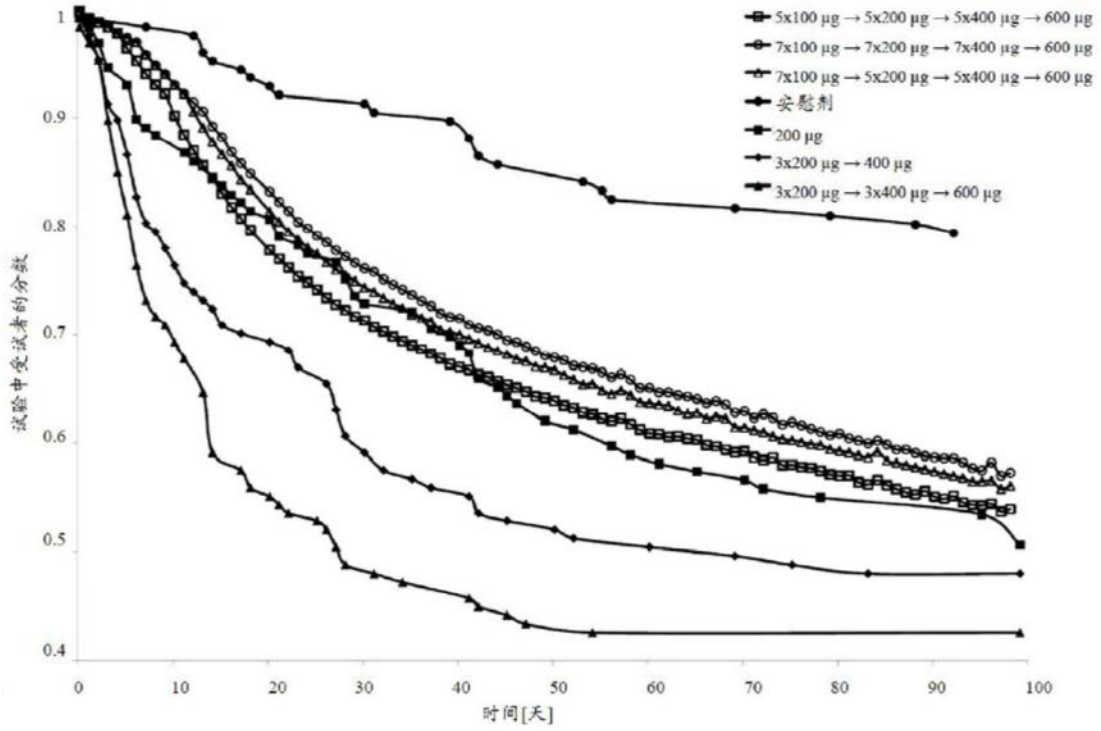


图5

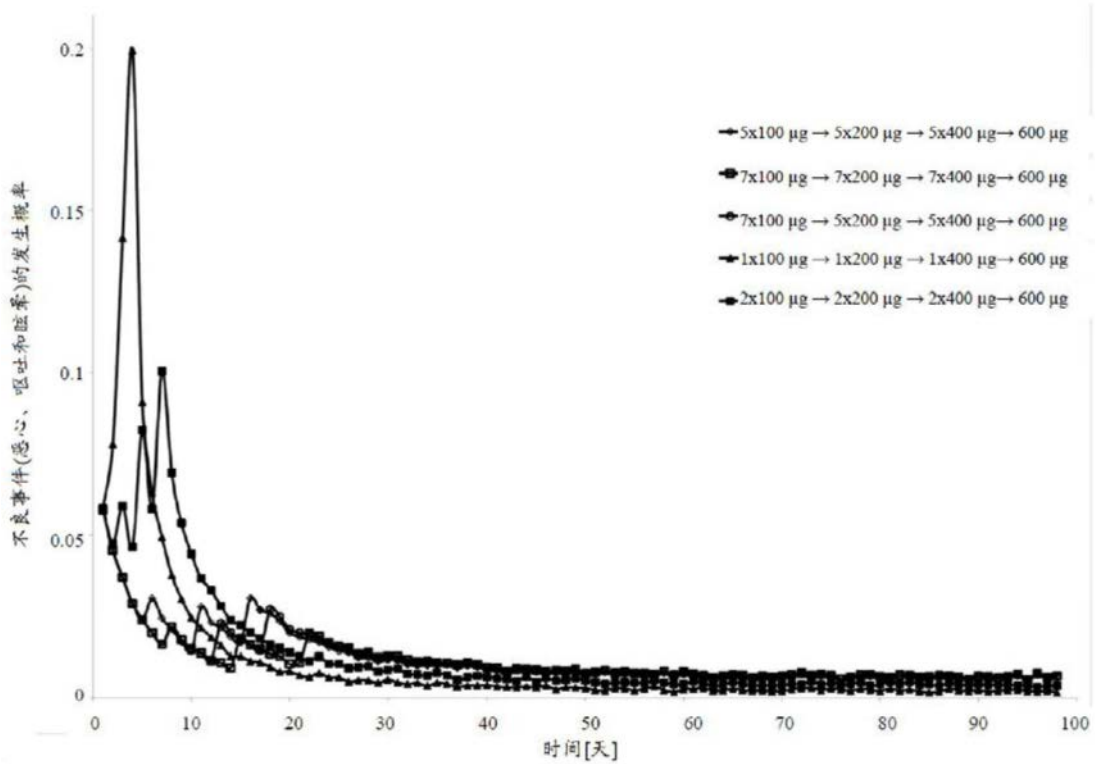


图6

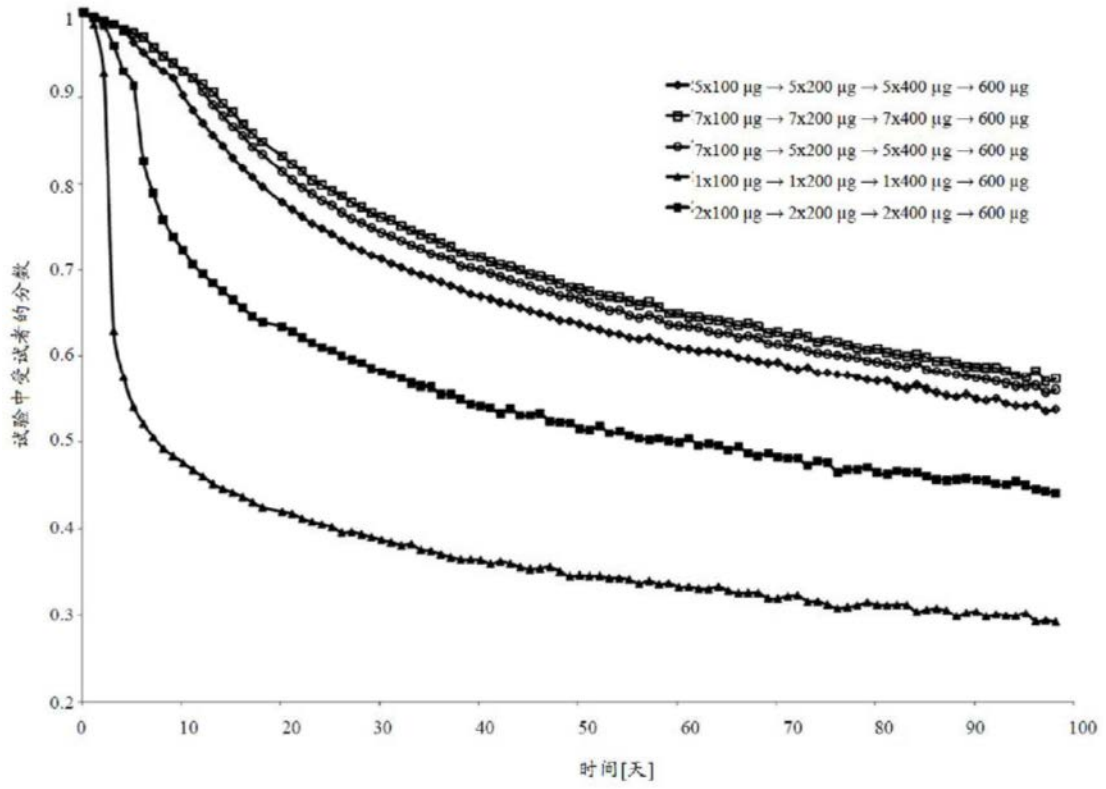


图7

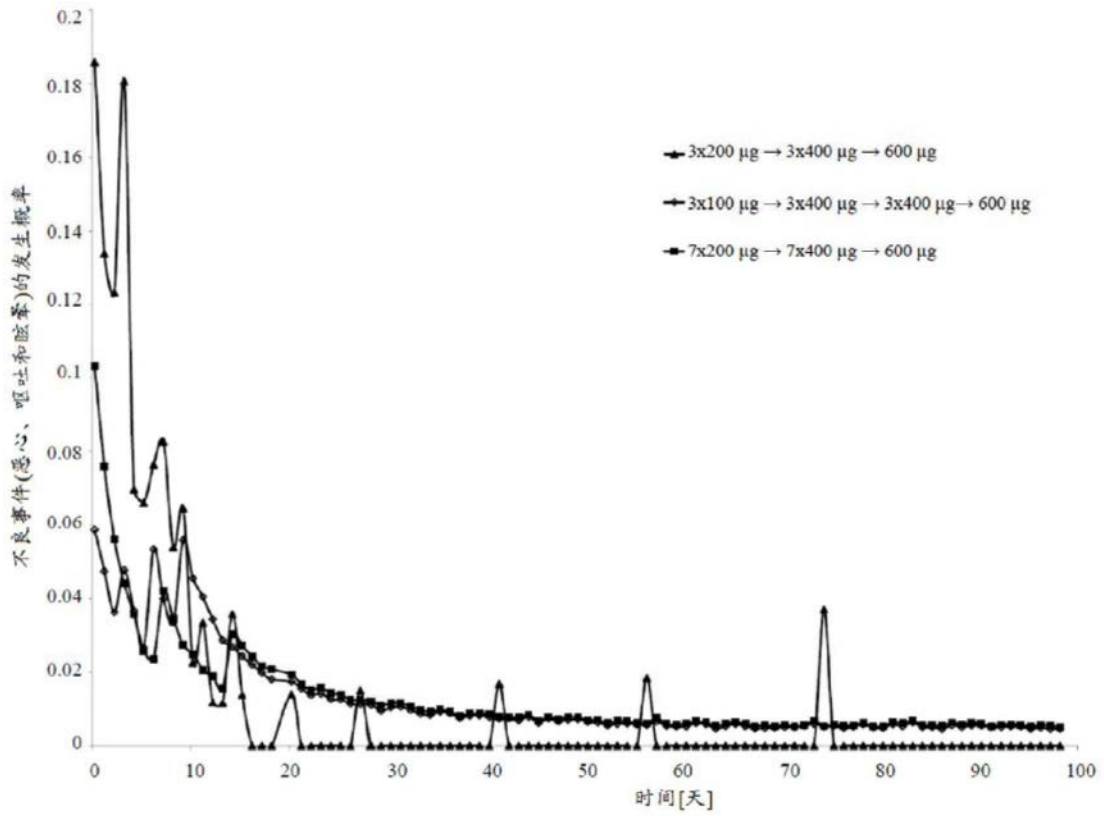


图8

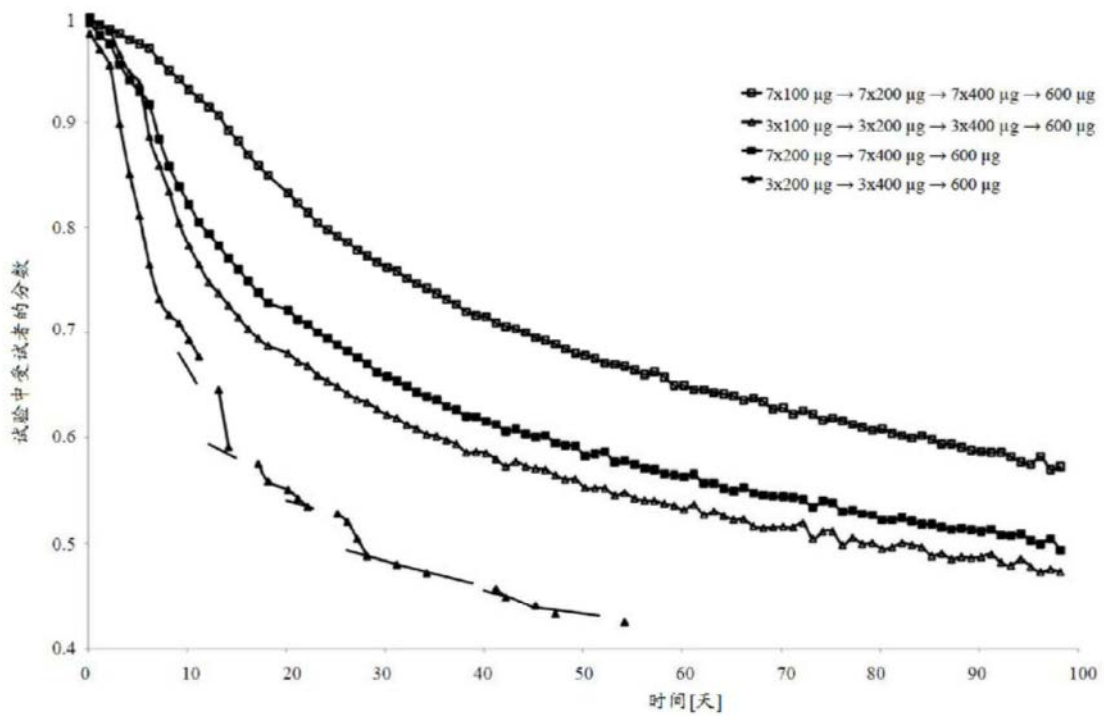


图9

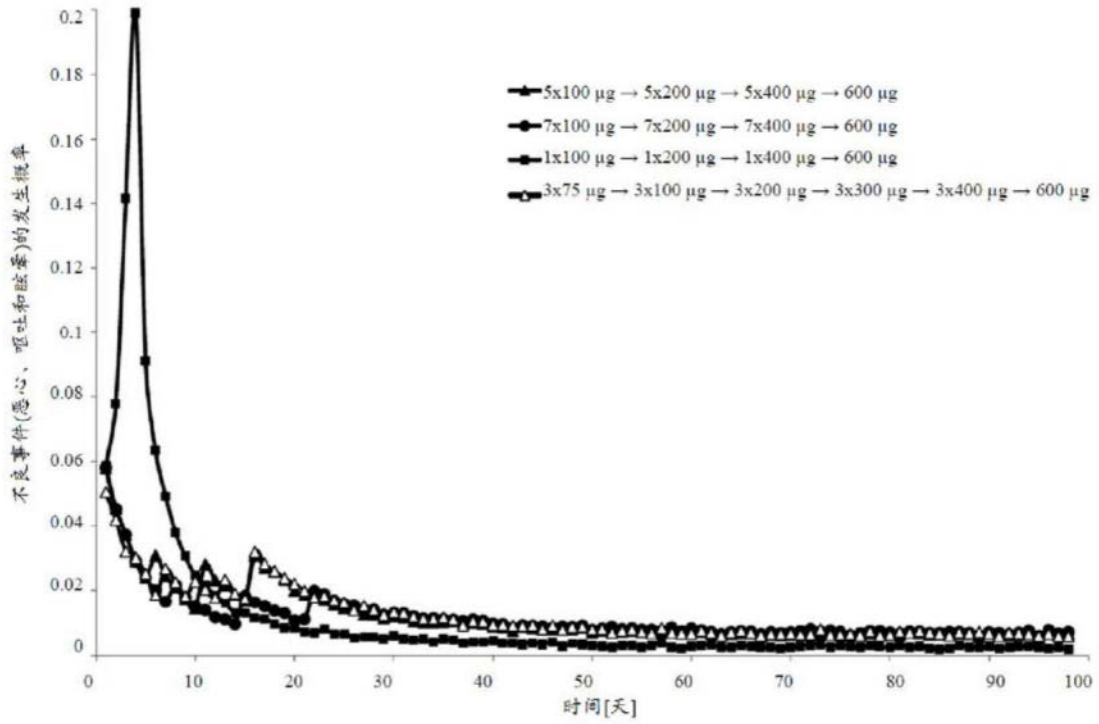


图10

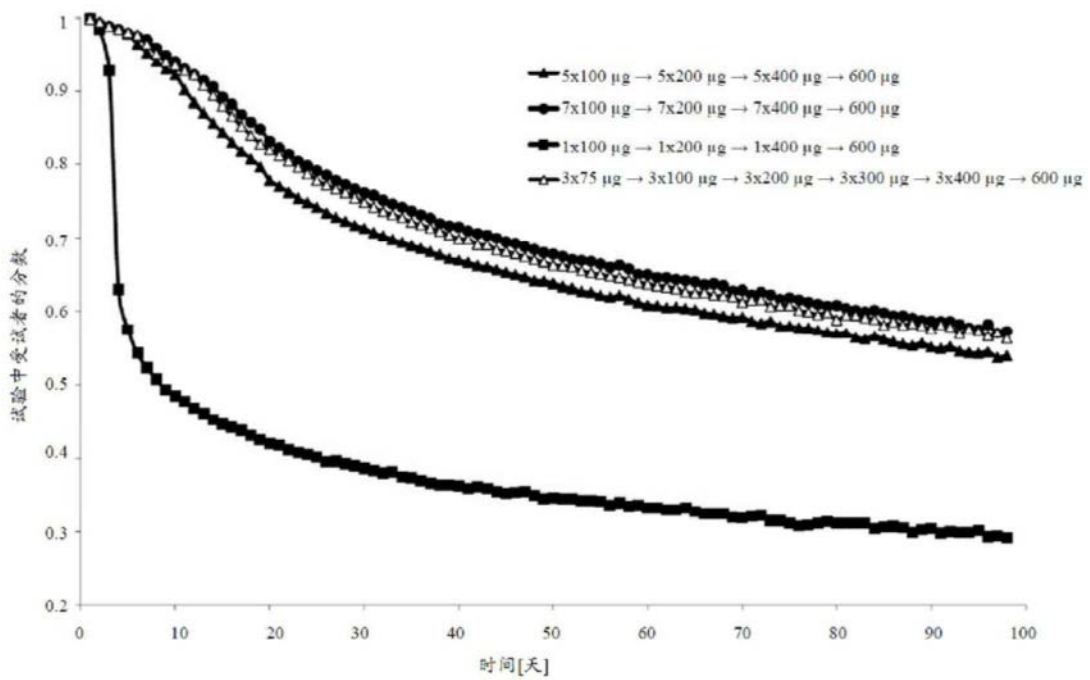


图11